

Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

На правах рукописи

Диль Станислав Викторович

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНТРАКОРОНАРНОГО
ВВЕДЕНИЯ ЭПИНЕФРИНА ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ФЕНОМЕНЕ
"NO-REFLOW" У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Вышков Евгений Викторович

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ	
ПРОБЛЕМЫ РЕФРАКТЕРНОГО ФЕНОМЕНА "NO-REFLOW".....	16
1.1 Эпидемиология инфаркта миокарда.....	16
1.2 Феномен "no-reflow" у пациентов с ИМпСТ	18
1.2.1 Значимость и распространенность феномена микроваскулярной обструкции или феномена "no-reflow".....	18
1.2.2 Патогенез феномена "no-reflow".....	20
1.2.3. Способы диагностики МВО или "no-reflow".....	22
1.2.4 Возможности МРТ сердца у пациентов с ИМпСТ.....	26
1.2.5 Возможности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) у пациентов с инфарктом миокарда.....	33
1.3 Возможности лечения и профилактики	35
1.3.1 Тромбаспирация и устройства дистальной эмболической защиты.....	35
1.3.2 Отсроченная реваскуляризация и тромболитизис.....	36
1.3.3 Ишемическое посткондиционирование.....	37
1.3.4.Методика пролонгированного раздувания стента.....	37
1.3.5 Терапевтическая гипотермия.....	38
1.3.6 Гипероксемическая реперфузия.....	38
1.3.7 Аденозин.....	38
1.3.8 Колхицин.....	39
1.3.9 Нитропруссид натрия.....	39
1.3.10 Нитроглицерин.....	40
1.3.11 Никорандил.....	40
1.3.12 Блокаторы кальциевых каналов.....	40
1.3.13 Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.....	41
1.3.14 Ингибиторы Rho-киназы.....	41
1.3.15 Эпинефрин.....	42

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Протокол исследования.....	47
2.2 Клиническая характеристика исследуемых больных.....	54
2.2.1 Клиническо-anamnestическая характеристика больных.....	54
2.3 Методы клинических исследований.....	56
2.4 Методы исследования.....	58
2.4.1. Электрокардиография.....	58
2.4.2. Коронароангиография.....	58
2.4.3 Лабораторные методы исследования.....	61
2.4.4 Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением.....	63
2.4.5 Динамическая ОФЭКТ.....	67
2.4.6 Эхокардиография.....	70
2.5 Статистическая обработка данных.....	72
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	74
3.1 Распространенность рефрактерного и обратимого феномена "no-reflow"	74
3.2 Сравнительная оценка исходных характеристик пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения.....	76
3.2.1 Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения	76
3.2.2 Исходные лабораторные показатели пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения.....	78
3.2.3 Исходные инструментальные и физикальные данные пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения.....	80
3.2.4 Медикаментозная терапия у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения.....	81
3.2.5 Ангиографические параметры пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения.....	83

3.3 Результаты применения эпинефрина у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow".....	85
3.3.1 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на уровень маркеров некроза миокарда, ангиографический кровоток и динамику сегмента ST у пациентов с ИМпST в сравнении со стандартной терапией.....	85
3.3.2 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на эхокардиографические показатели пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении со стандартной терапией.....	87
3.3.3 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на показатели МРТ у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении с контрольной группой.....	92
3.3.4 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на показатели перфузии по данным динамической ОФЭКТ у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в общей группе и в зависимости от типа лечения.....	96
3.3.5 Корреляционный анализ ключевых параметров миокардиального кровотока у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в общей группе и в зависимости от типа лечения.....	98
3.3.6 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на исходы заболевания у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении с контрольной группой.....	102
3.4 Безопасность интракоронарного введения эпинефрина у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow".....	103
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

На протяжении последних десятилетий основной задачей кардиологии в области лечения инфаркта миокарда была разработка стратегий и вмешательств, направленных на ограничение его размеров. Эта цель была достигнута благодаря методам ранней реперфузионной терапии, включая тромболитическую терапию и коронарную ангиопластику методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1]. Летальность пациентов, получающих реперфузионную терапию, существенно снижается по сравнению с пациентами без реперфузии [2]. Однако, польза ранней реперфузии уменьшается из-за явлений микроваскулярной обструкции (МВО) [3, 4]. В основе этого явления лежит ряд патогенетических компонентов, таких как: эндотелиальная дисфункция, отек перикапиллярных тканей, микроэмболизация атероматозными и тромботическими массами, воспалительная реакция в ответ на ишемию, сосудистый спазм.

Наряду с рекомендациями о максимально быстром восстановлении эпикардialного кровотока, в рамках терапии инфаркта миокарда с подъемом ST (ИМпST), все больше внимания уделяется визуализации повреждения миокарда на микрососудистом уровне. Длительные годы изучение повреждения миокарда на микрососудистом уровне было затруднено отсутствием точных методов диагностики. Факт наличия значительной МВО в виде феномена "no-reflow" диагностировали с применением инвазивной коронарной ангиографии (КАГ), а в последующем с помощью эхокардиографии с контрастированием. После начала внедрения в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, данная методика стала золотым стандартом диагностики МВО благодаря высокому пространственному разрешению и высокой воспроизводимости [5]. На данный момент проведено немало исследований, которые использовали кардио-МРТ-визуализацию. Эти исследования показали, что МВО ассоциирована с большим размером инфаркта миокарда и увеличением частоты MACE (major adverse cardiovascular events) [6-8]. А объем МВО коррелировал с увеличением смертности, госпитализаций по поводу острой

сердечной недостаточности и неблагоприятным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), независимо от размера инфаркта [9]. Это послужило причиной для использования количественной оценки этого феномена не только для прогнозирования исходов [10], но и в качестве новой мишени лечения ИМпСТ [8, 11].

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) еще больше расширяет наше понимание феномена «no-reflow», предоставляя количественные данные в реальном времени о миокардиальном кровотоке в условиях стресса, что позволяет детально оценить микрососудистую функцию и коронарный резерв. В отличие от статической визуализации, динамические методы фиксируют вызванные стрессом изменения в перфузии миокарда, предлагая детальную перспективу дисфункции коронарного резерва [12-14].

Конечно-диастолическое давление левого желудочка (КДД ЛЖ) может служить дополнительным маркером, указывающим на повышенное напряжение стенки, которое может неблагоприятно влиять на миокардиальный кровоток. Повышенное КДД ЛЖ отражает повышенное диастолическое напряжение стенки и нарушенный гемодинамический статус, потенциально ухудшая микрососудистую перфузию, усугубляя ишемическое повреждение и ограничивая восстановление тканей в случаях «no-reflow» [15, 16].

На данный момент, в арсенале имеется несколько медикаментозных и немедикаментозных подходов, которые способны позволить предотвратить возникновение феномена "no-reflow" [17]. Часть из этих препаратов, а именно блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, аденозин и метод тромбоэкстракции, с разным эффектом продемонстрировали свою способность оказывать воздействие на косвенные маркеры реперфузии миокарда, в том числе улучшение ангиографического кровотока и лучшее разрешение подъема сегмента ST [18, 19]. Несмотря на это, иногда феномен "no-reflow" оказывается рефрактерным к использованию таких методов воздействия. В таком случае говорят о рефрактерном феномене "no-reflow". При этом,

«рефрактерность», как степень тяжести феномена "no-reflow" четко не определена: в недавнем исследовании RESTORE под этим понятием понималась неэффективность использования как минимум двух медикаментозных и немедикаментозных методов [20], в исследовании Aksu T. с соавт. [21] - одной.

На сегодняшний день имеется относительно небольшое количество работ по оценке эффективности управлением рефрактерным феноменом "no-reflow", в большинстве случаев они представлены клиническими случаями [20] и немногочисленными пилотными исследованиями [20,23,24]. Что касается МВО, то в настоящий момент не существует средства успешно апробированного для снижения объема МВО при феномене "no-reflow". Таким образом, методы воздействия на МВО в текущий момент опираются на ограниченную доказательную базу, при том, что имеется очень много исследований посвященных профилактике и лечению феномена "no-reflow" [17].

Учитывая то, что коронарный спазм играет ключевую роль в развитии феномена "no-reflow" и является потенциально обратимым состоянием, продолжается поиск эффективных средств для его устранения. Одним из таких средств является эпинефрин, который может оказывать мощное воздействие на коронарное русло. Эпинефрин действует через бета-1 рецепторы, вызывая положительный инотропный и хронотропный эффект, что способствует улучшению сократительной способности сердца и увеличению сердечного ритма. В то же время, при более низких концентрациях эпинефрин активирует бета-2 рецепторы, расположенные в микрососудистых структурах коронарных артерий, что ведет к расширению сосудов и улучшению микроциркуляции.

Несколько пилотных исследований с небольшим числом участников исследовали интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном "no-reflow". Эти работы показали, что эпинефрин может положительно влиять на определенные маркеры реперфузии, такие как улучшение ангиографического кровотока и более эффективное разрешение подъема сегмента ST. Однако в этих исследованиях не проводилось систематической оценки воздействия эпинефрина

на микроваскулярное повреждение, что оставляет открытым вопрос о его долгосрочной эффективности и безопасности при данной патологии [20, 23, 24].

Гипотеза исследования

Интракоронарное введение эпинефрина позволит улучшить коронарную микроциркуляцию после проведения ЧКВ у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и рефрактерным феноменом "no-reflow", что обеспечит лучшее сохранение систолической функции ЛЖ и приведет к улучшению прогноза и клинического течения заболевания.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность интракоронарного введения эпинефрина с целью купирования рефрактерного феномена "no-reflow" у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при выполнении ЧКВ.

Задачи исследования

1. Изучить влияние интракоронарного введения эпинефрина на коронарный кровоток у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" во время выполнения ЧКВ.
2. Оценить влияние интракоронарного введения эпинефрина на миокардиальную перфузию в госпитальный период острого инфаркта миокарда, осложненного рефрактерным феноменом "no-reflow".
3. Оценить воздействие интракоронарного введения эпинефрина на структурно-функциональные параметры ЛЖ в остром периоде инфаркта миокарда с рефрактерным феноменом "no-reflow".
4. Изучить влияние интракоронарного введения эпинефрина на показатели гемодинамики во время ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow".
5. Изучить влияние интракоронарного введения эпинефрина во время ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" на клиническое течение заболевания в госпитальный и амбулаторный этапы наблюдения.

Научная новизна

Впервые обнаружено, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow" введение 100 мкг эпинефрина в инфаркт-связанную коронарную артерию (ИСКА) приводит к купированию этого феномена и восстановлению эпикардialного кровотока у большинства (55,6%) больных.

Впервые показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow" введение 100 мкг эпинефрина в ИСКА обеспечивает уменьшение объема МВО и более эффективное сохранение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Впервые показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow" введение 100 мкг эпинефрина в ИСКА является безопасной процедурой, при которой кратковременное повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) не требует дополнительных медикаментозных вмешательств и не приводит к жизнеугрожающим осложнениям.

Впервые проведена мультимодальная оценка миокардialного кровотока у пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow" с использованием инвазивной КАГ, контрастной МРТ и динамической ОФЭКТ.

Теоретическая значимость

Развитие феномена "no-reflow" при ИМпСТ обусловлено целым рядом патофизиологических механизмов, поэтому с целью его купирования изучалось применение медикаментов с разными механизмами действия. Несмотря на то, что при этом удавалось обнаружить положительные эффекты на отдельные показатели коронарного кровотока, убедительных данных по улучшению выживаемости больных и частоте осложнений не получено. Поэтому эта проблема сохраняет свою актуальность и соответственно требует решения. Эпинефрин – это препарат, который обычно используется для повышения АД и ЧСС, но в небольших дозах он является мощным коронаролитиком, таким образом, если использовать его только как коронаролитик, повышение АД и ЧСС

выступает в качестве побочного эффекта лечения. В настоящей работе показано, что эпинефрин действительно устраняет один из главных патогенетических механизмов феномена "no-reflow" – коронароспазм, что приводит не только к улучшению эпикардального кровотока, но и коронарной микроциркуляции в виде уменьшения МВО. Это в итоге реализуется в улучшение сократимости миокарда. При этом в использованных дозах такое лечение приводит к достаточно «мягкому» повышению АД и ЧСС, которое не требует дополнительной медикаментозной коррекции.

Таким образом, в работе предложен новый подход для купирования рефрактерного феномена "no-reflow", который подтверждает наличие коронароспазма при этом осложнении и который может быть основой для дальнейших исследований, в частности изучения комбинации эпинефрина с другими препаратами, улучшающими коронарный кровоток.

Практическая значимость

В работе показана возможность безопасного болюсного медленного введения 100 мкг эпинефрина в устье ИСКА у пациентов с острым инфарктом миокарда при развитии рефрактерного феномена "no-reflow". При этом получены доказательства улучшения коронарного кровотока и уменьшения повреждения миокарда. Наиболее важным клиническим результатом предложенного метода лечения является улучшение сократимости миокарда в виде лучшего сохранения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по сравнению с контрольной группой. Также обнаружена тенденция к уменьшению частоты развития МАСЕ при наблюдении пациентов после выписки из стационара. Таким образом, при увеличении количества случаев использования этого метода лечения, можно ожидать улучшения качества жизни пациентов, как результат сохранения сократительной способности миокарда. Предложенный метод лечения не требует дополнительного оборудования или специальных курсов повышения квалификации хирургов, не повышает стоимость лечения, может применяться в любой рентген-операционной и при широком использовании будет способствовать улучшению исходов заболевания.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на исследованиях в области изучения патофизиологии, методов профилактики и лечения рефрактерного феномена "no-reflow". Кроме того основным фокусом работы стали возможности МРТ сердца в контексте оценки эффективности различных подходов лечения. С учетом целей и задач, которые были поставлены на этапе планирования исследования, был разработан подробный дизайн исследования, включающий как госпитальный, так и амбулаторный этапы наблюдений.

В интервале с 1 января 2021г. По 1 марта 2024г. в исследование были включены 90 пациентов с острым ИМпST у которых после реваскуляризации ИСКА развивался рефрактерный феномен "no-reflow". Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное, письменное, информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом до начала включения первого пациента (протокол заседания №203 от 14.10.2020г.).

Феномен "no-reflow" диагностировался в случае снижения ангиографического кровотока в ИСКА с использованием шкалы TIMI <3 баллов, после баллонирования стента, тогда как диссекция или острый тромбоз стента были исключены. Рефрактерность феномена "no-reflow" определялась когда он не устранялся при использовании как минимум одного из следующих средств: папаверин, нитроглицерин, аденозин, гликопротеиновые ингибиторы IIb/IIIa, тромбаспирация.

После диагностики рефрактерного феномена "no-reflow", пациенты включались в исследование и рандомизировались методом конвертов по группам: 1-я группа (основная). Пациентам основной группы в ИСКА вводился эпинефрин в дозировке 100 мкг через направляющий катетер (однократно). Для получения этой концентрации эпинефрина, было проведено разведение 1 мл 0,1% раствора (1 ампула) в 50 мл физиологического раствора (20 мкг/мл); из полученной смеси, после тщательного размешивания, проводили забор 5 мл, что содержало в себе 100 мкг эпинефрина.

Пациенты контрольной (2-й группы) получали только общепринятую терапию (еще один препарат, чаще нитроглицерин или ингибитор IIb/IIIa, реже аденозин или папаверин). Выбор дополнительной терапии проводился дежурным ангиохирургом.

Все включенные в исследование пациенты подвергались протоколу клинико-лабораторных, инструментальных исследований согласно утвержденному протоколу. В дальнейшем, с целью количественной оценки размера инфаркта, а также микроваскулярного повреждения миокарда, была использована контрастная МРТ сердца на вторые-пятые сутки после поступления. Ключевые параметры миокардиального кровотока и его реакция на фармакологический стресс, оценивались с использованием динамической ОФЭКТ. Структурно-функциональные характеристики сердца измерялись с использованием стандартного протокола трансторакальной эхокардиографии на 2-е и 7-е сутки от начала заболевания. Полученные в ходе исследования данные сначала заносятся в базу данных, а затем были обработаны с использованием продвинутых и современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. При развитии рефрактерного феномена "no-reflow" во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда введение 100 мкг эпинефрина в устье инфаркт-связанной коронарной артерии приводит к улучшению эпикардиального кровотока и коронарной микроциркуляции.

2. Интракоронарное введение эпинефрина во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" способствует сохранению систолической функции левого желудочка.

3. Интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" приводит к кратковременному повышению АД и ЧСС, которое не требует медикаментозной коррекции, без развития жизнеугрожающих осложнений.

4. Интракоронарное введение эпинефрина во время проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow"

обеспечивает тенденцию к уменьшению частоты MACE в течение 30 дней от начала заболевания.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования послужили причиной внедрения протокола лечения рефрактерного феномена "no-reflow" у пациентов с ИМпST на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск). Также результаты исследования введены в образовательный процесс кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются при обучении ординаторов НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования данных подтверждена достаточной для получения статистически значимых результатов выборкой пациентов, широким спектром современных инструментальных и лабораторных исследований, включая мультимодальную оценку коронарного кровотока, соответствием дизайна исследования поставленным в ходе планирования работы целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на оригинальных данных, полученных в исследовании. С учетом результатов ранее проведенных исследований и на основании метода Блэнда–Альтмана. По завершении исследования была выполнена апостериорная оценка статистической мощности для анализа различий в частоте достижения ТИМИ 3 между группами 1 и 2. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки (программа STATISTICA 10.0).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации для представления результатов диссертационных работ, относящихся к категории K1

(из них 3 - Scopus, 2 - WoS, 1 - в журнале Q1 Scopus), 4 тезиса в сборниках тезисов Всероссийских конференций, 1 тезис в сборниках зарубежных конференций, 1 глава в коллективной монографии, 2 победы в конкурсе молодых ученых в рамках конгрессов с международным участием. Протокол исследования NCT04573751 и его результаты опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации были доложены на:

- Российском национальном конгрессе кардиологов (10.2021, Санкт-Петербург);
- Четвертом Всероссийском научно-образовательный форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (04.2023, Томск);
- Межрегиональной научно-практической конференции «механическая циркуляторная поддержка при чрескожных коронарных вмешательствах высокого риска» (11.2023, Томск);
- XIII международном конгрессе «кардиология на перекрестке наук» (12.2023, Тюмень);
- 22nd European Congress of Internal Medicine (ECIM) (03.2024, Istanbul);
- Пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (04.2024, Томск);
- Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» и 64-й сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (4-6 июня 2024 г., Москва);
- Российском национальном конгрессе кардиологов (09.2024, Санкт-Петербург);
- Международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» 07-08 ноября 2024 г., Кемерово;
- XIX национальном конгрессе терапевтов (20-22 ноября, Москва).

Научный доклад по диссертационной тематике два раза удостоен диплома 1 степени: в конкурсе молодых ученых XIII международного конгресса

«кардиология на перекрестке наук» (12.2023, Тюмень) и XIX национального конгресса терапевтов (20-22 ноября, Москва), а также диплома 2 степени в конкурсе молодых ученых Российского национального конгресса кардиологов (09.2024, Санкт-Петербург).

Личный вклад

Автор самостоятельно проанализировал русскоязычную и англоязычную литературу по исследуемой теме. Разработал дизайн-протокол исследования, который зарегистрировал в международной базе Clinicaltrials.gov. Проводил отбор пациентов и их последующую рандомизацию, курировал пациентов в качестве дежурного кардиолога во время выполнения ЧКВ и введения эпинефрина, а также как лечащий врач во время госпитального периода с последующим амбулаторным наблюдением. Сформировал исходные базы данных, с последующим их заполнением статистической обработкой, проанализировал полученные результаты и представил их в графической форме, сформулировал выводы, написал тезисы и научные статьи, выступал с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных кардиологических и терапевтических конгрессах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на страницах 150 машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 22 таблицами. Библиографический указатель содержит 149 источников литературы, из них 21 отечественных и 128 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология инфаркта миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на значительный прогресс в кардиологии за последние десятилетия. Развитие экстренной помощи, внедрение современных диагностических методов (включая эхокардиографию), широкое применение первичного ЧКВ в режиме 24/7, а также использование реперфузионных стратегий, коронарного шунтирования и устройств для механической поддержки кровообращения способствовали значительному снижению смертности от ССЗ. Кроме того, использование новых лекарственных препаратов и стандартизация протоколов лечения сыграли важную роль в улучшении выживаемости пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и качеством их жизни.

Тем не менее, ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая её наиболее опасное проявление - инфаркт миокарда, продолжает оставаться одним из ведущих факторов смертности на глобальном уровне. Согласно данным европейских регистров, до 20% смертей от ССЗ связаны с ИБС, а около 13% обусловлены ИМ. Заболеваемость ИМ в странах Европы достигает 144 случаев на 100 тысяч населения ежегодно [1, 25]. В странах Северной Америки прогнозируется увеличение числа случаев ИБС на 16,6% к 2030 году, что приведет к росту числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ИМ на 25% [26, 27].

Особую обеспокоенность вызывает увеличение числа инфарктов у молодых пациентов, среди которых мужчины составляют 61% случаев, а женщины — 39% [1, 25, 28]. В то же время старение населения, рост распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа усугубляют проблему, увеличивая риск развития ИБС и её осложнений.

В Российской Федерации смертность от ССЗ по-прежнему остается высокой. В 2022 году уровень смертности составил 566,8 на 100 тысяч населения [29]. По данным эпидемиологической программы Всемирной организации

здравоохранения «Регистр острого инфаркта миокарда», догоспитальная летальность достигает 12,3% [30]. В рамках национального проекта 2019 года была поставлена цель снизить смертность от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тысяч населения [31].

Несмотря на снижение летальности благодаря современным подходам, частота хронической сердечной недостаточности после перенесенного ИМ продолжает расти. У четверти пациентов, перенесших ИМ, развиваются клинические признаки ХСН, а бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка выявляется более чем у 40% пациентов. Согласно исследованию ЭПОХА-ХСН, в 59% случаев ХСН является следствием ИБС и острых коронарных событий [32].

Систолическая дисфункция левого желудочка, возникающая после инфаркта, повышает риск неблагоприятных исходов в 3–4 раза. Она ассоциируется с развитием аритмий, повторных инфарктов, внезапной сердечной смерти и прогрессированием ХСН [33]. Распространенность ХСН растёт с возрастом: среди лиц 20–29 лет она составляет 0,3%, а у пациентов старше 90 лет достигает 70% [34].

Частые эпизоды декомпенсации ХСН приводят к высоким показателям повторных госпитализаций: 31% пациентов повторно обращаются в стационар в течение первого месяца после выписки, а до 60% — в течение года [35, 36]. Это сопровождается высокой смертностью, которая может достигать 6% в год, что в 10 раз превышает показатели общей популяции ($ОШ=10,1$; $p<0,0001$). Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II ФК составляет 7,8 лет, значительные достижения в лечении инфаркта миокарда, остаются нерешённые вопросы, связанные с постинфарктным ремоделированием миокарда, прогрессированием сердечной недостаточности и снижением качества жизни пациентов [37]. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения, направленного на разработку более эффективных подходов к раннему диагностированию, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений.

Особое внимание необходимо уделять изучению механизмов, лежащих в основе постинфарктного ремоделирования, включая воспалительные и нейрогуморальные процессы, что позволит создать более целевые терапевтические стратегии.

В связи с этим эпидемиологические исследования ИМ и связанных с ним состояний остаются важным направлением современной кардиологии, способствующим улучшению клинических исходов и снижению социальной и экономической нагрузки, вызванной сердечно-сосудистыми заболеваниями.

1.2 Феномен "no-reflow" у пациентов с ИМпST

Позитивный эффект ранней коронарной реперфузии лимитируется развитием феномена "no-reflow", который характеризуется отсутствием антеградного эпикардialного кровотока, медленным кровотоком (slow-reflow) или нарушением миокардиальной перфузии при механическом восстановлении проходимости коронарной артерии во время ЧКВ [38].

Необходимо отметить, что "no-reflow", выявляемый на КАГ, представляет только "вершину айсберга", которым является МВО. МРТ сердца с контрастированием считается золотым стандартом диагностики МВО благодаря высокому пространственному разрешению и высокой воспроизводимости [5].

1.2.1 Значимость и распространенность феномена микроваскулярной обструкции или феномена "no-reflow"

Согласно существующим данным, МВО крайне негативно влияет на структурно-функциональные показатели миокарда после перенесенного ИМ, приводя к неблагоприятному ремоделированию ЛЖ, а также увеличивает вероятность развития ранних и отсроченных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Несмотря на это, большинство этих данных до сих пор не нашли должного применения в практическом здравоохранении в виде включения наиболее чувствительных и специфичных методов диагностики МВО в протоколы оказания помощи пациентам с ИМпST. Одна из причин этого факта

заклучена в отсутствии универсального, общедоступного инструмента диагностики, что в свою очередь затрудняет оценку истинной распространенности и количественную оценку МВО у пациентов с ИМпСТ. Большая часть научных данных, касающихся количественной оценки феномена "no-reflow", с использованием контрастной МРТ, была получена в относительно небольших экспериментальных исследованиях.

МВО является одним из ключевых предикторов патологического ремоделирования и прогрессирования СН [5,39]. Эксперименты показывают, что МВО способствует значительному увеличению зоны ИМ за счёт нарушения регенерации тканей миокарда и неудовлетворительной доставки препаратов в зону некроза и ишемического повреждения. Среди пациентов с ИМпСТ, которым выполнялось первичное ЧКВ, у 10% наблюдались ангиографические проявления феномена "no-reflow" в виде снижения скорости кровотока по шкале TIMI [39].

Значимость изучения и поиска новых методов лечения феномена "no-reflow" подтверждается его негативным влиянием на сократительную функцию миокарда в отдаленном периоде, например, наличие феномена "no-reflow" коррелировало со снижением сократительной функции ЛЖ спустя 6 месяцев и увеличением летальности в течение года после ИМ [39]. Кроме этого, подтверждена ассоциация между наличием феномена "no-reflow" и увеличением летальности и частоты повторных госпитализаций, в течение 1 года после перенесенного ИМ [40, 41]. Факт наличия МВО является прогностически значимым маркером коронарных событий, таких как смерть от сердечных причин, повторный ИМ и развитие ХСН [4].

В исследовании Galea N. проведен анализ прогностической значимости выявления МВО у пациентов с ИМпСТ, прошедших успешную реперфузию с удовлетворительным ангиографическим результатом и имеющих сохранную ФВ ЛЖ. Показано, что МВО остается независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный инфаркт, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть, в долгосрочной периоде вне зависимости от ФВ ЛЖ при выписке [42].

Кроме того, в ряде исследований установлена связь между наличием МВО и осложнениями, такими как тромбоз и рестеноз стента. Например, в одном из исследований было показано, что рестенозы стентов развиваются у 23% пациентов с МВО, тогда как в группе без данного феномена такие осложнения отсутствовали [43]. Это подчеркивает клиническую значимость оценки МВО, особенно в контексте планирования дальнейшего лечения и наблюдения.

Современные данные указывают на необходимость использования МРТ сердца в период индексной госпитализации для точной оценки риска у пациентов с ИМпСТ. МРТ не только позволяет выявить наличие МВО, но и дает возможность количественно оценить объем поражения и его влияние на восстановление миокарда [7].

Частота феномена "no-reflow" у пациентов с ИМпСТ, по данным различных исследований, варьирует в широких пределах — от 5% до 50%. Эти различия обусловлены применяемыми методами диагностики [44]. Так, в исследовании с участием 347 пациентов частота "no-reflow" составляла 32% при использовании ангиографических критериев [45]. В то же время, при применении МРТ частота выявления МВО достигала 80%, особенно у пациентов с крупными зонами инфаркта и выраженным повреждением миокарда [7].

Такие данные позволяют предположить, что истинная распространенность феномена "no-reflow" может быть значительно выше, чем считалось ранее. Это связано с тем, что традиционные ангиографические методы диагностики "no-reflow" не всегда позволяют детально визуализировать микроваскулярные повреждения.

1.2.2 Патогенез феномена "no-reflow"

Феномен "no-reflow" это сложное мультифакторильное явление со сложным патогенезом, при котором достаточная перфузия миокарда не восстанавливается на микрососудистом уровне, несмотря на успешное устранение препятствия на уровне эпикардальной артерий. Впервые данный термин был определен Majno G. в 1967 году в контексте неудовлетворительного восстановления кровотока в

головном мозге после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Спустя несколько лет, в 1974 году, Kloner R.A. и соавт. провели эксперименты на собаках, моделируя коронарную ишемию. Их результаты показали, что продолжительность ишемии имеет ключевое значение для развития необратимых повреждений капилляров. Было доказано, что ишемия, продолжающаяся более 90 минут, вызывает значительные нарушения микроциркуляции, а степень этих изменений определяет объем МВО [46].

На сегодняшний день феномен "no-reflow" описывается как многогранное нарушение, включающее не только структурные, но и функциональные аспекты поражения микрососудистого русла. Основными механизмами являются отек кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, микроэмболизация, воспаление, а также компрессия капилляров и повреждение эндотелиальной выстилки [46-50]. Эти процессы приводят к снижению перфузии миокарда, несмотря на успешное восстановление кровотока в эпикардальных артериях.

Развитие "no-reflow" также зависит от состояния микрососудов до инфаркта. У пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет или артериальная гипертензия, вероятность формирования МВО значительно выше. Сахарный диабет ассоциируется с хронической дисфункцией эндотелия, что делает микрососудистую сеть более уязвимой к ишемическим и реперфузионным повреждениям [47].

Важным патогенетическим механизмом является нарушение метаболических процессов в зоне ишемии. Активация перекисного окисления липидов, наряду с усилением анаэробного гликолиза приводит к накоплению лактата и развитию ацидоза, что провоцирует отек кардиомиоцитов. В результате капилляры частично или полностью сжимаются, что препятствует восстановлению адекватного кровотока [51]. Повреждение эндотелиальных клеток усугубляется во время реперфузии, когда активированные лейкоциты мигрируют в зону повреждения, адгезируются к эндотелию и инициируют воспалительные реакции. Это приводит к дальнейшему повреждению микрососудов и ухудшению перфузии [52, 53]. Дополнительно микроэмболизация

тромботическими и атероматозными массами, часто возникающая при первичном ЧКВ, усугубляет феномен "no-reflow", что подтверждается высоким уровнем его встречаемости у пациентов с ИМпСТ [53].

Феномен "no-reflow" может быть обратимым или необратимым. Обратимый "no-reflow" чаще наблюдается в первые часы после реперфузии и может быть частично купирован терапевтическими вмешательствами. Однако в случаях рефрактерного "no-reflow" перфузия не восстанавливается даже при использовании двух и более методов лечения. Например, в исследовании RESTORE рефрактерный "no-reflow" определялся как отсутствие ответа на два метода терапии [20], в то время как в исследовании Aksu T. — на один [21].

Динамика изменений зоны МВО играет важную роль в прогнозировании исходов. Исследования показали, что зона "no-reflow" может сохраняться до месяца, что способствует увеличению инфарктной зоны и ухудшению восстановительных процессов. Проведение визуализации, такой как МРТ, через 48 часов после реперфузии позволяет точнее определить объем некроза и оценить степень микроваскулярного повреждения [46].

Процесс регенерации микрососудистой сети начинается в первые сутки после инфаркта. На ранних этапах восстановления активация ангиогенеза способствует формированию новых капилляров. Однако этот процесс остается частичным и может продолжаться до 6 месяцев, что подчеркивает необходимость длительного мониторинга состояния пациентов с "no-reflow" и разработки стратегий, направленных на улучшение микроциркуляции [49]. Таким образом, феномен "no-reflow" является важным клиническим и патофизиологическим аспектом ИМпСТ. Его диагностика, основанная на современных методах визуализации, и понимание механизмов позволяют оптимизировать подходы к лечению и минимизировать долгосрочные неблагоприятные последствия.

1.2.3 Способы диагностики МВО или "no-reflow"

Феномен "no-reflow" и МВО являются синонимичными определениями и оба описывают нарушение перфузии миокарда на микрососудистом уровне при

сохраненной проходимости эпикардиальной коронарной артерии. Различие заключается в разных подходах к диагностике: "no-reflow" чаще применяется в контексте ангиографических проявлений по данным инвазивной КАГ, а МВО, это термин преимущественно используемый в контексте визуализации феномена при выполнении МРТ сердца.

Впервые визуализация феномена "no-reflow" в клинической практике была выполнена Schofer, когда он продемонстрировал изменения микрососудистого кровотока у пациентов с ИМпСТ при использовании сцинтиграфии миокарда. Впоследствии Beits et al. описали возможность диагностики "no-reflow", применяя селективную КАГ. В данном исследовании особое внимание было уделено оценке скорости коронарного кровотока и плотности прохождения ангиографического контраста. Эти и другие данные закрепили за инвазивной КАГ первое место в диагностике феномена "no-reflow" на протяжении нескольких десятилетий [56].

Для оценки восстановления кровотока в коронарных артериях при ИСКА используется шкала TIMI, которая подразделяет кровоток на четыре градации:

- TIMI 0 – полное отсутствие антеградного кровотока; контрастное вещество не проходит за пределы места окклюзии.
- TIMI 1 – минимальное прохождение ангиографического контраста, без заполнения дистального русла.
- TIMI 2 – замедленное контрастирование сосуда с частичным наполнением дистального русла.
- TIMI 3 – нормальное восстановление кровотока по сосуду с полным заполнением дистального русла.

Принимая во внимание ограничения шкалы TIMI в оценке именно миокардиальной перфузии, была предложена модифицированная шкала TIMI myocardial perfusion grade (TMP grade), которая учитывает степень контрастирования миокарда.

Несмотря на более детализированный подход, вариабельность частоты выявления феномена "no-reflow" при использовании шкалы TMP grade составляет от 5% до 50%. Эта высокая вариабельность связана с особенностями

индивидуальных параметров пациентов, техники выполнения ангиографии и вариациями в интерпретации результатов. Эти ограничения существенно затрудняют использование TMP grade в рутинной клинической практике.

Самым простым инструментом для диагностики феномена "no-reflow" является мониторинг снижения сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). Снижение подъема ST менее чем на 50-70% в течение 60 минут после ЧКВ является индикатором феномена "no-reflow" [57]. Однако примерно у трети пациентов без ангиографических признаков "no-reflow" отсутствует динамика ST [58]. Напротив, некоторые пациенты с ангиографическими признаками "no-reflow" демонстрируют быструю положительную динамику ST [59]. Поэтому данный инструмент диагностики имеет ограничения и должен использоваться в совокупности с другими методами.

Более чувствительной является интракоронарная регистрация ЭКГ [60]. Когда катетер с электродами подводится к устью коронарной артерии под контролем флюороскопии. Катетер с встроенными электродами аккуратно продвигается в просвет коронарной артерии, и электроды подключаются к электрокардиографическому оборудованию. Во время процедуры записываются ЭКГ сигналы непосредственно из коронарной артерии, что позволяет оценить электрическую активность миокарда вблизи пораженной области. Неотъемлемое преимущество интракоронарной ЭКГ заключается в ее высокой чувствительности к перипроцедурному повреждению, предоставляя информацию в реальном времени. Это позволяет быстро выявлять пациентов с медленным разрешением сегмента ST, которые могут нуждаться в дополнительных методах лечения. Однако критерии динамики сегмента ST при интракоронарной ЭКГ, отражающие повреждение миокарда во время первичного ЧКВ, еще не определены.

Другим методом диагностики МВО является методика эхокардиографии с контрастированием, которая проводится методом введения контрастного вещества, содержащего микропузырьки с параллельным эхокардиографическим контролем. Эти микропузырьки, обычно состоящие из газа, окруженного липидной или белковой оболочкой, усиливают отражение ультразвуковых волн.

Во время процедуры врач регистрирует отраженные сигналы от контрастного вещества. Это позволяет получить четкие изображения полостей сердца, стенок миокарда и кровотока, что особенно важно для выявления областей с нарушенной перфузией или наличия внутрисердечных шунтов. По завершении процедуры контрастное вещество выводится из организма естественным путем. Несмотря на все преимущества, данная методика не получила широкого распространения для диагностики МВО, но обнаруживала феномен у 25-30% пациентов [56].

МРТ сердца с контрастированием становится все более популярным и распространенным методом верификации структурно-функциональных изменений, а также способом прогнозирования исходов заболевания [11,61-63]. Этот метод позволяет количественно визуализировать феномен МВО [40].

Наличие МВО обнаруживается у более 60% пациентов после успешной реваскуляризации по данным контрастной МРТ, причем зоны гипоинтенсивного сигнала, могут быть ранние и поздние в зависимости от времени появления. Позднее выявление зон МВО указывает на тяжесть повреждения микрососудистого русла и является надежным предиктором изменения функции левого желудочка [39]. Данные МРТ демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с КАГ: зоны гипоинтенсивного сигнала выявлялись в 67% случаев по данным МРТ против 36% по данным КАГ. Таким образом, МРТ сердца является наиболее чувствительным неинвазивным инструментом для диагностики МВО в настоящее время [40].

Однако идеальной была бы оценка МВО во время проведения ЧКВ у пациентов с ИМпST, что позволило бы как можно раньше верифицировать диагноз и использовать оптимальную медикаментозную и немедикаментозную терапию с контролем их эффективности в режиме реального времени. В последнее время, активно изучается новый метод оценки повреждения микрососудистого русла с использованием специального интракоронарного катетера и измерением индекса микрососудистого сопротивления во время проведения ЧКВ. Этот параметр отражает микрососудистое сопротивление миокарда.

Данный метод включает использование направляющего катетера и проводника с датчиками давления и температуры. После установки проводника с датчиками в коронарную артерию, проводят внутривенное введение аденозина для достижения максимальной гиперемии. Затем проводят измерение давления в аорте (ДА), интракоронарное дистальное давление (ДД) и измеряется среднее время прохождения (Tmn) путем инъекции физиологического раствора комнатной температуры. Tmn (mean transit time) — это среднее время прохождения физиологического раствора через коронарную артерию. Этот параметр измеряется путем введения нескольких болюсов физиологического раствора комнатной температуры в коронарную артерию и регистрации времени, которое требуется раствору для прохождения определенного сегмента артерии. В дальнейшем, полученные параметры анализируются с использованием специального программного обеспечения [64].

1.2.4 Возможности МРТ сердца у пациентов с ИМпST

Эхокардиография (Эхо-КГ), с учетом своей сравнительной простоты и широкой распространенности, является самой широко применяемой методикой визуализации сердца у пациентов с ИМ, однако не у всех пациентов удается получить достаточно высокое качество визуализации, кроме того, качество серошкального изображения и оператор-зависимость могут ограничить информативность данной методики [65-67]. Вдобавок к этому, ЭхоКГ не предоставляет детальной характеристики структурно-функциональных изменений, что не позволяет точно дифференцировать остроту и природу повреждения миокарда. В связи с этим, все более актуальным был поиск более точного метода визуализации феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с ИМ [68]. Уже два десятилетия МРТ сердца стала ведущим инструментом неинвазивного анализа структуры и функции миокарда после коронарных событий.

Использование МРТ сердца при ИМ открывает широкие диагностические и прогностические перспективы, включая оценку риска и прогнозирование

постинфарктного ремоделирования [69-72]. Исследования подтверждают, что выполнение МРТ на ранних этапах после стентирования безопасно и не вызывает смещения стентов [73-75]. Методика позволяет точно оценивать структуру и функцию миокарда, а также определять локализацию, размер и характер повреждений [76,77].

МРТ сердца предоставляет информацию о трансмуральности повреждения, гемодинамических параметрах и постинфарктных осложнениях [76,77]. Благодаря этому, данный метод считается золотым стандартом для оценки сократительной функции желудочков и размера ИМ, а также позволяет разделять зоны риска, некроза и фиброза.

Одним из ключевых преимуществ МРТ сердца с контрастным усилением является возможность визуализации различных фенотипов микрососудистого повреждения [76]. Анализ данных из баз Scopus и PubMed демонстрирует увеличение применения МРТ у пациентов с ИМ, что подтверждает возрастание роли метода в клинической практике. Эти достижения позволили включить МРТ в диагностические алгоритмы и рутинное использование при ИМ [1]. Основные возможности МРТ с контрастированием при ИМ представлены в таблице 1.

- T2-взвешенные изображения используются для выявления отека миокарда, что является важным для диагностики воспаления или ишемических повреждений.
- Гадолиний-содержащие препараты помогают оценить зону ишемии и реперфузии, позволяя наблюдать, как быстро восстанавливается кровоток в миокарде после вмешательства.
- Gradient Echo Inversion Recovery последовательности используются для оценки трансмуральности ишемии, что важно для понимания глубины повреждения миокарда.
- Gradient Echo Inversion Recovery - Steady-State Free Precession и T1-взвешенные последовательности играют важную роль в оценке движений стенок миокарда, что необходимо для диагностики и планирования лечения.

Таблица 1 – Описание возможности визуализации миокарда МРТ сердца с контрастным усилением

Параметр	Методика/Описание	Значение для диагностики
Тип изображения	T2-взвешенные изображения	Выявление отека миокарда
Контрастное усиление	Гадолиний-содержащие препараты	Оценка зоны ишемии и реперфузии
Время отсроченного контрастирования	GRE IR последовательности (8–15 мин)	Оценка трансмуральности повреждения
Функциональная оценка	GRE-SSFP, T1-взвешенные	Оценка кинетики миокарда, движения стенок
Основные показатели	Эффективность реперфузии, диастолическая функция, кровотоки	Улучшение ангиографического кровотока
Примечание – GRE IR - gradient echo inversion recovery, GRE-SSFP - steady-state free precession.		

Миокард в зоне риска. Термин "зона риска" характеризует область миокарда, которая соответствует зоне кровоснабжения окклюзированной эпикардиальной коронарной артерии. Это понятие охватывает как обратимо поврежденный миокард (зона отека), так и уже некротизированный [77]. Для визуализации этой зоны чаще используют T2-ВР, но этот режим не всегда позволяет дифференцировать некроз и обратимо поврежденный миокард. Парамагнитное контрастирование может позволить очертить границы некроза, так как контраст накапливается исключительно в поврежденных кардиомиоцитах [78,79]. В неповрежденном миокарде контраст распространяется только в интерстиции, и не проникает внутрь кардиомиоцитов.

"Зона риска" подвержена изменению своего размера в зависимости от продолжительности острой ишемии. Границы отека и некроза миокарда динамичны, что оказывает влияние на размер зоны риска. Размеры зоны риска также различаются в зависимости от варианта ИСКА и локализации инфаркта. Эта область также меняется по составу, что необходимо учесть при интерпретации результатов МРТ [80,81].

Отек. Отек миокарда в режиме T2 визуализируется как области повышенной яркости, что обусловлено удлинением времени T2-релаксации протонов в воде. Это состояние связано с сократительной дисфункцией миокарда и свидетельствует о стадии стенирования [77,82]. В исследованиях на животных Abdel-Aty и соавторы продемонстрировали, что T2-взвешенные изображения способны выявлять отек еще до необратимого повреждения кардиомиоцитов, то есть на этапе острой ишемии миокарда [83,84]. При ИМ отек изначально формируется в кардиомиоцитах, а после проведения реперфузии усиливается.

Расширение зоны отека связано с добавлением интерстициального компонента. Данные исследований показывают, что реакция отека после реперфузионно-ишемического повреждения носит нестабильный, двухпиковый характер: первый пик возникает в течение первых 24 часов после реперфузии, затем наблюдается снижение отека, а второй пик формируется к 7-м суткам вследствие асептического воспаления в зоне некроза [85].

Поврежденный (некротизированный) миокард. Зона некротизированного миокарда в отсроченной фазе контрастирования представлена областью повышенной интенсивности на последовательностях «Inversion recovery», что позволяет количественно определить объем поврежденного миокарда [70,77,86]. При некрозе кардиомиоцитов повреждение клеточных мембран вызывает накопление контрастного вещества внутри клеток, что лежит в основе визуализации зоны некроза. Согласно концепции «wavefront phenomenon», ишемическое повреждение начинается с эндокарда и распространяется в сторону эпикарда по мере увеличения времени ишемии [77,80,86].

После реперфузии зоны некроза могут увеличиваться в течение первых 24-48 часов из-за реперфузионной травмы, усиленной воспалительной реакции и апоптоза кардиомиоцитов. Дальнейшие изменения включают уменьшение зоны инфаркта за счет удаления некротизированных клеток, миграции макрофагов и других воспалительных клеток, а также формирования коллагенового матрикса, что приводит к ремоделированию миокарда [85].

Оценка эффективности реперфузионной терапии и других методов лечения в спасении ишемизированного миокарда и определении окончательного размера инфаркта является важнейшей задачей как для клинической практики, так и для экспериментальных исследований.

Размер зоны некроза при ИМ давно признан важным прогностическим параметром, активно используемым для оценки риска неблагоприятных исходов [78,81,86,87]. Установлено, что увеличение объема некроза связано с более высоким риском патологического ремоделирования миокарда, прогрессирования сердечной недостаточности и повышением общей смертности [83,85,87].

Метод МРТ с отсроченным накоплением гадолиния позволяет проводить количественную оценку зоны повреждения. Этот параметр признан ранним и надежным предиктором развития сердечной недостаточности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМпСТ [88]. Сравнительные исследования выявили, что объем зоны инфаркта демонстрирует более высокую корреляцию с неблагоприятными исходами, чем традиционные клинические предикторы, такие как время ишемии, уровни биомаркеров повреждения миокарда или ФВ ЛЖ [44].

Однако сроки проведения визуализации остаются предметом обсуждения. Динамика изменений зоны инфаркта существенно варьирует в зависимости от времени, прошедшего с момента инфаркта. Чаще всего МРТ сердца выполняют во второй-седьмой день, однако существуют исследования, в которых визуализация проводилась как в первые 12 часов, так и спустя несколько недель [83-89].

Сравнительный анализ показал, что объем зоны позднего накопления гадолиния в острой фазе инфаркта может уменьшаться на 34% через два месяца за счет процессов резорбции и ремоделирования. Несмотря на это, размеры некроза, измеренные в острую фазу, обладают высокой прогностической значимостью в отношении развития сердечной недостаточности и других неблагоприятных исходов.

Таким образом, своевременная и точная оценка зоны некроза, особенно с использованием современных методов визуализации, таких как МРТ, остается

ключевым компонентом в диагностике, прогнозировании и управлении пациентами с ИМ. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на оптимизацию времени проведения визуализации и стандартизацию протоколов оценки объема поврежденного миокарда.

Трансмуральность повреждения миокарда. Применение МРТ сердца предоставляет уникальную возможность для количественной оценки трансмуральности повреждения миокарда. Этот показатель признан важным прогностическим фактором для определения региональной функции пораженных сегментов. Глубина поражения напрямую влияет на вероятность восстановления сократительной функции за счет сохраненного оглушенного миокарда. Чем менее выражено повреждение, тем выше вероятность функционального восстановления [77,82].

В зависимости от глубины вовлечения миокарда выделяют четыре градации: субэндокардиальное поражение (1–24% толщины стенки), повреждение 25–49%, 50–74%, и трансмуральное поражение (75–100%). Метод отсроченного контрастирования позволяет визуализировать даже небольшие субэндокардиальные очаги, а также оценивать объем поражения на основе усиленного накопления и замедленного выведения контрастного вещества из поврежденных участков миокарда.

Для стандартизации описания результатов МРТ принято выделять четыре основные группы повреждений:

- Субэндокардиальное контрастирование, не затрагивающее субэпикардиальные отделы. Это состояние обычно не связано с Q-ИМ.
- Трансмуральное контрастирование, отражающее полное поражение миокарда по толщине стенки. Обычно соответствует Q-ИМ.
- Трансмуральное контрастирование с участками пониженного сигнала в субэндокардиальных отделах. Эти изменения могут указывать на зоны повреждения с сохранением частичной жизнеспособности миокарда, однако такие случаи требуют дальнейшей оценки и прогнозирования.

- Трансмуральное контрастирование с кольцевидными участками отсроченного контрастирования вокруг зон отсутствия реперфузии. Эти области ассоциируются с МВО и некротизированными клетками, препятствующими восстановлению кровотока. Наличие таких участков указывает на неблагоприятный прогноз, поскольку они остаются гемодинамически неактивными даже при восстановлении проходимости ИСКА [65].

Феномены микроваскулярного повреждения. МРТ сердца с контрастным усилением обеспечивает высокую точность в выявлении микроваскулярного повреждения, включая такие проявления, как МВО и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ). Эти феномены являются ключевыми маркерами прогноза и риска осложнений у пациентов с ИМпST.

МВО классифицируется следующим образом:

- Ранняя МВО: определяется как гипоинтенсивный участок в зоне гиперинтенсивности в раннюю фазу контрастирования. Этот феномен указывает на острые нарушения микроциркуляции.
- Поздняя МВО: проявляется как гипоинтенсивный участок в зоне некроза в позднюю фазу контрастирования. Этот тип обструкции часто ассоциируется с неблагоприятными исходами [78].

ГПМ представляет собой накопление продуктов распада гемоглобина, которое визуализируется как гипоинтенсивные зоны на T2*-взвешенных изображениях. Этот феномен указывает на выраженные повреждения миокардиальных структур и усиливает негативное влияние на ремоделирование миокарда [87].

Прогностическая значимость МРТ-исследований. Современные данные подтверждают, что МРТ сердца с контрастным усилением является «золотым стандартом» для комплексной оценки миокардиальных повреждений после ИМпST. Данный метод позволяет стратифицировать риски пациентов на основании трансмуральности повреждений, присутствия МВО и ГПМ.

Например, трансмуральность поражения тесно коррелирует с вероятностью восстановления функции миокарда. Пациенты с субэндокардиальными изменениями имеют более благоприятный прогноз, чем лица с трансмуральными поражениями, особенно в сочетании с признаками МВО [77,82].

Большинство исследований в области микроваскулярного повреждения выполнены на зарубежных выборках, включающих пациентов, которым было проведено первичное ЧКВ. Это подчеркивает важность стандартизированных протоколов лечения и оценки ремоделирования инфарктного миокарда в международной клинической практике.

1.2.5 Возможности динамической ОФЭКТ у пациентов с ИМ

Динамическая ОФЭКТ является одним из наиболее перспективных методов оценки микрососудистой функции и резерва миокардиального кровотока у пациентов с ИМ. Эта методика позволяет динамически отслеживать изменения в микроциркуляции миокарда, что особенно важно для оценки ишемического поражения и прогноза заболевания.

Принцип ОФЭКТ заключается в том, что она использует радиофармацевтические препараты (например, таллий-201 или технеций-99м), которые, вводясь в организм пациента, захватываются тканями миокарда пропорционально кровотоку.

В отличие от статической сцинтиграфии, динамическая ОФЭКТ включает серию снимков, которые делают во время введения вазодилататора (например, аденозина), что позволяет наблюдать, как изменяется кровоток в реальном времени. Эти изменения дают информацию о способности микроциркуляторного русла адекватно реагировать на стресс, что является критически важным для оценки состояния миокардиального резерва [12,13].

Эта методика даёт возможность:

- Оценить миокардиальный резерв в разных участках миокарда, что невозможно при статичной сцинтиграфии.

- Исследовать динамику кровотока в ответ на фармакологическую стимуляцию.
- Анализировать восстановление микроциркуляции после инфаркта или вмешательства (например, после реваскуляризации).

Роль динамической ОФЭКТ в оценке микроваскулярной дисфункции.

Оценка микроваскулярной дисфункции с помощью динамической ОФЭКТ играет ключевую роль в понимании механизмов ишемического повреждения миокарда, поскольку микроваскулярная дисфункция может существовать независимо от изменений эпикардальных коронарных артерий и не быть выявлена с помощью традиционной КАГ.

Снижение миокардиального резерва, выявленное с помощью динамической ОФЭКТ, может указывать на:

- Недостаточную реакцию микроциркуляции в ответ на нагрузку, что ведет к ухудшению кровоснабжения миокарда даже при отсутствии значимых стенозов в крупных коронарных артериях.
- Ухудшение способности миокарда к восстановлению после инфаркта, что повышает риск прогрессирования заболевания и ухудшения функции сердца.

Динамическая ОФЭКТ позволяет не только обнаружить скрытую ишемию в тканях миокарда, но и прогнозировать исход заболевания, включая риск повторных инфарктов и развитие сердечной недостаточности, что делает этот метод важным для комплексной оценки состояния пациента в остром периоде и на поздних стадиях [12, 13].

Несмотря на свои преимущества, метод имеет несколько ограничений:

- Использование радиофармацевтиков требует соблюдения стандартов безопасности и может быть противопоказано пациентам с определёнными заболеваниями (например, аллергией на радиофармпрепарат, что встречается относительно редко).
- Высокие требования к оборудованию и специалистам. Для проведения динамической ОФЭКТ требуется специализированное оборудование и

опытный медицинский персонал, что ограничивает доступность метода в некоторых медицинских учреждениях.

Таким образом, динамическая ОФЭКТ представляет собой высокоинформативный и перспективный метод для оценки состояния миокардиального кровотока у пациентов с ИМ. Этот метод позволяет не только выявить скрытые нарушения микроциркуляции, но и имеет важное прогностическое значение, позволяя предсказать возможные осложнения после перенесенного ИМ.

1.3 Возможности лечения и профилактики феномена "no-reflow"

1.3.1 Тромбаспирация и устройства дистальной эмболической защиты

Манипулирование окклюзированной областью с использованием проводников, баллонов и стентов, неизбежно приводит к дистальной эмболизации, что является одним из патогенетических компонентов феномена "no-reflow". Попытки предотвратить дистальную эмболизацию потенциально могут помочь уменьшить степень МВО и как следствие, вероятность феномена "no-reflow".

Первые ранние исследования, в том числе и рандомизированные исследования REMEDIA и TAPAS, а также мета-анализ 11 исследований показали, что рутинная аспирация тромба приводит к улучшению клинических исходов у пациентов ИМпСТ [90,91]. Но более поздние исследования и их мета-анализы продемонстрировали, что эта процедура связана с улучшением ранних маркеров реперфузии, таких как: более быстрое снижение сегмента ST и более частое достижение потока TIMI 3, но при этом она не коррелирует с улучшением отдаленных клинических исходов [92,93]. Более того, в исследовании TOTAL было обнаружено увеличение частоты ишемических инсультов при рутинной тромбаспирации [94].

Поэтому в настоящее время не рекомендовано выполнять тромбаспирацию в качестве рутинной практики при ИМпСТ, но при массивном тромбозе и открытой КА эта процедура может быть обсуждена [1].

Другим механическим подходом, направленным на профилактику феномена "no-reflow", является применение устройств дистальной эмболической защиты перед имплантацией стента. Применение этой технологии у пациентов с аттенуированной атеросклеротической бляшкой более 5мм по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования перед ЧКВ, ассоциировалось с увеличением частоты событий MACE через 12 месяцев, не смотря на снижение частоты феномена "no-reflow" после ЧКВ [95].

1.3.2 Отсроченная реваскуляризация и тромболизис

В рандомизированном исследовании DANAMI 3-DEFER при визуализации кровотока на уровне 2-3 баллов по шкале TIMI или при достижении его «минимальным» вмешательством проводником и/или тромбаспирацией во время первичного ЧКВ рутинная задержка стентирования на 48 часов привела к снижению частоты развития феномена "no-reflow" [96].

Эффективность данной стратегии в профилактике феномена "no-reflow" подтверждена и в меньших по объему выборки пациентов [97]. Однако, по результатам мета-анализа с общим количеством пациентов 2175 пациентов, стратегия отсроченного стентирования не уменьшала частоту феномена "no-reflow", смерти, инфаркта миокарда или повторной реваскуляризации по сравнению с немедленным стентированием у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, но показала улучшение функции левого желудочка в долгосрочной перспективе [98].

В другом мета-анализе отсроченное стентирование ИСКА улучшало ангиографический кровоток, но не влияло на объем МВО и клинические результаты [99].

Мета-анализ 12 исследований выявил эффективность внутрикоронарного тромболизиса в сравнении с тромбаспирацией и ингибиторами IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с ИМпСТ в улучшении ангиографических показателей, скорости разрешения подъема ST и снижении событий MACE [100].

Также есть данные, что проведение системного тромболизиса в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии миокарда, уменьшает частоту развития "no-reflow" по сравнению с первичным ЧКВ [101]. Вероятно, что после тромболизиса стентирование производится на фоне или полного, или как минимум частичного лизиса тромба, и поэтому риск его фрагментации и дистальной эмболизации значительно уменьшается. Возможно, это является объяснением недавно опубликованного факта, что в группе фармако-инвазивной реперфузии по сравнению с первичным ЧКВ реже развивается кардиогенный шок [102].

1.3.3 Ишемическое посткондиционирование

Ишемическое посткондиционирование это методика защиты от реперфузионного повреждения - одного из ключевых патогенетических компонентов феномена "no-reflow". Проводится методом окклюзии ИСКА ангиопластическим баллоном после проведения реваскуляризации. Посткондиционирование во время ЧКВ снизило объем МВО по данным МРТ [103], уменьшило ферментативный размер инфаркта миокарда и улучшило ангиографические критерии миокардиальной перфузии по шкале MBG (myocardial blush grade) в небольших по объему исследованиях [104].

В другом, крупном рандомизированном исследовании, ишемическое посткондиционирование не повлияло на краткосрочные и долгосрочные исходы заболевания [105].

1.3.4 Методика пролонгированного раздувания стента

Пилотное рандомизированное исследование оценивающее эффективность пролонгированного (>30 секунд) раздувания стента, показало пользу данного подхода в профилактике феномена "no-reflow" у больных с ИМпST, в виде улучшения ангиографического кровотока и снижения частоты возникновения МВО, оцененную с использованием МРТ сердца до 6,7% в группе интервенции по сравнению с 50% в группе контроля ($P = 0,023$) [106].

1.3.5 Терапевтическая гипотермия

Терапевтическая гипотермия была успешно опробована на животных, но испытания на человеке показали менее обнадеживающие результаты. Исследование CHILL-MI на 120 пациентах не показало значимого влияния эндоваскулярного охлаждения и внутривенного введения охлажденного физиологического раствора на размер инфаркта [107], а в исследовании VELOCITY, где проводилась перитонеальная гипотермия до и через 3 ч после ЧКВ, привело к увеличению побочных эффектов без уменьшения размера инфаркта или MVO по данным MPT [108].

Тем не менее, в настоящее время продолжают рандомизированные исследования COOL-AMI EU и EURO-ICE, направленные на оценку эффективности альтернативной технологии охлаждения в отношении размера инфаркта [109,110]. Результаты этих исследований вероятно определяют место гипотермии в терапии пациентов с ИМ.

1.3.6 Гипероксемическая реперфузия

Гипероксемическая реперфузия - это альтернативный подход, который недавно получил предварительное одобрение FDA. Проспективное исследование IC-HOT на 100 пациентах с передним ИМпST, показало эффективность и безопасность внутрикоронарного введения гипероксемической крови в течение 60 минут после ЧКВ в отношении увеличения индекса спасенного миокарда по данным MPT [111].

1.3.7 Аденозин

Воздействуя на одноименные рецепторы миокарда и артериол, аденозин вызывает расслабление гладкомышечных клеток и улучшение микрососудистого кровотока. В недавнем исследовании, ИК введение аденозина перед стентированием улучшило ангиографический кровоток по шкале TIMI, TIMI frame count и MBG [112].

Но при этом мета анализ 9 рандомизированных клинических исследований не показал эффективности аденозина в снижении частоты краткосрочных и отдаленных исходов и улучшении ангиографического кровотока по шкале TIMI, с увеличением частоты нежелательных явлений у пациентов с ИМпST, которые подвергались первичному ЧКВ [113].

В исследованиях, направленных на оценку эффективности аденозина в лечении феномена "no-reflow" показано положительное влияние аденозина на отдельные суррогатные точки, без влияния на летальность [114]. А в исследовании REFLO-STEMI после ИК введении аденозина обнаружено повышение частоты событий MACE в течение 6-ти месяцев наблюдения [115].

1.3.8 Колхицин

Колхицин является противовоспалительным препаратом, который теоретически может помочь предотвратить феномен "no-reflow" и улучшить результаты лечения пациентов с ИМпST. Но в рандомизированном исследовании PodCAST-PCI, колхицин оказался не эффективен в снижении лабораторных показателей воспаления, а также не повлиял на инструментальные признаки реперфузии и исходы заболевания у пациентов с ИМпST [116].

1.3.9 Нитропруссид натрия

Нитропруссид натрия является прямым донором NO, что ведет к активной вазодилатации. В нескольких исследованиях, использование нитропруссида натрия в дополнение к стандартному лечению при ИМпST приводило к меньшей частоте развития ангиографического "no-reflow" после ЧКВ [117].

В мета-анализе включавшем 7 рандомизированных клинических исследований, применение нитропруссида снизило частоту развития феномена "no-reflow" и уменьшило частоту событий MACE [118]. С другой стороны, при использовании нитропруссида для лечения феномена "no-reflow" улучшения по основным конечным точкам – частота MACE, размеры ИМ и МВО – не обнаружено [115].

1.3.10 Нитроглицерин

Нитроглицерин является одним из первых вазодилататоров которые применяли для лечения и профилактики феномена "no-reflow". В исследовании RECAVER нитроглицерин не продемонстрировал эффективности в улучшении коронарного кровотока, разрешения сегмента ST, снижения ферментативного размера инфаркта миокарда и частоты событий MACE через 1 месяц [119].

1.3.11 Никорандил

Нитратоподобное средство, активируя калиевые каналы, оказывает селективный коронаролитический эффект без влияния на ЧСС и показатели гемодинамики. Профилактическое интракоронарное введение никорандила перед установкой стента у пациентов ИМпST, улучшило ФВ ЛЖ, уменьшило размер инфаркта по данным MPT [120], снизило частоту событий MACE [121-123].

В исследовании CHANGE введение никорандила перед первичным ЧКВ, привело к улучшению степени перфузии миокарда, увеличению ФВ ЛЖ и уменьшению размера инфаркта миокарда по MPT у пациентов ИМпST [120].

Недавнее неконтролируемое исследование продемонстрировало эффективность дистальной ИК инфузии никорандила используя технику перфорированного баллона, в улучшении эпикардialного кровотока по шкале TIMI и cTFC при развитии феномена "no-reflow" [124].

1.3.12 Блокаторы кальциевых каналов

Наиболее изученными блокаторами кальциевых каналов (БКК) для профилактики и лечения феномена "no-reflow" являются верапамил и дилтиазем. БКК оказывают коронаролитический эффект, блокируя Ca^{2+} каналы L типа, также имеются данные об их благоприятном влиянии на реперфузионное повреждение за счет действия на клеточный метаболизм ионов Ca^{2+} , что потенциально может улучшить коронарную микроциркуляцию [125].

Несколько исследований продемонстрировали эффективность БКК в лечении феномена "no-reflow", в виде улучшения коронарного кровотока [126],

быстрейшего снижения сегмента ST, снижения ферментативного размера ИМ и уровня NT-pro-BNP [118].

Мета-анализ, который включил 8 РКИ по ИК введению верапамила или дилтиазема при феномене "no-reflow" с общим количеством больных 494 человек.

Оказалось, что эти БКК обеспечивают статистически значимое уменьшение ангиографических проявлений феномена "no-reflow" и уменьшение частоты событий MACE в течение 6-ти месяцев наблюдений [127].

1.3.13 Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Ингибиторы IIb/IIIa, воздействуя на один из патогенетических компонентов феномена "no-reflow" - микроэмболизацию, потенциально могут улучшить микроциркуляцию.

Исследование INFUSE-AMI показало превосходство ИК введения абциксимаба перед тромбаспирацией у пациентов с передним ИМпST в снижении размера инфаркта по данным МРТ через 30 дней [128]. Комбинированное внутрикоронарное введение эптифибатида с вазодилататорами у пациентов с высокой тромботической нагрузкой снижало частоту феномена "no-reflow" по сравнению с одной аспирацией тромба [129]. При этом внутривенное введение абциксимаба сопоставимо по эффективности с интракоронарным [130].

Внутрикоронарное введение тирофибана улучшило ангиографический кровоток по шкале TIMI и снизило частоту событий MACE у пациентов с феноменом "no-reflow", с увеличением частоты кровотечений [131]. Единственное известное исследование, в котором оценивалась эффективность абциксимаба для лечения феномена "no-reflow", не установило его эффективности в улучшении клинических исходов и маркеров успешной реперфузии [132].

1.3.14 Ингибиторы Rho-киназы

В отдельном небольшом ретроспективном исследовании селективный ингибитор Rho-киназы - фасудил продемонстрировал эффективность в улучшении ангиографического кровотока по шкале TIMI и cTFC [133].

1.3.15 Эпинефрин

Эпинефрин не только обладает положительным инотропным и хронотропным эффектами, но и в низких дозах активирует бета-2 адренорецепторы артериолярного русла, что ведет к снижению активности киназы легких цепей миозина, блокаде кальциевых каналов и активации калиевых каналов, опосредуя тем самым коронаролитический эффект [134]. В нескольких исследованиях больным с феноменом "no-reflow" интракоронарно вводился эпинефрин в дозе 100-400 мкг, что привело к улучшению коронарного кровотока по шкале TIMI-3 [21]. Исследования, сравнивающие эффективность эпинефрина с аденозином, показали преимущество эпинефрина в улучшении ангиографического кровотока по шкале TIMI, сTFC [135] и улучшении долгосрочного прогноза [23].

В исследование RESTORE были включены 30 больных с ИМпST с первичным ЧКВ, и развившимся при этом рефрактерным феноменом "no-reflow", который определяли в случаях сохранения "no-reflow" после использования рекомендованного лечения: нитраты, тромбэкстракция, ингибиторы рецепторов тромбоцитов P_{2b}/P_{3a} и/или аденозин. По результатам исследования в группе эпинефрина достигалось улучшение коронарного кровотока, увеличение ФВ ЛЖ и снижение частоты комбинированной конечной точки смерть + сердечная недостаточность [20]. Но результаты такого небольшого исследования недостаточны для утверждения соответствующих рекомендаций. В другом исследовании, эпинефрин не только улучшал ангиографический кровоток, но и влиял на индекс микроваскулярной обструкции [136,137].

Таким образом, анализ литературы продемонстрировал, что феномен "no-reflow" препятствует формированию инфарктированной зоны и образованию рубца, что может способствовать более неблагоприятному ремоделированию ЛЖ, прогрессированию левожелудочковой недостаточности, увеличению риска разрыва стенки ЛЖ и более высокой летальности. Феномен "no-reflow" это независимый предиктор 1-летней смертности с 3-кратным увеличением скорректированного риска смерти у пациентов с ИМпST, перенесших ЧКВ.

Феномен "no-reflow" является потенциально летальным осложнением ЧКВ, что обосновывает продолжающийся поиск возможных способов его устранения.

Использование блокаторов кальциевых каналов, никорандила, аденозина, нитрапрусида натрия и ингибиторов IIb/IIIa рецепторов может успешно предотвратить развитие феномена "no-reflow" у пациентов с ИМпСТ. Данные пилотного исследования по использованию техники пролонгированного раздувания баллона, дают многообещающие результаты и требуют подтверждения в более крупных рандомизированных исследованиях. Результаты проведенных исследований по использованию механических средств снижения тромботической нагрузки в качестве профилактики феномена "no-reflow", носят противоречивый характер, наверняка, за счет ограниченного участия дистальной эмболизации в развитии феномена "no-reflow". Профилактика микроваскулярной коронарной эмболизации, вероятно, должна быть интегрирована в глобальный подход с коадьювантным лечением с учетом других факторов патогенеза феномена "no-reflow". Наиболее современные методы лечения и профилактики феномена "no-reflow" представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Фармакологические и нефармакологические методы лечения и профилактики феномена "no-reflow"

Метод	Когорта, n	Конечные точки	Результат
Тромбаспирация TOTAL ⁹⁴	ИМпСТ n=10732	Разрешение ST, дистальная эмболизация, MACE через 6 месяцев	Лучшее разрешения ST, ↓ эмболизации
Устройство дистальной эмболической защиты	ИМпСТ + АБ >5мм n=194	TIMI, cTFC, MACE через 12 месяцев	↑TIMI, ↓ cTFC, ↑ событий MACE в группе вмешательства
Отсроченная реваскуляризация DANAMI-3- DEFER ⁹⁶	ИМпСТ n=1205	TIMI, дистальная эмболизация	↑TIMI, ↓ эмболизации

Продолжение таблицы 2

Ишемическое посткондиционирование	"no-reflow" n=1234	Смерть от всех причин + госпитализация с ОЧН	Нет эффекта
Пролонгированное раздувание стента	ИМпST n=120	TIMI, сTFC, MBG, разрешение ST, MACE 1 месяц, МВО	↑TIMI и MBG, ↓ сTFC, лучшее разрешение ST, ↓ МВО
Парентеральная гипотермия CHILL-MI ¹⁰⁷	ИМпST < 6 часов n=120	Зона риска по МРТ	Нет эффекта
Перитонеальная гипотермия VELOCITY ¹⁰⁸	ИМпST < 6 часов n=58	Размер инфаркта по МРТ	Нет эффекта
Абциксимаб vs Тромбаспирация INFUSE-AMI ¹²⁸	ИМпST < 4 часов n=452	Размер инфаркта по МРТ	↓ размера ИМ в группе абциксимаба
ИК тромболизис vs ингибиторы IIb/IIIa vs Тромбаспирация IPAT-STEMI ¹⁰⁰	ИМпST n=1466	TIMI, MBG, разрешение ST, MACE	↑TIMI и MBG, лучшее разрешение ST, снижение MACE в группе ИК тромболизиса
Аденозин	ИМпST n=228	TIMI, сTFC, MBG	↑TIMI и MBG, ↓ сTFC
Колхицин PodCAST-PCI ¹¹⁶	ИМпST n=351	TIMI, разрешение ST, маркеры воспаления, MACE через 1 год	Нет эффекта
Нитропруссид натрия	ИМпST n=781	TIMI, сTFC, MBG, разрешение ST, MACE	↑TIMI, MBG, ↓ сTFC, снижение MACE
Никорандил	ИМпST n=238	TIMI, сTFC, разрешение ST, ФВ ЛЖ, размер инфаркта по МРТ	↑TIMI, ↓ сTFC, лучшее разрешение ST, ↓ размер инфаркта и ↑ФВ ЛЖ
Аденозин vs Нитропруссид натрия REFLO-STEMI ¹¹⁵	"no-reflow" n=247	Размер ИМ, объем МВО по МРТ, разрешение ST, MACE 6 месяцев	Нет эффекта, ↓ ФВ и ↑ частоты ОЧН в группе аденозина
Никорандил	"no-reflow" n=84	TIMI, сTFC	↑TIMI, ↓ сTFC,

Продолжение таблицы 2

Верапамил vs Дилтиазем vs Нитроглицерин RECOVER ¹¹⁹	"no-reflow" n=102	cTFC, разрешение ST, уровень TrI, уровень NT-pro-BNP	↓ cTFC, ↓ NT-pro-BNP и лучшее разрешение ST в группе дилтиазема и верапамила
Верапамил или Дилтиазем	"no-reflow" n=494	Кровоток по шкале TIMI, cTFC, ИНЛС, ФВ ЛЖ, MACE через 6 месяцев	↑ TIMI, ↓ cTFC, ↓ ИНЛС, ↓ события MACE через 6 месяцев
Абциксимаб	"no-reflow" n=50	TIMI, разрешение ST, MACE 1 месяц	Нет эффекта
Тирофибан	"no-reflow" n=702	TIMI, MACE	↑ TIMI, ↓ MACE, ↑ кровотечений
Эпинефрин RESTORE ²⁰	Рефрактерн ый "no- reflow" n=30	TIMI, разрешение ST, ФВ ЛЖ, MACE через 1 месяц	↑ TIMI, лучшее разрешение ST, ↑ ФВ ЛЖ, ↓ MACE через 1 месяц
Примечание – АБ — атеросклеротическая бляшка, ИК — интракоронарное, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, МВО — микроваскулярная обструкция, МРТ — магнитная резонансная томография, ОСН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, cTFC — corrected TIMI frame count, MBG — myocardial blush grade, NT-pro-BNP — N-terminal pro b-type natriuretic peptide, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction.			

Результаты исследований по лечению феномена "no-reflow" остаются неутешительными. Аденозин, нитропруссид натрия, БКК и ингибиторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов согласно текущим рекомендациям могут быть обсуждены для использования при развитии феномена "no-reflow", но не показаны для рутинного применения [1]. Эти средства, воздействуя на основные факторы патогенеза феномена "no-reflow" – вазоконстрикцию и дистальную эмболизацию, предотвращают развитие феномена "no-reflow" у пациентов с ИМпСТ, однако что касается лечения феномена "no-reflow", только блокаторы кальциевых каналов и тирофибан улучшали суррогатные маркеры реперфузии. Несмотря на их применение, у некоторых пациентов сохраняется рефрактерный к стандартной терапии феномена "no-reflow", что остается одной из ключевых

неразрешенных проблем интервенционной кардиологии. Учитывая сложность патогенеза этого феномена, и вероятно превалирование разных механизмов его развития у разных больных, можно предполагать, что требуется многокомпонентное лечение с воздействием на различные механизмы его патогенеза.

Единственным средством, успешно опробованным для лечения рефрактерного "no-reflow", является эпинефрин. В связи с чем данное средство может быть средством выбора для купирования рефрактерного феномена "no-reflow", когда использование стандартных вмешательств оказалось неэффективно.

Следует отметить, что абсолютное большинство исследований в качестве оценки эффективности вмешательств, использовали суррогатные маркеры реперфузии, такие как ангиографический кровоток по шкале TIMI, скорость разрешения сегмента ST, которые обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью для диагностики МВО. Только единичные исследования использовали МРТ для диагностики МВО, размера инфаркта миокарда, зоны риска в качестве конечных точек [таблица 2]. Это обосновывает необходимость в дальнейших исследованиях по увеличению доказательной базы уже имеющихся подходов, поиску новых, более эффективных методов лечения и их возможных комбинаций с контролем эффективности с помощью наиболее чувствительных маркеров реперфузии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Протокол исследования

Проведенное исследование представляет собой одноцентровое, рандомизированное, проспективное, открытое, активно контролируемое интервенционное исследование. В период с января 2021 года по март 2024 года в него включили 90 пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow", который развился на фоне ИМпST. Все пациенты поступали в блок интенсивной терапии (БИТ) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (зав. отделением – д.м.н., проф. Рябов В.В.) в течение первых 24 часов от начала клинической симптоматики.

Диагностика инфаркта миокарда основывалась на критериях четвертого универсального определения инфаркта миокарда (2018 г.) [138], а также национальных рекомендаций по лечению ИМпST (2020 г.) [25]. Основным диагностическим критерием было повышение и/или динамика уровней сердечных биомаркеров (сердечный тропонин I и КФК-МВ) в сочетании с диагностически значимой элевацией сегмента ST в двух и более смежных отведениях на ЭКГ.

До включения в исследование от всех пациентов получено информированное согласие. Протокол исследования был предварительно одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (№203 от 14.10.2020 г.). Все данные исследования зарегистрированы на платформе ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT04573751.

Критерии включения:

1. Добровольное информированное согласие.
2. Возраст старше 18 лет.
3. ИМпST, осложнившийся во время проведения ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow".
4. Реперфузия ИСКА в сроки не позднее 24 часов от момента появления первых симптомов ИМпST.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании.

2. Рефрактерный кардиогенный шок, требующий механической поддержки кровообращения.

3. Аллергические реакции на введение контрастного вещества, эпинефрина в анамнезе.

4. Противопоказания для проведения МРТ:

- установленный кардиостимулятор;
- ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха;
- большие металлические имплантаты;
- кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга.

5. Острые психические расстройства (соматогенный делирий).

6. Хроническая болезнь почек 4–5 стадии или острое почечное повреждение (СКФ по формуле CKD-EPI < 30 мл/мин).

Феномен "no-reflow" характеризовался как снижение антероградного кровотока в ИСКА, определяемое по шкале TIMI < 3 после установки стента, при условии отсутствия диссекции и острого тромбоза стента.

Феномен считался рефрактерным, если не устранялся после применения хотя бы одного из следующих средств: нитроглицерин, аденозин, папаверин, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa или тромбаспирания.

Пациенты включались в исследование при поступлении в блок интенсивной терапии, где подписывалось информированное согласие на участие и выполнялось ЧКВ. В случае развития рефрактерного "no-reflow" участники методом конвертов распределялись на две группы:

- В основной группе эпинефрин в дозе 100 мкг однократно вводился в ИСКА через направляющий катетер.
- Пациенты контрольной группы получали стандартное лечение, которое обычно включало дополнительное введение одного из препаратов, например, нитроглицерина или ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Диагностические и терапевтические мероприятия проводились в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ИМпST. Реперфузия выполнялась всем участникам исследования двумя методами: первичным ЧКВ или фармако-инвазивной стратегией.

Выбор подхода к реперфузии осуществлялся на этапе оказания догоспитальной помощи врачом бригады скорой медицинской помощи в зависимости от возможности выполнения первичного ЧКВ в течение 120 минут с момента установления диагноза при первом медицинском контакте. Первичное ЧКВ было выполнено у большинства пациентов обеих групп. Остальным пациентам на догоспитальном этапе выполнялась ТЛТ.

Для тромболизиса применялась тенектеплаза, дозировка которой зависела от массы тела:

- Менее 60 кг — 6 мл (30 мг).
- 60–70 кг — 7 мл (35 мг).
- 70–80 кг — 8 мл (40 мг).
- 80–90 кг — 9 мл (45 мг).
- Более 90 кг — 10 мл (50 мг).

Через 90 минут после введения тромболитика проводилась оценка реперфузии миокарда по ЭКГ. Эффективность ТЛТ определялась по снижению подъема сегмента ST на $\geq 50\%$ относительно показателей на исходной ЭКГ. При отсутствии признаков реперфузии через 90 минут выполнялось спасительное (экстренное) ЧКВ. В случаях успешной реперфузии отсроченное ЧКВ проводилось через 2–24 часа после ТЛТ. Экстренное ЧКВ выполнялось независимо от времени с момента ТЛТ, если у пациента возникала острая сердечная недостаточность и/или опасные для жизни аритмии, требующие электроимпульсной терапии.

Первичной конечной точкой являлось достижение коронарного кровотока TIMI III в ИСКА.

Вторичные конечные точки включали:

- а) Процентное соотношение объема МВО к массе миокарда ЛЖ, по МРТ.

- б) Размер зоны риска по данным МРТ.
- в) Наличие МВО.
- г) Наличие ГМП.
- д) Размер инфаркта миокарда по данным МРТ.
- е) Глобальный миокардиальный кровоток в покое.
- ж) Глобальный резерв коронарного кровотока.
- з) Резерв коронарного кровотока.
- и) Уровень тропонина I через 12-24 часа от поступления.
- к) Разрешение элевации сегмента ST на ЭКГ более 50 % в течение 1 часа после ЧКВ.
- л) ФВ, конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) левого желудочка по данным эхокардиографии при поступлении и через 7-10 дней.
- м) Изменение систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), ЧСС после введения эпинефрина.
- н) Нарушения ритма сердца (НРС) после введения эпинефрина.
- о) События MACE в течение 30 дней.

В соответствии с актуальными рекомендациями по лечению инфаркта миокарда, всем пациентам назначалась стандартная медикаментозная терапия. На этапе оказания скорой медицинской помощи использовалась двойная антитромбоцитарная терапия: применялась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты (150–300 мг) в сочетании с одним из препаратов – клопидогрелом (300 мг при фармакоинвазивном подходе или 600 мг при первичном ЧКВ) либо тикагрелором в дозировке 180 мг.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

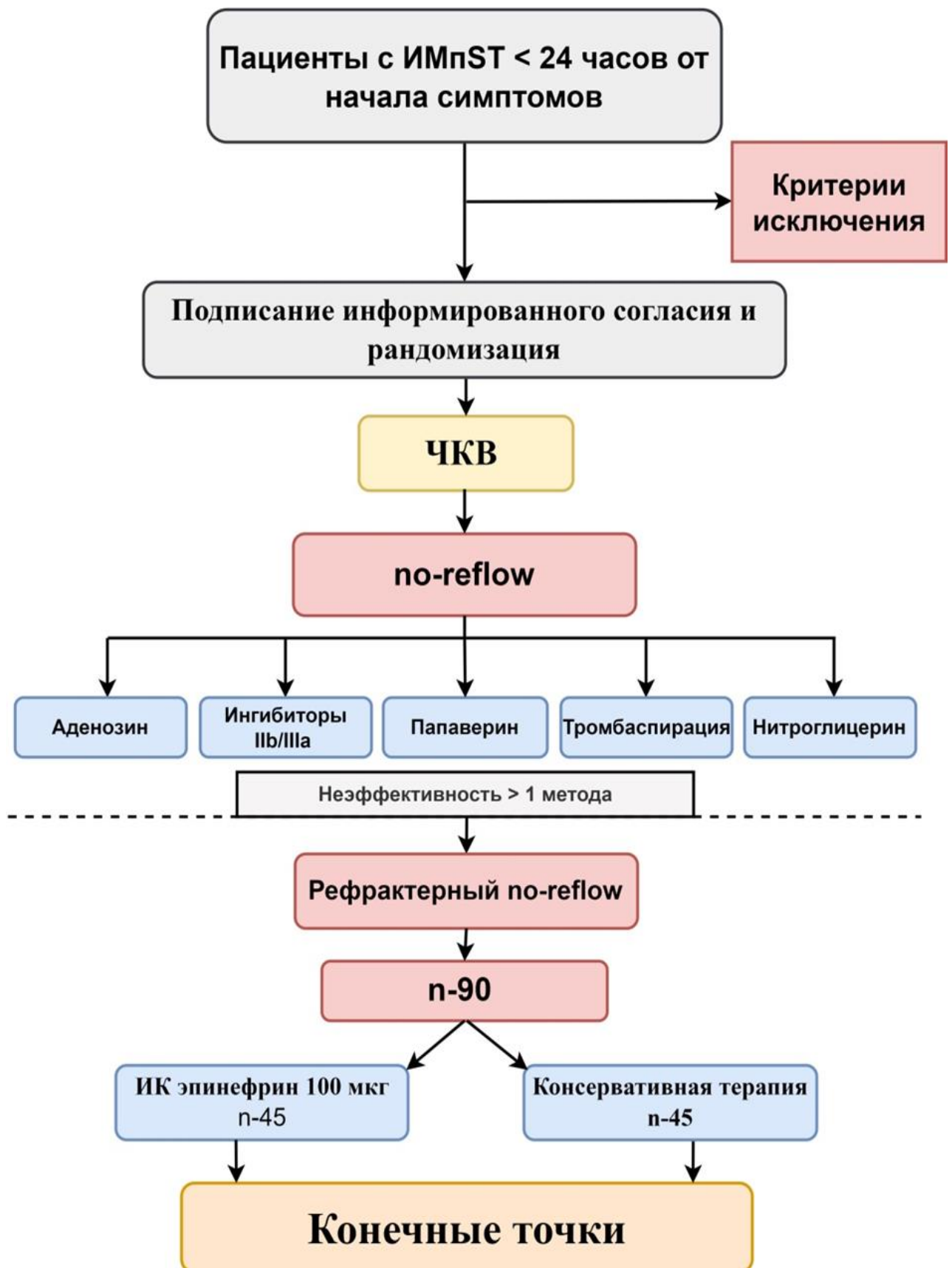


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Антикоагулянтная терапия включала внутривенное введение нефракционированного гепарина (НФГ) в начальной болюсной дозе 60 Ед/кг (максимум до 4000 Ед), после чего проводилась инфузия со скоростью 12 Ед/кг/час (до 1000 Ед/час). Для контроля антикоагулянтного эффекта измерялось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Целевой уровень АЧТВ составлял 50–70 секунд, а мониторинг осуществлялся через 3, 6, 12 и 24 часа от начала инфузии.

На госпитальном этапе терапия продолжалась: пациенты получали поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сутки) в сочетании с клопидогрелом (75 мг/сутки) или тикагрелором (90 мг дважды в сутки). Дополнительно, в зависимости от клинической ситуации, назначались β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА II), а также статины в индивидуально подобранных дозах.

При наличии признаков застоя крови по малому или большому кругу кровообращения и функционального класса сердечной недостаточности по классификации New York Heart Association (NYHA), применялась диуретическая терапия. Дополнительно, в соответствии с актуальными рекомендациями, пациентам с показаниями назначались ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2), которые обладают доказанным кардиопротекторным эффектом при острой и хронической сердечной недостаточности [36,37].

Для оценки микроваскулярного повреждения, а также объема некротических изменений миокарда, на 2–5 сутки после острого коронарного события выполнялось магнитно-резонансное исследование сердца с контрастным усилением. Исследования проводились с использованием аппарата Toshiba Vantage Titan с напряженностью магнитного поля 1,5 Т, что обеспечивало высокую точность визуализации поврежденного миокарда.

Кроме того, МРТ использовалась для детекции микрососудистых нарушений, таких как МВО и ГПМ, которые являются значимыми

прогностическими факторами исхода инфаркта миокарда. Это исследование дополняло клиническую картину, позволяя оптимизировать тактику лечения, особенно у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.

На 7–10 сутки после госпитализации для анализа миокардиального кровотока и оценки резерва кровообращения в сердечной мышце пациентам выполнялась динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) (рисунок 2).

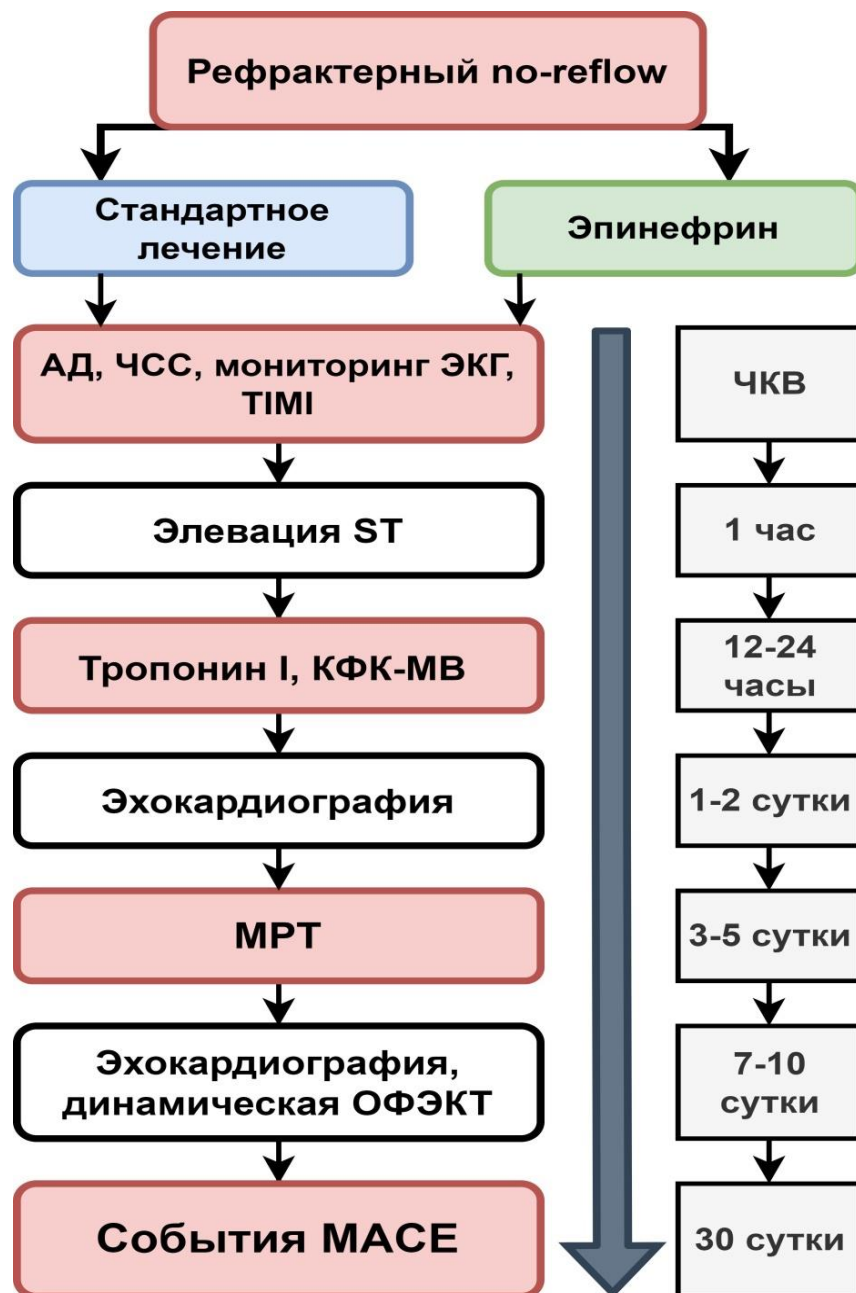


Рисунок 2 – Комплекс лечебно-диагностических процедур и их сроки

Дополнительно проводилось ультразвуковое исследование сердца. Трансторакальная эхокардиография выполнялась в стандартном режиме на 1-е сутки после инфаркта и повторно на 7–10 сутки для оценки биомеханических свойств миокарда. Весь комплекс диагностических мероприятий и их сроки отображены на рисунке 2.

2.2 Клиническая характеристика исследуемых больных

2.2.1 Клиническо-anamnestическая характеристика больных

Клинико-anamnestическая характеристика 90 пациентов, включенных в исследование, и разделенных на 2 группы, представлена в Таблице 3. За исключением преобладания в группе эпинефрина пациентов с периферическим атеросклерозом: 88,9% против 71,1% ($p=0,035$), по другим исходным клинико-anamnestическим характеристикам группы между собой не различались. Пациенты обеих групп имели схожий профиль распространенности как модифицируемых, так и не модифицируемых факторов риска ИБС. Тромболитическая терапия проводилась у 13 (28,9%) пациентов в группе эпинефрина и у 11 (24,4%) пациентов контрольной группы ($p=0,634$). Пациенты обеих групп получали при поступлении равный объем медикаментозной терапии. Также не было различий между группами по классу острой сердечной недостаточности по шкале Killip при поступлении (таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Эпинефрин	Стандартная терапия	p
Количество пациентов, n (%)	45 (100)	45 (100)	
Возраст, лет, Me (Q25;75)	64,9±10,4	63,3±11,5	0,490
Мужской пол, n (%)	30 (66,7)	35 (77,8)	0,239
Наследственность, n (%)	20 (44,4)	24 (53,3)	0,399
Гипертоническая болезнь, n (%)	45 (100)	42 (93,3)	0,078
Дислипидемия, n (%)	34 (75,6)	36 (80,0)	0,612
Периферический атеросклероз, n (%)	40 (88,9)	32 (71,1)	0,035
Курение в анамнезе, n (%)	22 (48,9)	28 (62,2)	0,203

Продолжение таблицы 3

ИМТ, Ме (Q25; Q75)	27,6 (25,3; 32,8)	29,0 (26,8; 32,3)	0,369
Площадь поверхности тела, м ²	1,9 (1,8; 2,2)	2,0 (1,8; 2,1)	0,399
Сахарный диабет, НТГ, n (%)	20 (44,4)	24 (53,3)	0,399
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73м ² , Ме (Q25 ; Q75)	65,4±13,8	68,1±14,9	0,373
Стенокардия в анамнезе, n (%)	6 (13,3)	8 (17,8)	0,561
ПИКС, n (%)	3 (6,7)	4 (8,9)	0,694
ХСН в анамнезе, n (%)	5 (11,1)	3 (6,7)	0,512
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (13,3)	3 (6,7)	0,292
Время от начала симптомов ОКС, мин, Ме (Q25;75)	210,0 (154,0; 600,0)	280,0 (135,0;574,0)	0,628
ТЛТ на ДГЭ, n (%)	13 (28,9)	11 (24,4)	0,634
Эффективная ТЛТ на ДГЭ, n (%)	3 (6,7)	2 (4,4)	0,859
<i>Лечение при поступлении</i>			
Ингибиторы АПФ, n (%)	40 (88,9)	38 (84,4)	0,216
Статины, n (%)	45 (100)	42 (93,3)	0,239
Бета-блокаторы, n (%)	34 (75,6)	36 (80,0)	0,612
Клопидогрел, n (%)	12 (26,7)	8 (17,8)	0,292
Тикагрелор, n (%)	30 (66,7)	35 (77,8)	0,239
Прасугрел, n (%)	3 (6,7)	2 (4,4)	0,859
<i>Степень ОСН по шкале Killip при поступлении</i>			
Killip I, n (%)	31 (68,9)	35 (77,8)	0,340
Killip II, n (%)	3 (6,7)	3 (6,7)	1,0
Killip III, n (%)	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
Killip IV, n (%)	7 (15,6)	3 (6,7)	0,180
Остановка кровообращения на ДГЭ, n (%)	3 (6,6)	1 (2,2)	0,392
Примечание – Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – (Q25; Q75), среднего ± стандартное отклонение – М±SD, числа пациентов – n (%), ДГЭ — догоспитальный этап, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; НТГ — нарушение толерантности к углеводам; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОСН — острая сердечная недостаточность; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТЛТ – тромболитическая терапия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СКD-EPI — chronic kidney disease epidemiology collaboration; Killip (Киллип) — классификация острой сердечной недостаточности, которая используется у пациентов с подтвержденным острым коронарным синдромом.			

2.3 Методы клинических исследований

Пациенты находились под наблюдением на протяжении всего периода госпитализации и в течение месяца после выписки. Средний срок пребывания в стационаре составил 9 (7–13) дней. Во время госпитализации проводился регулярный мониторинг состояния, включавший клиническое обследование, инструментальные и лабораторные исследования:

- Опрос и физикальный осмотр для оценки жалоб, общего состояния и признаков сердечной недостаточности.
- Регистрацию ЭКГ для выявления изменений ритма и динамики ишемических изменений.
- Эхокардиографию для анализа функционального состояния сердца.
- Рентгенографию грудной клетки для исключения застойных изменений или других осложнений.
- Лабораторные тесты, включая биохимические и клинические анализы.
- Коронарную ангиографию, выполняемую по показаниям.

В рамках исследования были проанализированы следующие клинические и прогностические параметры:

1. Антропометрические данные:

Рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле Кетле, и площадь поверхности тела, определяемая по формуле Дю Буа.

2. Риск внутрибольничной смертности оценивался с использованием шкалы GRACE:

- <1% — низкий риск,
- 1–3% — средний,
- 3% — высокий.

3. Риск кровотечений определялся по шкале CRUSADE.

4. Функция почек оценивалась на основании клиренса креатинина рассчитанного по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

5. Острая СН классифицировалась по шкале Killip:

- Класс I — отсутствие признаков СН.
- Класс II — влажные хрипы в легких и/или ритм галопа.
- Класс III — отек легких.
- Класс IV — кардиогенный шок.

Новый эпизод некроза миокарда диагностировался через 28 дней после первичного события, а рецидив ИМ фиксировался в первые 28 дней.

6. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК):

Диагноз устанавливался при наличии неврологического дефицита, подтвержденного клиническими данными и/или результатами КТ головного мозга.

7. Летальность и осложнения:

Фиксировались случаи смерти, а также осложнения, такие как жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, аневризма сердца и другие, в соответствии со стандартными диагностическими критериями.

Оценка через месяц после события

Через 30 дней после ИМпСТ, методом телефонного интервьюирования проводился сбор анамнестических данных которые включали:

1. События MACE

К событиям MACE относились смерть, повторный инфаркт миокарда и реваскуляризация, а также случаи острой СН.

2. Анализ жалоб пациентов:

Уточнялись эпизоды кровотечений, боли в грудной клетке, одышка, отеки и аритмии.

3. Приверженность терапии:

Приверженность пациентов лечению оценивалась по степени соблюдения режима приема препаратов (дозировка, кратность) в соответствии с рекомендациями при выписке. Высокой приверженностью считалось выполнение $\geq 90\%$ предписанных назначений в течение первого месяца наблюдения.

2.4 Методы исследования

2.4.1. Электрокардиография

ЭКГ выполнялась всем пациентам при первом медицинском контакте. Диагноз острой окклюзии коронарной артерии устанавливался на основании наличия подъемов сегмента ST на ЭКГ:

- В двух смежных отведениях с амплитудой $\geq 2,5$ мм у мужчин моложе 40 лет,
- ≥ 2 мм у мужчин старше 40 лет,
- $\geq 1,5$ мм у женщин в отведениях V2–V3 или ≥ 1 мм в других отведениях.

Эти критерии применялись при отсутствии гипертрофии левого желудочка.

У пациентов, получавших фармако-инвазивную терапию, контрольные ЭКГ регистрировались через 60 и 90 минут после введения тромболитиков. Целью исследования было выявление признаков реперфузии, определяемых как снижение подъема ST на $\geq 50\%$ в информативных отведениях. После проведения ЧКВ выполнялась новая ЭКГ, и сохранение подъема ST на $\geq 50\%$ интерпретировалось как маркер недостаточной реперфузии [139].

Для динамической оценки состояния миокарда дополнительные ЭКГ регистрировались на 2-е, 3-и и 5-е сутки, а также по мере необходимости при наличии клинических показаний.

2.4.2 Коронароангиография

Коронароангиография проводилась всем пациентам с использованием системы «Coroscor» и программного комплекса ACOM (Siemens, Германия). Исследования выполнялись специалистами отделения рентгенэндоваскулярных методов под руководством к.м.н. Баева А.Е.

В группе фармако-инвазивной терапии экстренное ЧКВ (спасительное вмешательство) назначалось при отсутствии реперфузии через 60–90 минут после тромболизиса. При наличии признаков успешной реперфузии отсроченное ЧКВ выполнялось в течение 2–24 часов после тромболитической терапии. Для пациентов группы первичного ЧКВ вмешательство выполнялось непосредственно

после госпитализации. Среднее время от поступления до открытия артерии («дверь-баллон») составило 54,1 минуты (диапазон 41–104 минуты).

Процедура выполнялась под местной анестезией с использованием 0,5% раствора новокаина. Доступ осуществлялся через пункцию правой лучевой артерии, после чего проводилось селективное контрастирование левой и правой коронарных артерий с использованием контраста Йогексол (Омнипак 350).

Ключевые параметры исследования:

- Гемодинамически значимый стеноз определялся как сужение $\geq 50\%$ для ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и $\geq 75\%$ для других сосудов.
- Учитывались анатомические особенности кровоснабжения (левый, правый или сбалансированный тип), количество пораженных артерий, локализация и степень стенозов.

При обнаружении тромботической окклюзии или гемодинамически значимого стеноза в ИСКА выполнялись:

- Механическая реканализация.
- Баллонная ангиопластика.
- Стентирование.

В случаях массивного тромбоза применялась тромбаспирация. Для стентирования преимущественно использовались стенты с лекарственным покрытием, такие как Калипсо, Evermine, Xience Alpine, Synergy и другие.

Степень восстановления коронарного кровотока оценивалась по шкале TIMI:

- TIMI 0 – отсутствие антероградного кровотока.
- TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии.
- TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла.
- TIMI 3 – нормальный кровоток.

Феномен "no-reflow" диагностировался при снижении кровотока в ИСКА (TIMI<3) после успешного стентирования, при отсутствии диссекции или острого тромбоза стента. Если снижение кровотока сохранялось несмотря на

использование стандартных методов, феномен классифицировался как рефрактерный.

Для устранения феномена "no-reflow" применялись следующие методы:

- Внутрикоронарное введение нитроглицерина (100–200 мкг).
- Аденозина (200 мкг).
- Папаверина (40 мг).
- Внутривенное введение ингибиторов рецепторов Pb/IIIa (по массе тела).
- Тромбаспирация.

Тромбаспирация применялась при массивном тромбозе методом механической (ручной) аспирации тромба из проксимальных отделов артерии. Выполнялось несколько проходов через область окклюзии, что позволяло достичь канализации сосуда и улучшения антероградного кровотока.

Рандомизация пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow":

При развитии рефрактерного "no-reflow" пациенты методом случайной выборки распределялись на две группы:

1. В основной группе в ИСКА вводили эпинефрин (100 мкг) однократно через направляющий катетер.

2. В контрольной группе проводилась стандартная терапия, включавшая повторное введение одного из препаратов (например, нитроглицерина или ингибиторов Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов), но без применения эпинефрина.

Эффективность восстановления коронарного кровотока оценивалась по шкале TIMI и степени уменьшения клинических проявлений ишемии.

Для приготовления раствора требовался раствор NaCl 0,9%-50 мл, ампула раствора эпинефрина 0,1%-1 мл, стерильный шприц 50 мл, стерильный шприц 5 мл. Сначала, при максимально соблюдаемой стерильности, добавляли содержимое ампулы с эпинефрином в уже подготовленный шприц с 20-30 мл физиологического раствора, хорошо перемешивали, чтобы обеспечить равномерное разведение препарата. После этого, в шприц с полученным раствором добавляли физиологический раствор до конечного объема в 50 мл. После этого, с помощью шприца отсасывали 5 мл полученного раствора. Таким

образом, формировался один шприц, содержащий 100 мкг эпинефрина. После подготовки шприца с эпинефрином, врач, обученный процедуре интракоронарных вмешательств, медленно, в течение 20-30 секунд вводил содержимое шприца внутрь инфаркт ассоциированной коронарной артерии через направляющий катетер.

На протяжении всей процедуры проводился непрерывный мониторинг клинических симптомов, гемодинамических параметров: САД, ЧСС и мониторинг ЭКГ в стандартных отведениях.

Процедуру завершали до полного введения содержимого шприца, при возникновении хотя бы одного из эффектов:

- Повышение САД более 180 мм рт.ст.
- Снижение САД менее 80 мм рт.ст.
- Повышение ЧСС более 160, снижение ЧСС менее 50.
- Возникновение на ЭКГ жизнеугрожающих нарушений ритма или проводимости.
- Рецидивирование ангинозных болей, развитие анафилактической реакции.

Через 2 минуты после окончания инъекции, оценивали ангиографический коронарный кровоток в ИСКА по шкале TIMI. При достижении ангиографического кровотока в ИСКА, соответствующего 3 баллам по шкале TIMI (оптимальный ангиографический результат), лечение расценивали как эффективное.

2.4.3 Лабораторные методы исследования

Для всех пациентов был выполнен стандартный комплекс биохимических и лабораторных анализов в клинко-биохимической лаборатории НИИ Кардиологии.

Оценка повреждения миокарда:

- Уровни креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ и тропонина-I определялись для оценки степени повреждения миокарда.

- Активность КФК и КФК-МВ выражалась в Ед/л, а тропонин-I — в нг/л. Верхняя граница нормы (99-й перцентиль):
- 183 Ед/л для КФК.
- 25 Ед/л для КФК-МВ.
- 0,04 нг/мл для тропонина-I (диагностический уровень для острого коронарного синдрома).

Кровь для определения биомаркеров миокардиального повреждения брали при поступлении и повторно через 12–24 часа. При необходимости, анализ брался повторно. В анализе учитывались максимальные значения этих показателей за первые сутки заболевания.

Оценка функции почек:

- Уровень креатинина измерялся в мкмоль/л при поступлении, а также после выполнения ЧКВ и МРТ с контрастным усилением.
- Пороговое значение для креатинина составляло 123,7 мкмоль/л.

Оценка воспаления:

- Для мониторинга воспалительного процесса использовались данные общего анализа крови (лейкоцитарная формула, количество тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов) и уровень С-реактивного белка.

Референсные значения для общего анализа крови представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лабораторные нормы общего анализа крови

Показатели	Нормы
Лейкоциты	4,0-9,0 10^9 /л
Эритроциты	3,9-4,7 10^{12} /л
Гемоглобин	120-140 г/л
Гематокрит	0,36-0,42 л/л
Тромбоциты	180-350 10^9 /л
Лимфоциты	19-40 %
Моноциты	3-11 %; 0,09-0,6 10^9 /л
Эозинофилы	1-5 %
Базофилы	0-1 %
Нейтрофилы	47-72 %
СОЭ	2-15 мм/ч
Примечание – СОЭ – скорость оседания эритроцитов.	

2.4.4 Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением

МРТ сердца с использованием парамагнитного контрастного усиления выполняли у пациентов на 2–5-й день после острого коронарного события. Исследование проводилось на аппарате Toshiba Vantage Titan с магнитным полем индукцией 1,5 Т, с применением стандартного кардиологического пакета Cardiac.

Методика:

- Сканирование синхронизировалось с ЭКГ и дыханием. Продолжительность процедуры составляла 45–60 минут.
- Пациенты находились в положении на спине, с фиксированными вдоль тела руками для минимизации артефактов. Использовалась 8-канальная катушка для улучшения визуализации.
- Задержка дыхания варьировала от 4 до 17 секунд, в зависимости от сердечного ритма и параметров сканирования.

Исследование выполнялось в стандартных проекциях:

- 2-камерная сагиттальная проекция.
- Короткая ось ЛЖ.
- 4- и 2-камерные проекции по длинной оси ЛЖ.

Контрастирование осуществлялось гадолиний-содержащим препаратом Гадовист в дозировке 0,1–0,2 мл/кг массы тела.

Обработка данных проводилась с помощью ПО eFilm Workstation (Merge Healthcare, версия 3.4.0).

Последовательности:

1. T2-взвешенные изображения («темная кровь»): для выявления зон отека миокарда.
2. T1-взвешенные последовательности: с подавлением сигнала жировой ткани.
3. GRE-SSFP последовательности («светлая кровь»): для оценки кинетики миокарда.

4. Отсроченное контрастирование (GRE IR): через 8–15 минут после введения контраста.

Критерии оценки острого инфаркта миокарда:

1. Усиление сигнала на T2-взвешенных изображениях, указывающее на отек миокарда.

2. Накопление контраста в режиме Inversion recovery, характерное для зон ишемии с различной степенью трансмуральности.

3. Аномалии движения стенок миокарда, выявляемые при использовании SSFP-последовательностей.

Анализ изображений выполнялся с использованием программы Segment, версия 2.2 R6589.

Размер инфаркта определяли на изображениях с отсроченным контрастированием методом полуавтоматической обводки гиперинтенсивных зон, включая гипоинтенсивные участки центральной зоны (если они присутствовали), и выражали в процентах от массы ЛЖ.

Поражение бассейнов ИСКА оценивалось по сегментам миокарда ЛЖ:

- Сегменты 1, 2, 7, 8, 13, 14, 17 относились к бассейну левой нисходящей коронарной артерии.
- Сегменты 5, 6, 11, 12, 16 – к бассейну огибающей артерии.
- Сегменты 3, 4, 9, 10, 15 – к бассейну правой коронарной артерии (Рисунок 3) [140].

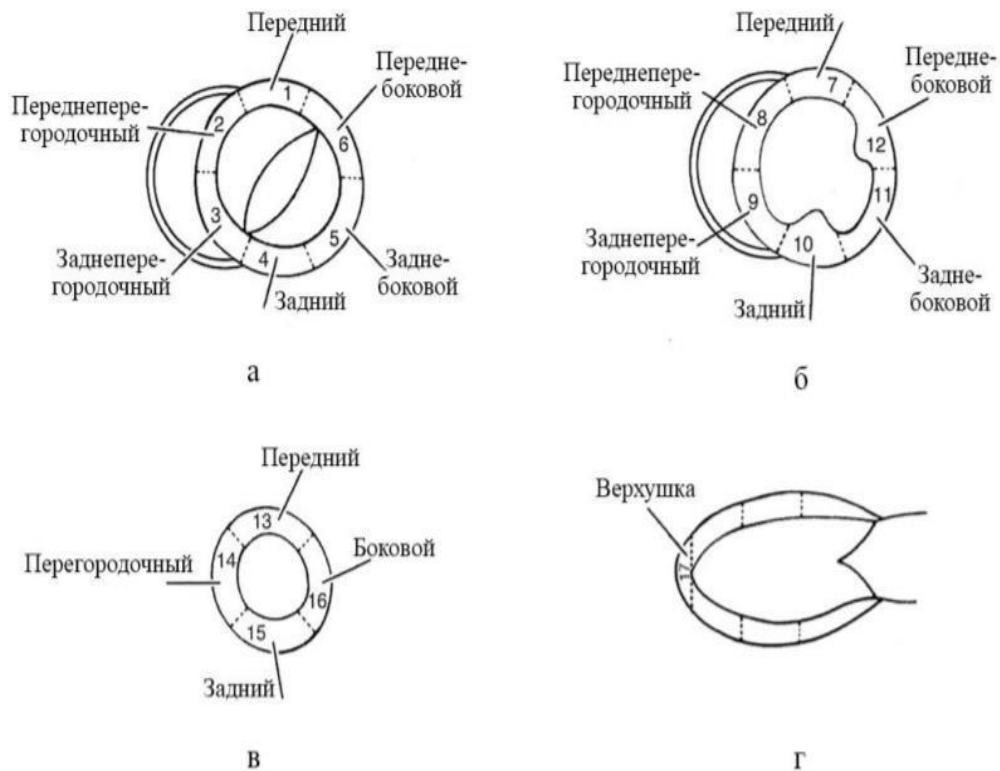


Рисунок 3 – Классификация сегментов миокарда согласно Американской ассоциации сердца. Срез по короткой оси, сегменты: а – базальный, б – средний желудочковый, в – апикальный, г – вертикальный срез по длинной оси (двухкамерный)

Определение трансмуральности поражения миокарда оценивалось по процентному отношению накопившегося контраста при отсроченном контрастировании к толщине стенки миокарда ЛЖ: от 1 до 24% толщины стенки (субэндокардиальное), от 25 до 49%, от 50 до 74%, от 75 до 100% (трансмуральное).

Отек миокарда выявляли как гиперинтенсивные участки миокарда в T2 взвешенном режиме (рисунок 4)

Также определялась «область риска», которая рассчитывалась из площади поврежденного миокарда в совокупности с площадью отека.

МВО определялась как гипоинтенсивные участки МР-сигнала в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery» (Рисунок 5).

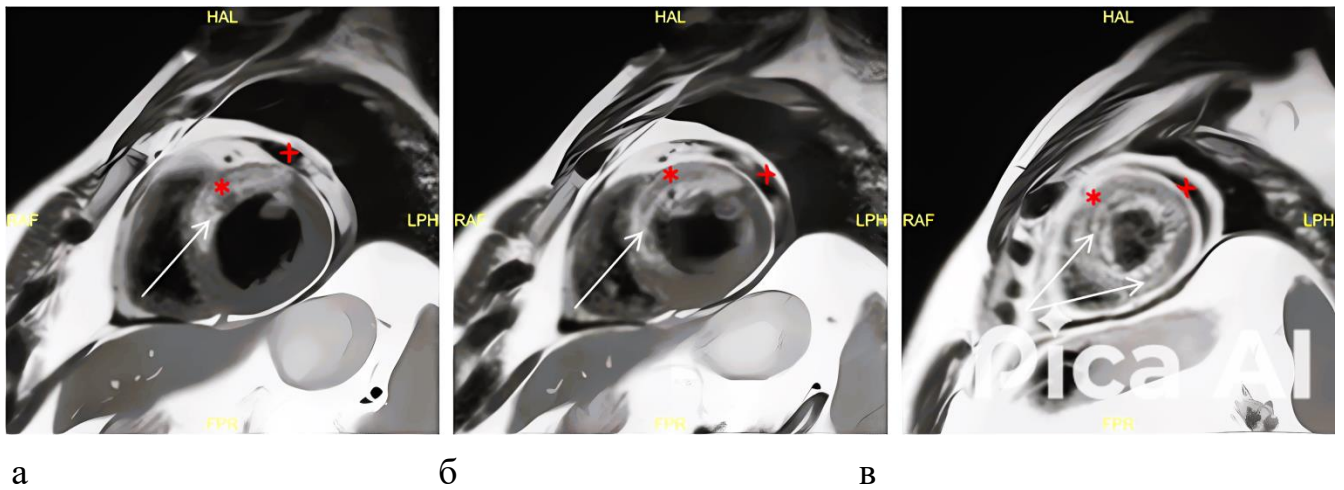


Рисунок 4 - Короткая ось базального, среднего и апикального (а,б,в) отделов ЛЖ, Т2-взвешенные изображения. МР-признаки отека передней, перегородочной стенок, нижней стенки в апикальном отделе (повышенный МР-сигнал, стрелки). МР-признаки микроваскулярного повреждения (гипоинтенсивный МР-сигнал, *), выпот в перикарде (+)

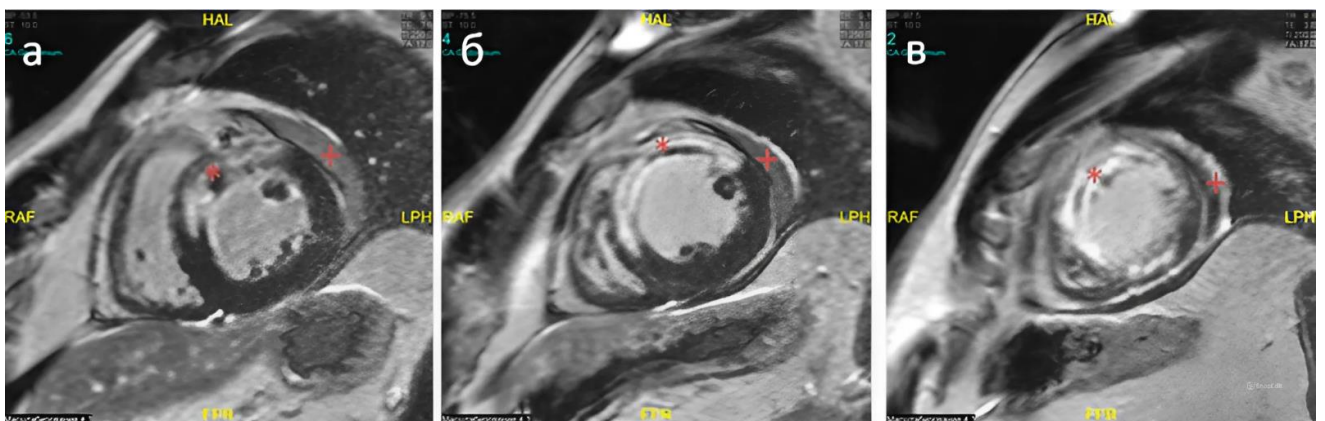
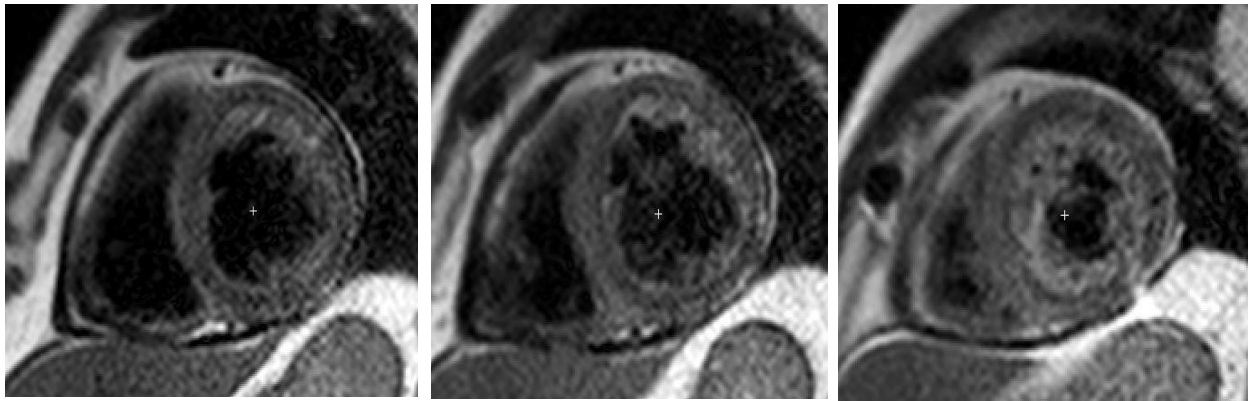


Рисунок 5 - Короткая ось ЛЖ, режим “Inversion recovery”. В проекции переднего, переднеперегородочного сегментов базального отдела ЛЖ (а) визуализируется фактически трансмуральное отсроченное контрастирование; в проекции переднего, переднеперегородочного, переднебокового сегментов среднего отдела (б) визуализируется трансмуральное отсроченное контрастирование; в проекции переднего, перегородочного, нижнего сегментов апикального отдела (в) визуализируется трансмуральное отсроченное контрастирование. МР-признаки микроваскулярной обструкции (гипоинтенсивный МР-сигнал, *), выпот в перикарде (+)

Гипоинтенсивные участки, характеризующие феномен МВО, обводили линейно. Площадь миокарда с наличием микроваскулярного повреждения

сопоставляли с общим объемом миокарда, переводилась в см³ и после выражалась в процентном отношении к ЛЖ.

ГПМ визуализировалось как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме (Рисунок 6).



а

б

в

Рисунок 6 – МРТ сердца, короткая ось базального, среднего и апикального (а, б, в) отделов ЛЖ. Гипоинтенсивные участки, соответствующие феномену геморрагического пропитывания миокарда, в проекции передней стенки ЛЖ (а, б) и ниже-боковой стенки (б, в) левого желудочка в режиме T2-WI

2.4.5 Динамическая ОФЭКТ

Динамическая ОФЭКТ осуществлялась на 7–10 сутки после начала заболевания с целью оценки миокардиального кровотока (МК) и коронарного резерва (КР).

Подготовка пациентов предусматривала отмену бета-адреноблокаторов, нитратов и антагонистов кальциевых каналов за 48 часов до исследования, а также исключение производных метилксантина за 24 часа до проведения фармакологической пробы. Все исследования выполнялись утром, натощак, по двухдневному протоколу «покой-нагрузка».

В первый день исследования выполняли в состоянии функционального покоя. Сначала пациенту устанавливался периферический внутривенный катетер, преимущественно в правую руку.

Пациент размещался в положении лежа на спине на столе под детектором гамма-камеры, при этом левая рука укладывалась за голову.

Для позиционирования левого желудочка (ЛЖ) в центре поля зрения использовалась низкодозная (80 кэВ) бесконтрастная компьютерная томография сердца, сопровождавшаяся минимальной лучевой нагрузкой (0,25 мЗв). Затем начиналась запись сцинтиграфических данных, и через катетер болюсно вводили радиофармпрепарат ^{99m}Tc -МИБИ (метокси-изобутил-изонитрил) в дозе 260–444 МБк объемом 5 мл со скоростью 0,5 мл/с, после чего катетер промывали раствором NaCl 0,9% объемом 30 мл со скоростью 1,5 мл/с. В течение 10 минут выполнялась регистрация томографических ЭКГ-синхронизированных изображений (16 кадров на сердечный цикл).

Общая длительность процедуры (с укладкой пациента) составляла около 20 минут. Через час проводили стандартную ЭКГ-синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда (ПСМ).

На второй день исследование выполнялось при фармакологической нагрузке. Пациенту устанавливали два периферических внутривенных катетера — по одному в каждую руку.

После укладки пациента под детектором гамма-камеры (в положении лежа на спине с левой рукой за головой) проводилось позиционирование ЛЖ с использованием низкодозной (80 кэВ) бесконтрастной компьютерной томографии сердца (лучевая нагрузка 0,25 мЗв).

В качестве фармакологической нагрузки применяли аденозинтрифосфат (АТФ) в дозировке 160 мкг/кг/мин. АТФ вводился через инфузомат в течение 4 минут. На второй минуте инфузии начинали сцинтиграфическую запись и болюсно вводили ^{99m}Tc -МИБИ в дозе 260–444 МБк объемом 5 мл со скоростью 0,5 мл/с, промывая катетер раствором NaCl 0,9% объемом 30 мл со скоростью 1,5 мл/с.

Во время фармакологической нагрузки регистрировали показатели ЭКГ и артериального давления. Сцинтиграфические изображения получали в течение 10

минут в томографическом ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл).

Через 60 минут выполняли стандартную ЭКГ-синхронизированную ПСМ. Для коррекции аттенуации проводилась низкодозная (80 кэВ) компьютерная томография грудной клетки. Данные сцинтиграфии регистрировались с использованием низкоэнергетического мульти-пинхол коллиматора в 19 проекциях с матрицей 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм).

Энергетическое окно было настроено на фотопик ^{99m}Tc (140 кэВ), с симметричной шириной окна 20%.

Общая эффективная лучевая нагрузка исследования составляла от 4,4 до 7,5 мЗв для протокола «покой + фармакологическая нагрузка».

Исследования проводились на гибридной системе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенной полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами (CZT). Обработка данных выполнялась на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Israel).

Анализ миокардиального кровотока, коронарного резерва и миокардиальной перфузии производился с использованием программ 4DM Reserve v.2015 и Corridor 4DM SPECT (INVIA, Ann Arbor, MI, USA).

Оценивались такие показатели, как миокардиальный кровоток в покое (Покой-МК), миокардиальный кровоток при нагрузке (Стресс-МК), резерв миокардиального кровотока (РМК), прирост кровотока между нагрузкой и покоем (ΔМК) и относительный рост миокардиального кровотока (ОРМК).

Показатель ОРМК был рассчитан для более точной оценки резерва миокардиального кровотока, ввиду возможного искажения показателя при использовании классической формулы, так как пациенты с рефрактерным «no-reflow» исходно имеют выраженное снижение миокардиального кровотока. Показатель ОРМК был рассчитан с помощью формулы:

$$\text{ОРМК} = \frac{[\text{Стресс} - \text{МК}] - [\text{Покой} - \text{МК}]}{\text{Покой} - \text{МК}}$$

2.4.6 Эхокардиография

Эхокардиография проводилась с использованием ультразвуковой системы Philips CX50 с датчиком S5-1. Каждый сеанс начинался с измерения артериального давления методом Короткова, а также с мониторинга электрокардиограммы для контроля за сердечным ритмом.

Пациенты проходили эхокардиографическое исследование на 1–2 день после госпитализации и повторно через 7–10 дней после начала ИМпСТ.

Исследование выполнялось с использованием стандартных проекций:

- Парастернальная длинная ось.
- Парастернальная короткая ось, включая уровни клапанов аорты, митрального клапана и папиллярных мышц.
- Апикальные проекции: 2-, 4- и 5-камерные.

Для диагностики использовались несколько методов: двумерное сканирование (В-режим), одномерный М-режим и доплеровский режим. Каждое измерение проводилось по трем сердечным циклам с последующим усреднением полученных данных для повышения точности.

Все результаты сохранялись в памяти аппарата для последующего анализа в off-line режиме, что обеспечивало возможность повторной интерпретации данных.

Протокол исследования был составлен с учетом рекомендаций Американской и Европейской ассоциаций по эхокардиографии [141].

Ключевые измерения:

1. КДО, КСО и ФВ ЛЖ рассчитывались методом Симпсона на основании апикальных 4- и 2-камерных проекций.

2. Ударный объем (УО) определялся с использованием доплерографии, что позволило учесть изменения в кровотоке.

3. Минутный объем кровообращения (МОК) вычислялся как произведение УО на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

4. Сердечный индекс (СИ) был рассчитан по формуле: $СИ = МОК / S$, где S — площадь поверхности тела пациента.

Индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) был рассчитан на основе 18-сегментарной модели левого желудочка. Каждому сегменту назначалась степень сокращения:

- 1 балл — нормальная сократимость.
- 2 балла — гипокинезия.
- 3 балла — акинезия.
- 4 балла — дискинезия.

Суммарный балл делился на количество сегментов, что обеспечивало объективную оценку нарушения сократимости миокарда.

Оценка диастолической функции:

Для диагностики диастолической функции сердца были использованы следующие параметры:

1. Индексированный объем левого предсердия, рассчитываемый методом Симпсона из апикальной 4-камерной проекции (норма — ≤ 34 мл/м²).

2. Соотношение скоростей трансмитрального кровотока (E/A), измеряемое в импульсно-волновом доплеровском режиме.

3. Ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e'), измеряемая в апикальной 4-камерной проекции на уровнях:

- Межжелудочковой перегородки (< 7 см/с).
- Боковой стенки (< 10 см/с).

Для расчета использовалось усреднённое значение этих показателей.

4. Соотношение E/e' , где нормой считается значение ≤ 14 .

5. Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, не превышающая 2,8 м/с.

Косвенная оценка конечного диастолического давления (КДД ЛЖ):

Для косвенной оценки КДД ЛЖ использовался параметр E/e' , который служит индикатором повышения давления в левом желудочке:

- <8: Нормальное КДД ЛЖ (менее 12 мм рт. ст.).
- 8–15: Неопределенное КДД ЛЖ (12–18 мм рт. ст.).
- >15: Повышенное КДД ЛЖ (более 18 мм рт. ст.).

Этот показатель был полезен для раннего выявления патологий в диастолической функции и для мониторинга прогрессирования заболевания.

Оценка клапанных нарушений и других заболеваний:

С помощью эхокардиографии проводилась диагностика тромбоза левого желудочка (ЛЖ), уплотнений клапанов, жидкости в перикарде, гипертрофии ЛЖ, а также аномальных расположений хорд ЛЖ. Все оценки проводились согласно общепринятым методическим рекомендациям и диагностическим критериям.

Исследование сердца проводилось из стандартных позиций:

- Парастеральная длинная ось.
- Парастеральная короткая ось (на уровнях клапанов аорты, митрального клапана и папиллярных мышц).

2.5 Статистическая обработка данных

Для проведения статистического анализа использовалась программа STATISTICA 10.0 (StatSoft, Dell, США). Нормальность распределения количественных данных проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для данных с нормальным распределением результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm SD$), а для данных с не согласующихся с нормальным распределением — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1; Q3$).

Категориальные данные анализировались с использованием абсолютных и относительных частот (в %). Для оценки статистической значимости различий в количественных показателях между независимыми группами, в зависимости от распределения данных, применялись следующие методы:

- Для нормально распределённых данных использовался t-критерий Стьюдента.

- Для данных, не согласующихся с нормальным распределением, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для оценки изменений количественных показателей в динамике:

- При нормальном распределении использовался парный t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ повторных измерений.
- При распределении данных отличных от нормального, применялся критерий Уилкоксона.

Сравнение категориальных данных между независимыми группами проводилось с использованием хи-квадрат (χ^2) критерия Пирсона или, при малых выборках, точного критерия Фишера.

Уровень значимости для всех статистических тестов был установлен на уровне $p < 0,05$.

С учетом результатов ранее проведенных исследований и на основании метода Блэнда–Альтмана было рассчитано минимально необходимое количество пациентов в каждой группе, равное 30, для обеспечения статистической мощности 80% при уровне значимости 0,05. По завершении исследования была выполнена апостериорная оценка статистической мощности для анализа различий в частоте достижения ТИМИ 3 между группами 1 и 2, которая составила 73,5%.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространенность рефрактерного и обратимого феномена "no-reflow"

Набор пациентов осуществлялся с декабря 2020 года по март 2024 года. Всего 2104 пациентов с ИМпСТ были направлены на экстренное ЧКВ. Из них у 268 (12,7%) пациентов развился феномен "no-reflow", который оказался рефрактерный к стандартному лечению в 112 (5,3%) случаев. У 22 пациента обнаружены критерии исключения. Таким образом, 90 пациентов были включены в исследование и рандомизированны на 2 группы: 45 пациентов 1 группы получали эпинефрин, 45 пациента из 2 группы (контрольной) получали стандартную терапию, без эпинефрина. Схема, отражающая ход набора пациентов в исследование представлена на рисунке 7.

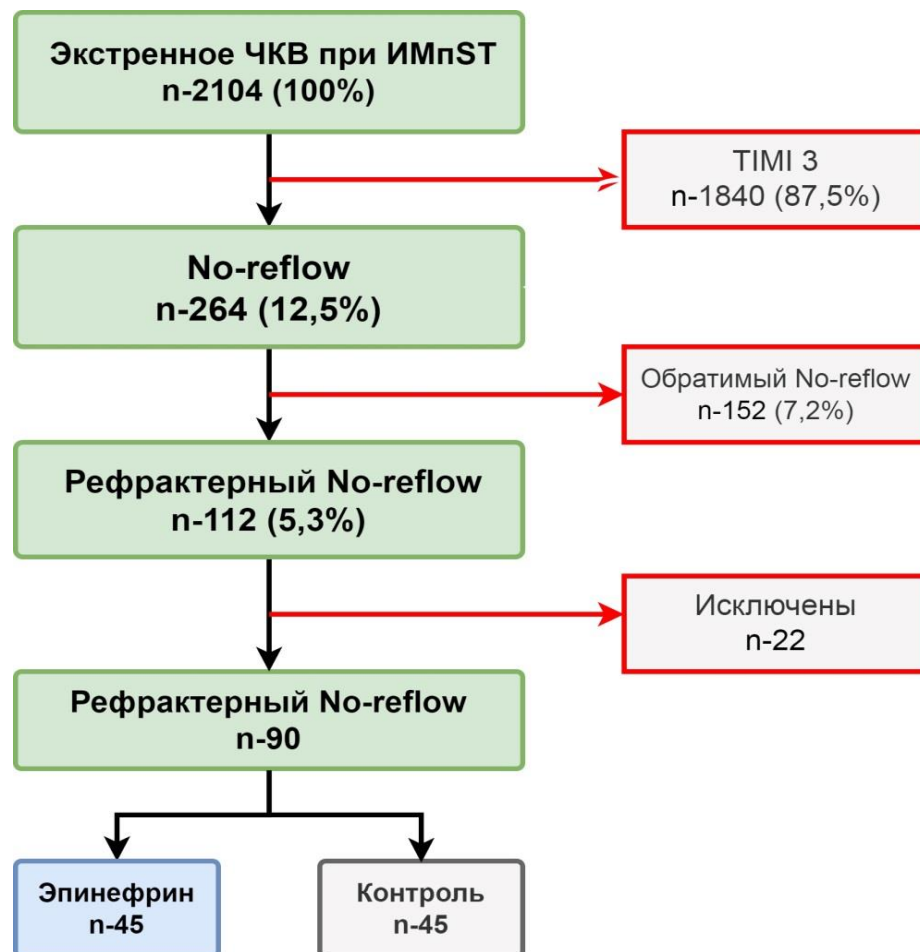


Рисунок 7 - Ход включения пациентов в исследование

Первым этапом исследования для всех 2104 пациентов с ИМпСТ, стала оценка распространенности феномена "no-reflow", а также распространенности обратимого и рефрактерного феномена "no-reflow" во время ЧКВ по ангиографическим критериям. Общая распространенность феномена "no-reflow" по ангиографическим критериям составила 12,7%.

Распространенность обратимого феномена "no-reflow" составила 7,4% случаев. Рефрактерный феномен "no-reflow" диагностировался в 5,3% случаев (рисунок 8).

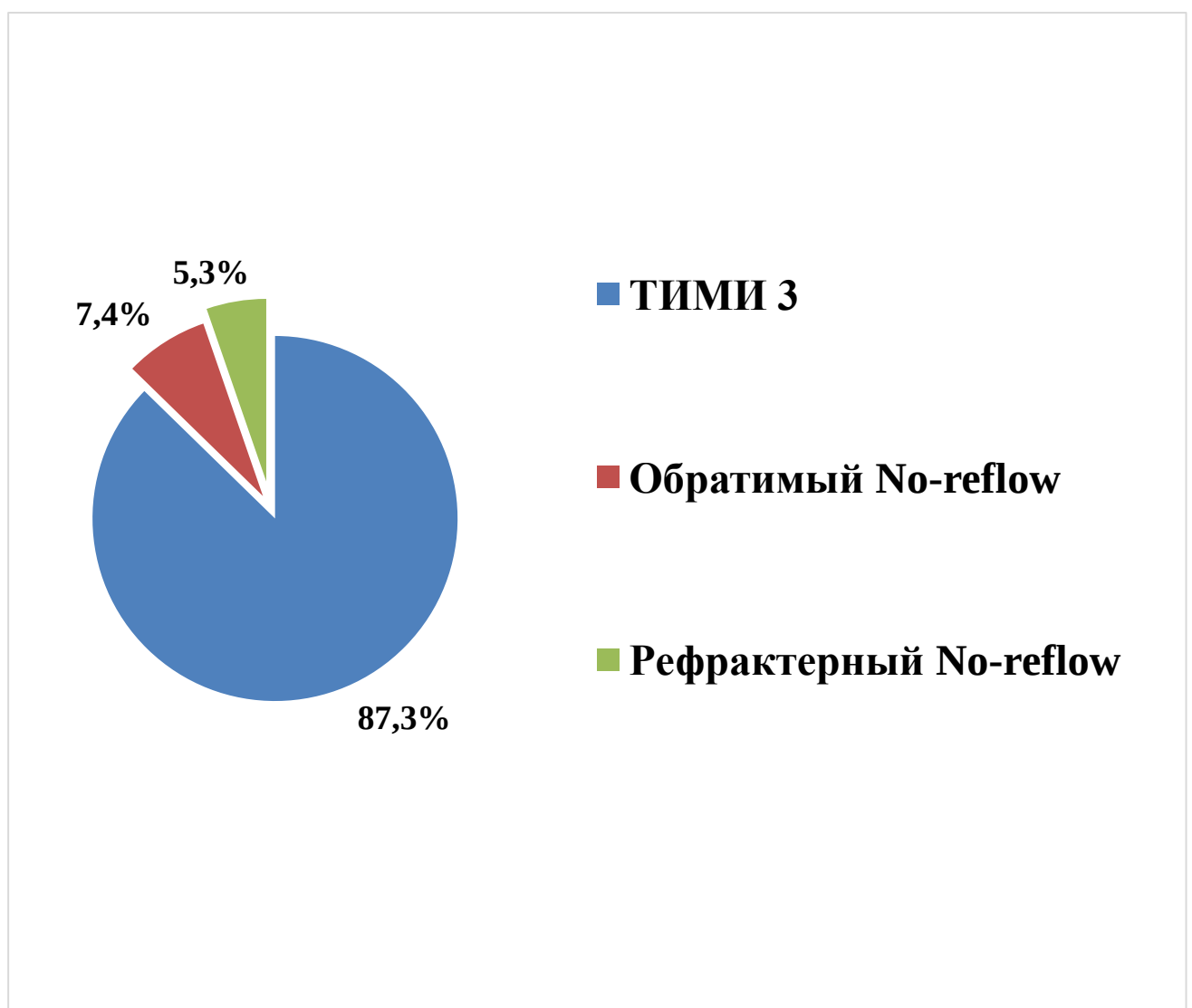


Рисунок 8 - Распространенность рефрактерного и обратимого феномена "no-reflow" у пациентов с ИМпСТ во время ЧКВ по ангиографическим критериям

3.2. Сравнительная оценка исходных характеристик пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

При рандомизации пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow" на введение эпинефрина и без него сформировались две группы, сравнительная характеристика которых представлена в таблицах 5-9.

Сначала представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов обеих групп, затем лабораторные, инструментальные характеристики. В заключение оценены исходные параметры тяжести ИМ, медикаментозная терапия и параметры ЧКВ.

3.2.1 Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Исходные анамнестические характеристики пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" представлены в таблице 5.

Средний возраст пациентов составил $64,9 \pm 10,4$ и $63,3 \pm 11,5$ года в 1-й и 2-й группах соответственно. В обеих группах преобладали мужчины: 66,7 и 77,8%. Почти все страдали гипертонической болезнью: 100 и 93,3%. Около половины пациентов были курильщиками: 48,9 и 62,2%, а также страдали сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе: 44,4 и 53,3%. Дислипидемия в анамнезе отмечалась у 75,6% пациентов в группе эпинефрина и у 80% пациентов в группе стандартной терапии.

Наследственность по ССЗ была одинакова в обеих группах и наблюдалась у 44,4% пациентов в каждой группе. В анамнезе стенокардия была у небольшого числа пациентов: 13,3% и у 17,8% соответственно. Перенесенный инфаркт миокарда был у 6,7% пациентов в группе эпинефрина и у 8,9% в группе стандартной терапии.

ОНМК в анамнезе было зарегистрировано у 13,3% пациентов в группе эпинефрина и у 6,7% пациентов в группе стандартной терапии.

Фибрилляция предсердий отмечалась у 11,1% пациентов в группе эпинефрина и у 13,3% в группе стандартной терапии, без значимых различий между группами ($p=0,748$).

Время "боль-баллон" было сопоставимо между группами: 210 (154; 600) минут в группе эпинефрина и 280 (135; 574) минут в группе стандартной терапии. ($p=0,628$).

Количество пациентов, имеющих облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, в группе эпинефрина оказалась статистически значимо больше: 88,9 против 71,1% ($p=0,035$).

Таблица 5 – Исходные анамнестические характеристики пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	1-я группа Эпинефрин n=45	2-я группа Стандартная терапия n=45	p
Возраст, лет	64,9±10,4	63,3±11,5	0,490
Мужчины, n (%)	30 (66,7)	35 (77,8)	0,239
Гипертоническая болезнь, n (%)	45 (100)	42 (93,3)	0,078
Курение, n (%)	22 (48,9)	28 (62,2)	0,203
Диабет, НТУ, n (%)	20 (44,4)	24 (53,3)	0,399
Дислипидемия, n (%)	34 (75,6)	36 (80)	0,612
Наследственность ССЗ, n (%)	20 (44,4)	20 (44,4)	1,0
Стенокардия в анамнезе, n (%)	6 (13,3)	8 (17,8)	0,561
ПИКС, n (%)	3 (6,7)	4 (8,9)	0,694
ХСН в анамнезе, n (%)	5 (11,1)	3 (6,7)	0,512
Периферических атеросклероз, n (%)	40 (88,9)	32 (71,1)	0,035
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (13,3)	3 (6,7)	0,292
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (11,1)	6 (13,3)	0,748
Время боль-баллон, мин	210 (154; 600)	280 (135;574)	0,628
Примечание — НТУ — нарушение толерантности к углеводам, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.			

3.2.2 Исходные лабораторные показатели пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

В таблице 6 представлены исходные лабораторные показатели пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и рефрактерным феноменом «no-reflow». Анализ не выявил статистически значимых различий между группами по большинству параметров ($p>0,05$), однако определенные тенденции были зафиксированы.

Таблица 6 – Исходные лабораторные показатели пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
СКФ по шкале СКD-EPI, мл/мин/1.73 м ²	65,4±13,8	68,1±14,9	0,373
Лейкоциты, единиц*10 ⁹	11,5 (9,7; 14,6)	11,4 (9,6; 13,7)	0,493
СОЭ, мм/ч	11,5 (7; 23)	16 (8,0; 28)	0,259
СРБ, мг/л	20,9 (11,5; 40,1)	18,8 (8,1; 36)	0,482
Тромбоциты, единиц*10 ¹²	242 (202; 294)	219 (194; 251)	0,195
Глюкоза, ммоль/л	8,4 (7,4; 10,5)	9,4 (7,5; 11)	0,404
Холестерин, ммоль/л	5,4 (4,6; 6,1)	5 (4,3; 5,7)	0,113
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (0,8; 2,2)	1,2 (0,6; 1,9)	0,159
ЛПНП	3,6 (2,9; 4,1)	3,1 (2,6; 3,5)	0,038
ЛПВП	1,1 (0,9; 1,3)	1 (0,9; 1,1)	0,322
ЛПНП/ЛПВП	3,4 (2,7; 4,1)	2,8 (2,2; 3,7)	0,097
Примечание — ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, СКD-EPI - cronic kidney disease epidemiology collaboration formula.			

Средний уровень лейкоцитов составил 11,5 (9,7; 14,6) 10⁹/л в группе эпинефрина и 11,4 (9,6; 13,7) 10⁹/л в группе стандартной терапии ($p=0,493$). Уровень С-реактивного белка (СРБ), маркера воспаления, был несколько выше у пациентов, получавших эпинефрин — 20,9 (11,5; 40,1) мг/л, по сравнению с группой стандартной терапии — 18,8 (8,1; 36) мг/л. Однако различие также оказалось статистически незначимым ($p=0,482$). Скорость оседания эритроцитов

(СОЭ) в группе эпинефрина была ниже и составила 11,5 (7; 23) мм/ч, тогда как в группе стандартной терапии — 16 (8; 28) мм/ч ($p=0,259$). Эта разница также не достигла статистической значимости, что свидетельствует об отсутствии существенных различий в уровне воспалительного ответа между группами.

Средний уровень тромбоцитов в группе эпинефрина составил 242 (202; 294) $10^{12}/л$, что несколько выше по сравнению с группой стандартной терапии — 219 (194; 251) $10^{12}/л$. Однако разница также оказалась статистически незначимой ($p=0,195$).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по шкале СКД-ЕРІ была сопоставимой между группами: $65,4 \pm 13,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в группе эпинефрина и $68,1 \pm 14,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в группе стандартной терапии ($p=0,373$), что свидетельствует об одинаковой степени снижения почечной функции у пациентов обеих групп.

Показатели гликемии в обеих группах были повышенными, однако различий между группами не зафиксировано: 8,4 (7,4; 10,5) ммоль/л в группе эпинефрина и 9,4 (7,5; 11) ммоль/л в группе стандартной терапии ($p=0,404$).

Уровень общего холестерина оказался выше в группе эпинефрина — 5,4 (4,6; 6,1) ммоль/л, тогда как в группе стандартной терапии он составил 5 (4,3; 5,7) ммоль/л ($p=0,113$). Несмотря на отсутствие статистически значимого различия, наблюдалась тенденция к более высокому уровню холестерина у пациентов, получавших эпинефрин.

Концентрация триглицеридов составила 1,6 (0,8; 2,2) ммоль/л в группе эпинефрина и 1,2 (0,6; 1,9) ммоль/л в группе стандартной терапии ($p=0,159$), что также не достигло уровня статистической значимости.

Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) был выше у пациентов, получавших эпинефрин: 3,6 (2,9; 4,1) ммоль/л против 3,1 (2,6; 3,5) ммоль/л в группе стандартной терапии. Однако данное различие не достигло статистической значимости ($p=0,075$), хотя наблюдалась тенденция к повышению уровня ЛПНП у пациентов первой группы.

Таким образом, по представленным лабораторным показателям статистически значимых различий между группами не выявлено.

3.2.3 Исходные инструментальные и физикальные данные пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Исходное САД было несколько ниже у пациентов в группе эпинефрина ($122,2 \pm 20,4$ мм рт. ст.), по сравнению с группой стандартной терапии ($127,7 \pm 18,0$ мм рт. ст.), однако без статистически значимого различия ($p=0,176$). ДАД также значимо не различалось между группами ($77,4 \pm 16,6$ мм рт. ст. в группе эпинефрина и $80,4 \pm 12,1$ мм рт. ст. в группе стандартной терапии, $p=0,323$).

Средняя ЧСС составила $78,5 \pm 14,7$ ударов в минуту у пациентов, получавших эпинефрин, и $80,4 \pm 22,1$ ударов в минуту в группе стандартной терапии ($p=0,634$).

Средний уровень сатурации кислорода был схожим между группами: $92,1 \pm 4,7\%$ и $92,8 \pm 3,8\%$ ($p=0,488$).

Средний ИМТ пациентов в группе эпинефрина составил $27,6$ кг/м², а в группе стандартной терапии — 29 кг/м².

По классификации Killip $68,9\%$ пациентов в группе эпинефрина и $77,8\%$ в группе стандартной терапии были отнесены к классу Killip I ($p=0,340$). Пациенты с классами Killip II-IV были распределены примерно одинаково между группами, без значимых различий.

Передний инфаркт миокарда наблюдался у $55,6\%$ пациентов в группе эпинефрина и у 60% в группе стандартной терапии ($p=0,670$). Нижний инфаркт миокарда был зарегистрирован у $44,4\%$ пациентов в группе эпинефрина и у 40% в группе стандартной терапии ($p=0,895$) (таблица 7).

Таким образом, значимых различий по клинико-anamnestическим и лабораторным характеристикам, включая тяжесть ИМ на момент включения в исследование, обнаружено не было.

Таблица 7 – Исходные инструментальные и физикльные данные пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
САД, мм рт.ст.	122,2±20,4	127,7±18,0	0,176
ДАД, мм рт.ст.	77,4±16,6	80,4±12,1	0,323
ЧСС в мин.	78,5±14,7	80,4±22,1	0,634
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 (25,3; 32,8)	29 (26,8; 32,3)	0,369
Сатурация крови по данным пальцевой пульсоксиметрии, %	92,1±4,7	92,8±3,8	0,488
<i>Класс ОСН по шкале Killip при поступлении</i>			
Killip I, n (%)	31 (68,9)	35 (77,8)	0,340
Killip II, n (%)	3 (6,7)	3 (6,7)	1,0
Killip III, n (%)	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
Killip IV, n (%)	7 (15,6)	3 (6,7)	0,180
<i>Локализация инфаркта миокарда</i>			
Передний, n (%)	25 (55,6)	27 (60)	0,670
Нижний, n (%)	20 (44,4)	18 (40)	0,895
Примечание — ДАД — диастолическое артериальное давление, ОСН - острая сердечная недостаточность, Killip (Киллип) - классификация острой сердечной недостаточности, которая используется у пациентов с подтвержденным острым коронарным синдромом, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.			

3.2.4 Медикаментозная терапия у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Пациенты обеих групп получали лекарственную терапию согласно актуальным национальным рекомендациям по ведению пациентов с ИМпСТ, АГ, ХСН, ФП. Единичные случаи отсутствия стандартных ЛС, рекомендованных для применения, были обусловлены исходным наличием или возникновением в ходе лечения абсолютных противопоказаний к их применению, все эти случаи были задокументированы в истории болезни, а когда это было возможно, были заменены альтернативными средствами с доказанной эффективностью.

В группе эпинефрина 53,3% пациентов получали клопидогрел, тогда как в группе стандартной терапии этот препарат использовали 46,7% (p = 0,399).

Тикагрелор применялся у 44,4% и у 53,3% соответственно ($p = 0,399$). Прасугрел назначался только в группе эпинефрина (2,2%), тогда как в группе стандартной терапии его не применяли ($p = 0,315$).

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) назначались большинству пациентов: 91,1% и в 93,3% случаев соответственно ($p = 1,000$). Бета-блокаторы получали 84,4% пациентов в группе "Эпинефрин" и 88,9% в группе "Стандартная терапия" ($p = 0,555$). В группе "Эпинефрин" статины назначались в 91,1% случаев, а в группе "Стандартная терапия" — в 95,6% ($p = 0,677$). Диуретики применялись у 35,5% пациентов в группе "Эпинефрин" и у 28,9% в контрольной группе ($p = 0,510$). Значимых различий в применении других медикаментозных средств также выявлено не было (таблица 8).

Таблица 8 – Лечение пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в обеих группах

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
ТЛТ, n (%)	13 (28,9)	11 (24,4)	0,634
Эффективность ТЛТ, n (%)	3 (23,1)	2 (18,2)	0,859
Нитроглицерин в/в, n (%)	41 (91,1)	43 (95,6)	0,677
Парентеральные антикоагулянты, n (%)	44 (97,8)	45 (100)	0,999
Клопидогрел, n (%)	24 (53,3)	21 (46,7)	0,399
Тикагрелор, n (%)	20 (44,4)	24 (53,3)	0,399
Прасугрел, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	0,315
иАПФ/БРА, n (%)	41 (91,1)	42 (93,3)	1,000
Бета блокаторы, n (%)	38 (84,4)	40 (88,9)	0,555
Статины, n (%)	41 (91,1)	43 (95,6)	0,677
Диуретики, n (%)	16 (35,5)	13 (28,9)	0,510
АМКР, n (%)	17 (37,8)	14 (31,1)	0,658
Ингибиторы SGLT2 рецепторов, n (%)	12 (26,7)	9 (20)	0,469
АРНИ, n (%)	1 (2,2)	2 (4,4)	0,999
Примечание — АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибиторы рецептора ангиотензина-неприлизина, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ТЛТ — тромболитическая терапия, SGLT2 – sodium / glucose cotransporter 2.			

3.2.5 Ангиографические параметры пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Были проанализированы ангиографические параметры пациентов обеих групп. Ангиографически визуализируемый тромбоз ИСКА выявлялся у 48,9% в группе эпинефрина и в 60% случаях в группе контроля ($p = 0,237$). Остаточные стенозы других, не ассоциированных с инфарктом коронарных артерий более 50% визуализировались с равной частотой в обеих группах: 53,3% против 42,2% ($p=0,303$). Техника «прямого стентирования» применялась в 11,1% случаев в каждой из групп (Таблица 9).

В обеих группах наибольшее число случаев ИМ было связано с передней нисходящей артерией (ПНА): 53,3% против 60% случаев ($p=0,523$). Реже регистрировалось поражение огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА): 33,3% против 24,4% ($p=0,250$) для ПКА и 8,9% против 8,9% ($p=1,0$) для ОА. Статистический анализ не выявил различий между группами по типу кровоснабжения миокарда (Таблица 9).

Для купирования "no-reflow" использовались общепринятые методы лечения. Тромбаспирация реже применялась в группе эпинефрина: 33,3% против 51,1% в группе стандартной терапии, но без статистически значимой разницы ($p=0,071$). Ингибиторы IIb/IIIa использовались с идентичной тромбаспирацией частотой: 33,3% против 51,1%, что также не показало статистически значимых различий. Наиболее часто применялся нитроглицерин: 86,7% против 71,1%, без значимой разницы ($p=0,102$). Реже использовались папаверин и аденозин: 8,9% против 4,4% ($p=0,382$) и 6,7% против 11,1% ($p=0,439$) соответственно (таблица 9).

В группе эпинефрина TIMI 0 наблюдался у 4,4% пациентов, в то время как в группе стандартной терапии – у 6,7% ($p=0,645$). TIMI 1 был у 22,2% пациентов в группе эпинефрина и у 8,9% в группе стандартной терапии ($p=0,081$). TIMI 2 достигнут у 73,3% и 84,4% пациентов соответственно ($p=0,133$) (таблица 9).

Таким образом, оценка степени кровотока по шкале TIMI, а также другие ключевые ангиографические параметры, зафиксированные после выполнения ЧКВ, не продемонстрировали статистически значимых различий между группами

($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают сопоставимость исследуемых когорт по указанным характеристикам, что исключает их влияние на конечные результаты исследования.

Таблица 9 – Ангиографические параметры пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
<i>Параметры ЧКВ</i>			
Тромбоз, n (%)	22 (48,9)	27 (60)	0,237
Остаточные стенозы КА >50%, n (%)	24 (53,3)	19 (42,2)	0,303
Прямое стентирование, n (%)	5 (11,1)	5 (11,1)	1,0
<i>Тип кровоснабжения</i>			
Левый, n (%)	7 (15,6)	7 (15,6)	1,0
Правый, n (%)	24 (53,3)	19 (42,2)	0,291
Смешанный, n (%)	14 (31,1)	19 (42,2)	0,378
<i>ИСКА:</i>			
ПНА, n (%)	24 (53,3)	27 (60)	0,523
ОА, n (%)	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
ПКА, n (%)	15 (33,3)	11 (24,4)	0,250
ЗМЖВ, n (%)	1 (2,2)	2 (4,4)	0,557
ВТК, n (%)	1 (2,2)	1 (2,2)	1,0
<i>Методы купирования "no-reflow"</i>			
Тромбаспирация, n (%)	15 (33,3)	23 (51,1)	0,071
Ингибитор IIb/IIIa, n (%)	15 (33,3)	23 (51,1)	0,071
Папаверин, n (%)	4 (8,9)	2 (4,4)	0,382
Нитроглицерин, n (%)	39 (86,7)	32 (71,1)	0,102
Аденозин, n (%)	3 (6,7)	5 (11,1)	0,439
Суммарное количество средств	1,7±0,3	1,9±0,4	0,457
<i>Степень кровотока по шкале TIMI после ЧКВ</i>			
TIMI 0, n (%)	2 (4,4)	3 (6,7)	0,645
TIMI 1, n (%)	10 (22,2)	4 (8,9)	0,081
TIMI 2, n (%)	33 (73,3)	38 (84,4)	0,133
Примечание — ВТК – ветвь тупого края; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ИСКА – инфаркт связанная коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; TIMI - thrombolysis in myocardial infarction.			

3.3 Результаты применения эпинефрина у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow"

3.3.1 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на уровень маркеров некроза миокарда, ангиографический кровоток и динамику сегмента ST у пациентов с ИМпСТ в сравнении со стандартной терапией

После введения эпинефрина, в основной группе значительно чаще достигался кровоток TIMI 3 в ИСКА: 55,6% против 28,9% ($p=0,01$) (Таблица 10, рисунок 9).

В основной группе зарегистрированы меньшие значения пикового уровня тропонина I: 23,1 (12,7;25) нг/мл против 25 (18,9;38) нг/мл ($p=0,023$) (Таблица 10).

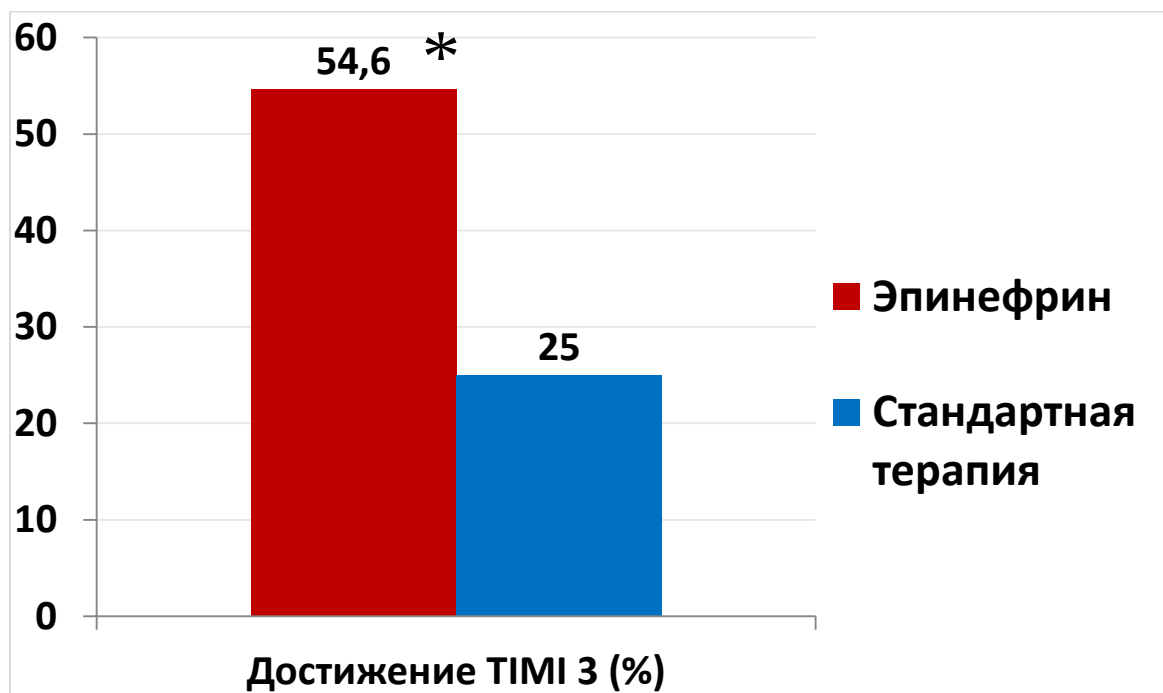


Рисунок 9 - Эффективность интракоронарного введения эпинефрина в улучшении кровотока в ИСКА по шкале TIMI у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении со стандартной терапией. * - $p<0,05$

Также в группе эпинефрина отмечено более частое разрешение элевации ST>50% после ЧКВ: 77,8% против 35,6% ($p<0,001$) (таблица 10, рисунок 10).

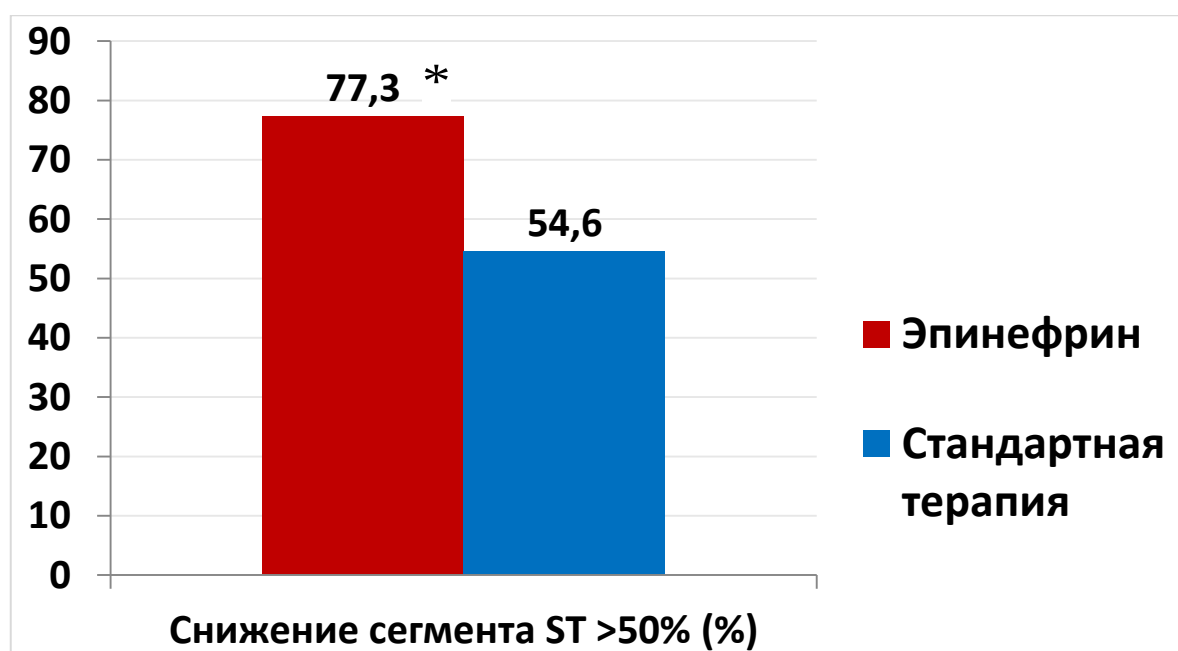


Рисунок 10 - Эффективность интракоронарного введения эпинефрина в улучшении скорости резолюции сегмента ST у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении со стандартной терапией.

* - $p < 0,05$

Таблица 10 – Динамика маркеров некроза миокарда, коронарный кровоток и динамика сегмента ST у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
Лабораторные данные			
Тропонин I при поступлении, нг/мл	0,3 (0,1; 3,3)	0,8 (0,1;2,1)	0,705
Пиковый уровень Тропонина I, нг/мл	23,1 (12,7;25,0)	25 (18,9;38)	0,023
КФК-МВ при поступлении, ед/л	32 (24;67)	38,5 (23;81)	0,997
Пиковый уровень КФК-МВ, ед/л	151,5 (62,5;266,8)	150,1 (106;290)	0,380
Инструментальные данные			
Достижение TIMI 3, n (%)	25 (55,6)	13 (28,9)	0,010
Снижение элевации ST>50% в течение 1 часа, n (%)	35 (77,8)	16 (35,6)	<0,001
Примечание — КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction.			

3.3.2 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на эхокардиографические показатели пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении со стандартной терапией

Показатели КДО и КСО на 1-2 день от начала заболевания, были ниже в основной группе в сравнении с группой контроля: 95 (79,8;117) мл против 109,5 (98;124) мл; ($p = 0,025$) и 50 (37,8;65) мл против 61 (50;70) мл; ($p = 0,02$) соответственно. При этом ФВ ЛЖ на 1-2 день значимо не различалась: $48 \pm 9,2\%$ и $45,8 \pm 10,2\%$ в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,289$).

Также не выявлено статистически значимых различий в показателе ИНЛС между группой эпинефрина и группой контроля $1,56 \pm 0,36$ против $1,57 \pm 0,35$ соответственно ($p = 0,505$) (таблица 11).

На 7-10 день отмечены более низкие показатели КДО и КСО в основной группе относительно группы контроля 104 (89,8;120,3) мл против 122,5 (108;136) мл; ($p = 0,001$) и 48,0 (40,3;65) мл против 66,5 (54;76) мл; ($p < 0,001$) соответственно.

ФВ ЛЖ в группе эпинефрина оказалась выше относительно группы контроля $50,9 \pm 8,6\%$ против $46,7 \pm 8,8\%$; ($p = 0,009$).

Показатель ИНЛС на 7-10 день между группами не различался $1,52 \pm 0,31$ против $1,61 \pm 0,37$; ($p = 0,499$) (таблица 11).

Неинвазивная оценка КДД ЛЖ, выполненная по данным отношения E/e' , показала, что только у 16% пациентов значение КДД ЛЖ находилось в пределах нормы (< 12 мм рт. ст.).

Значимых различий в показателях E/e' между группами эпинефрина и контроля на ранних (1–2 дня) и поздних (7–10 дней) этапах наблюдения выявлено не было (таблица 11).

В динамике на 7-10-й день заболевания в основной группе не было обнаружено значимого изменения КДО ($p = 0,12$), КСО ($p = 0,238$), а показатель ФВ ЛЖ статистически значимо повысился ($p < 0,001$), по сравнению с 1-2 сутками (таблица 12).

Таблица 11 – Эхокардиографические показатели у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
<i>Эхокардиографические параметры</i>			
КДО ЛЖ в 1-2 день, мл	95 (79,8;117)	109,5 (98;124)	0,025
КСО ЛЖ в 1-2 день, мл	50 (37,8;65)	61 (50;70)	0,020
ФВ ЛЖ на 1-2 день, %	48±9,2	45,8±10,2	0,289
ИНЛС на 1-2 день	1,56±0,36	1,57±0,35	0,505
Е/е' на 1-2 день	8,7 (7,8;12,4)	8,3 (7,3;9,4)	0,446
КДО ЛЖ в 7-10 день, мл	104 (89,8;120,3)	122,5 (108;136)	0,001
КСО ЛЖ в 7-10 день, мл	48 (40,3;65)	66,5 (54,0;76)	<0,001
ФВ ЛЖ на 7-10 день, %	50,9±8,6	46,7±8,8	0,026
ИНЛС на 7-10 день	1,52±0,31	1,61±0,37	0,499
Е/е' на 7-10 день	9,4 (8,7;14,6)	9,6 (8,4;14,0)	0,957
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.			

Таблица 12 – Изменение эхокардиографических показателей в динамике у пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow" в основной группе

Показатель	Эпинефрин n=45		p
	1-2 день	7-10 день	
КДО ЛЖ, мл	95 (79,8;117)	104 (89,8;120,3)	0,120
КСО ЛЖ, мл	50 (37,8;65)	48 (40,3;65)	0,238
ФВ ЛЖ, %	48±9,2	50,9±8,6	<0,001
ИНЛС	1,56±0,36	1,52±0,31	0,698
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.			

В контрольной группе наблюдалось значительное увеличение показателей КДО ($p = 0,009$) и КСО ($p = 0,002$). В то же время ФВ в динамике на 7–10-й день не продемонстрировала значимых изменений и составила $46,7 \pm 8,8\%$ по сравнению с ФВ на 1–2-й день заболевания ($p = 0,255$) (таблица 13).

Таблица 13 – Изменение эхокардиографических показателей в динамике на 1-2 и 7-10 день у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в контрольной группе

Показатель	Стандартная терапия n=45		p
	1-2 день	7-10 день	
КДО ЛЖ, мл	109,5 (98;124)	122,5 (108;136)	0,009
КСО ЛЖ, мл	61 (50;70)	66,5 (54,0;76)	0,002
ФВ ЛЖ, %	45,8±10,2	46,7±8,8	0,255
ИНЛС	1,57±0,35	1,61±0,37	0,621
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.			

Статистически значимых различий в динамике показателя КДО между 1-2 и 7-10 сутками наблюдения в группах 1 и 2 не выявлено ($p=0,376$) (рисунок 11, таблица 14).

Также не выявлено статистически значимых различий в динамике показателя КСО между 1-2 и 7-10 сутками наблюдения в группах 1 и 2 ($p=0,092$) (рисунок 12, таблица 14).

Таблица 14 – Изменение эхокардиографических показателей в динамике между группами пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow"

Показатель	Эпинефрин n=45		Стандартная терапия n=45		p
	1-2 день	7-10 день	1-2 день	7-10 день	
КДО ЛЖ, мл	95 (80;117)	104 (90;120)	110 (98;124)	123(108;136)	0,376
КСО ЛЖ, мл	50 (38;65)	48 (40;65)	61 (50;70)	67 (54;76)	0,092
ФВ ЛЖ, %	48±9,2	51±8,6	46±10	47±8,8	0,025
ИНЛС	1,6±0,4	1,5±0,3	1,6±0,4	1,6±0,4	0,484
Примечание — ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.					

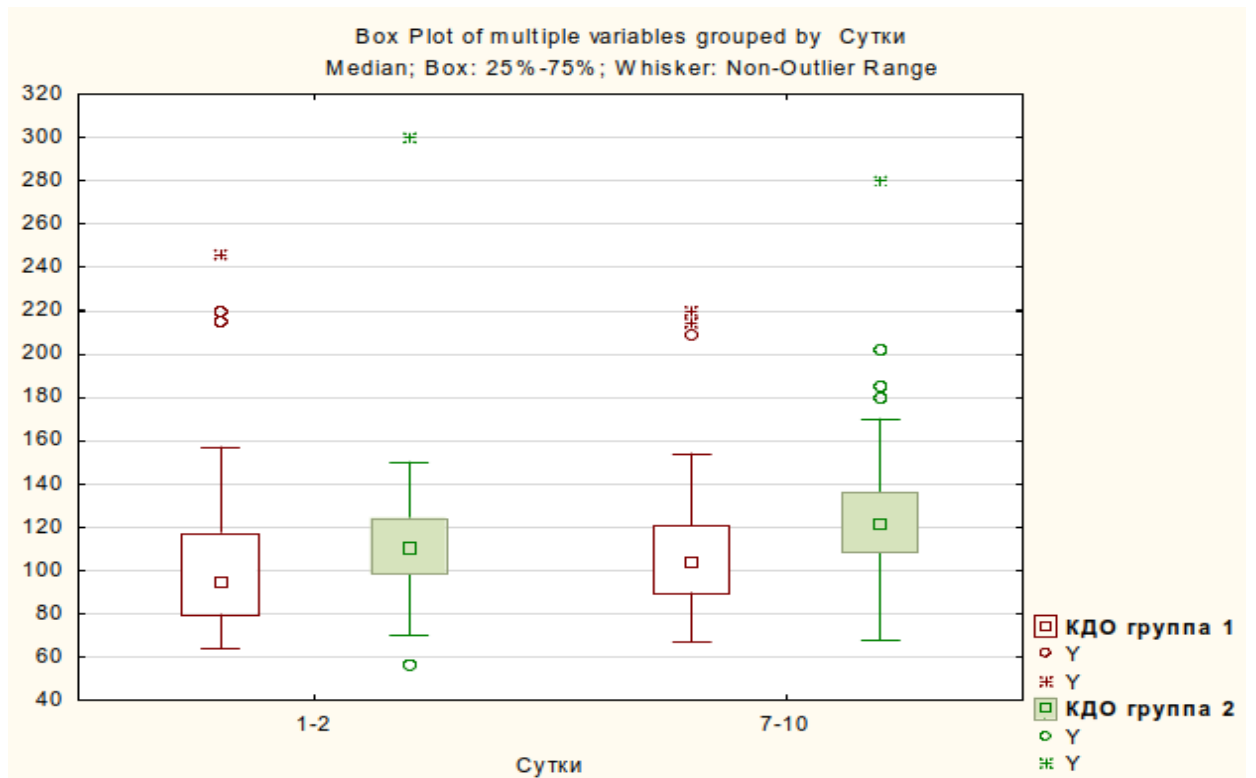


Рисунок 11 - Динамика показателя КДО на 1-2 день и 7-10 день в основной и контрольной группе

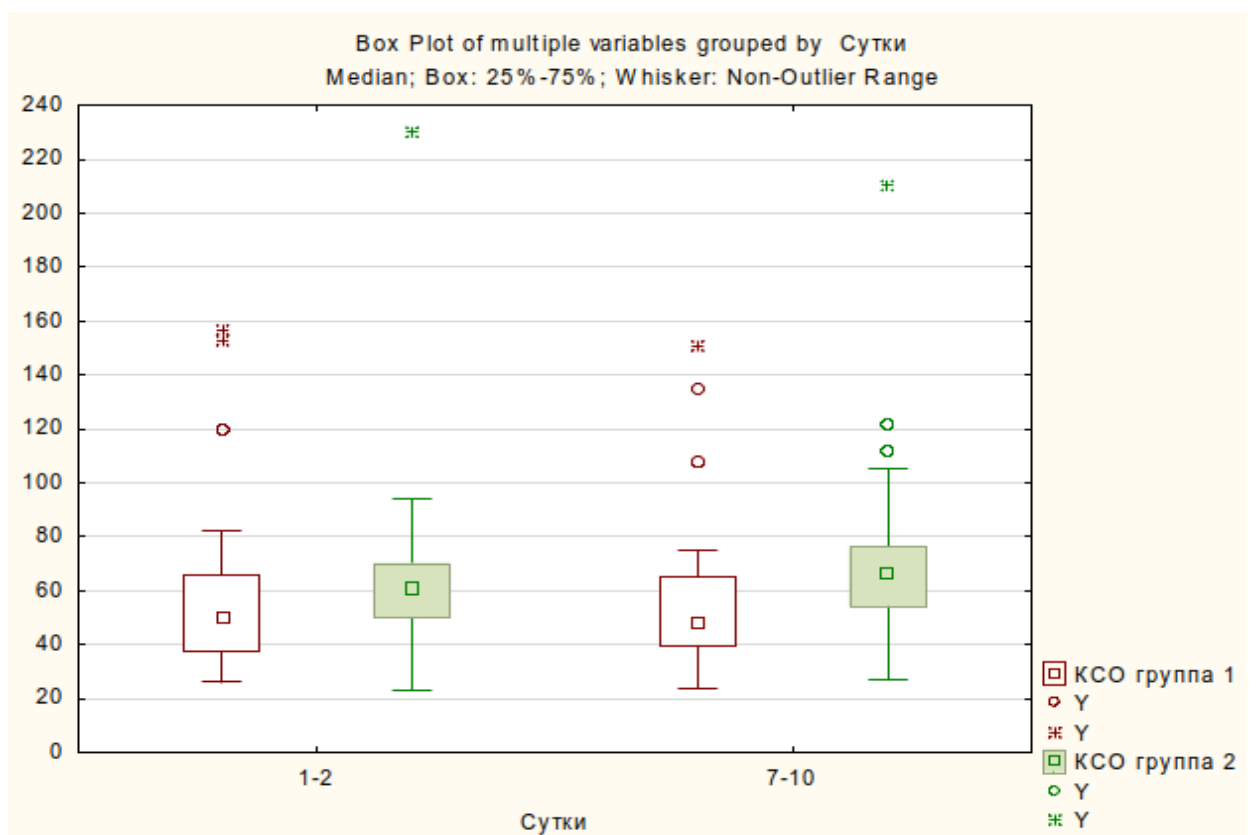


Рисунок 12 - Динамика показателя КСО на 1-2 день и 7-10 день в основной и контрольной группе

При этом, в группе эпинефрина показатель ФВ ЛЖ в динамике, относительно контрольной группы оказался статистически значимо выше ($p=0,025$) (рисунок 13, таблица 14).

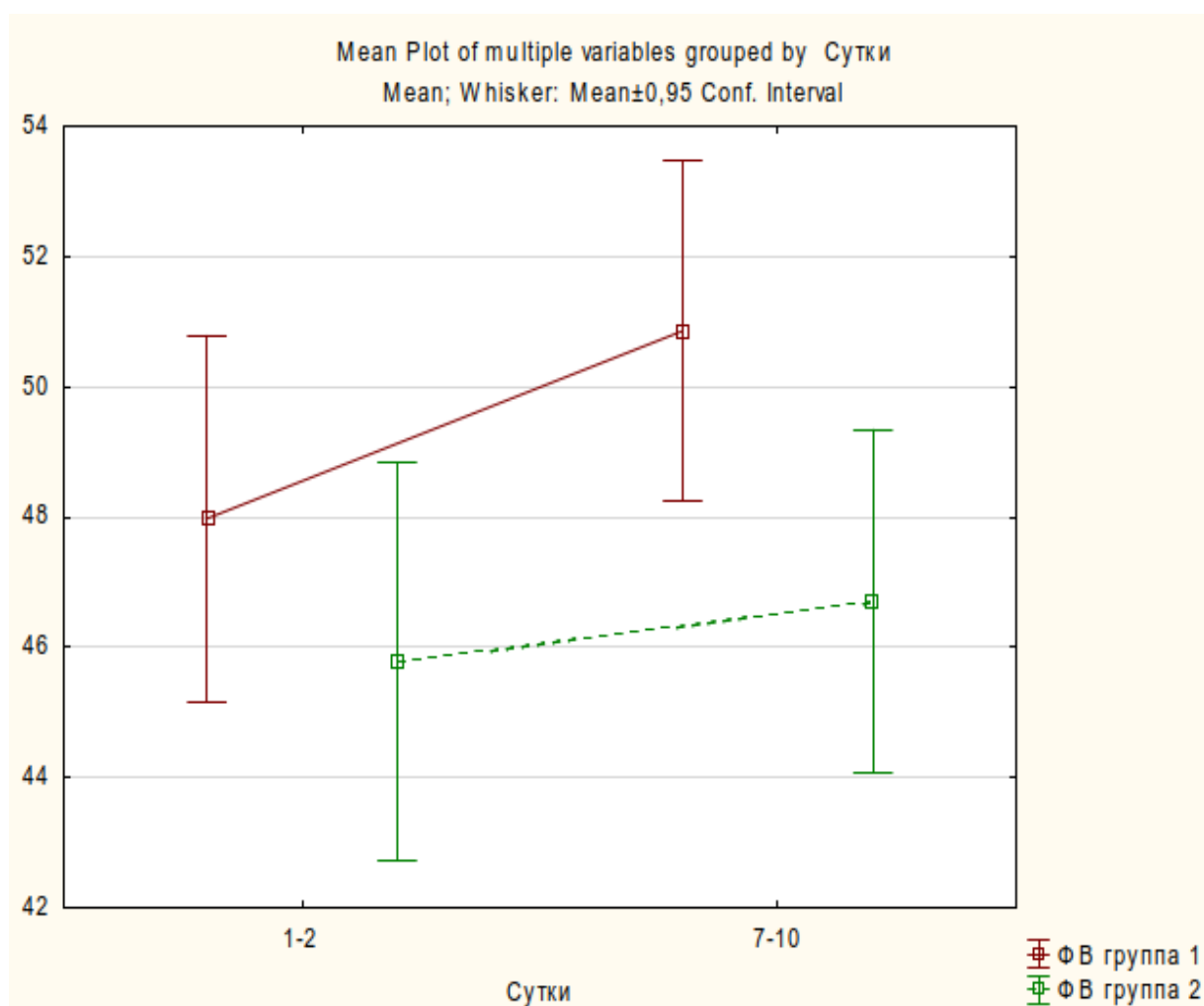


Рисунок 13 - Динамика ФВ ЛЖ на 1-2 день и 7-10 день в основной и контрольной группе

Была обнаружена значимая положительная корреляция между показателем E/e' на 7–10 день и индексом МВО ($r_s = 0,678$, $p < 0,001$). Этот результат подчеркивает взаимосвязь между нарушениями диастолической функции и МВО (рисунок 14).

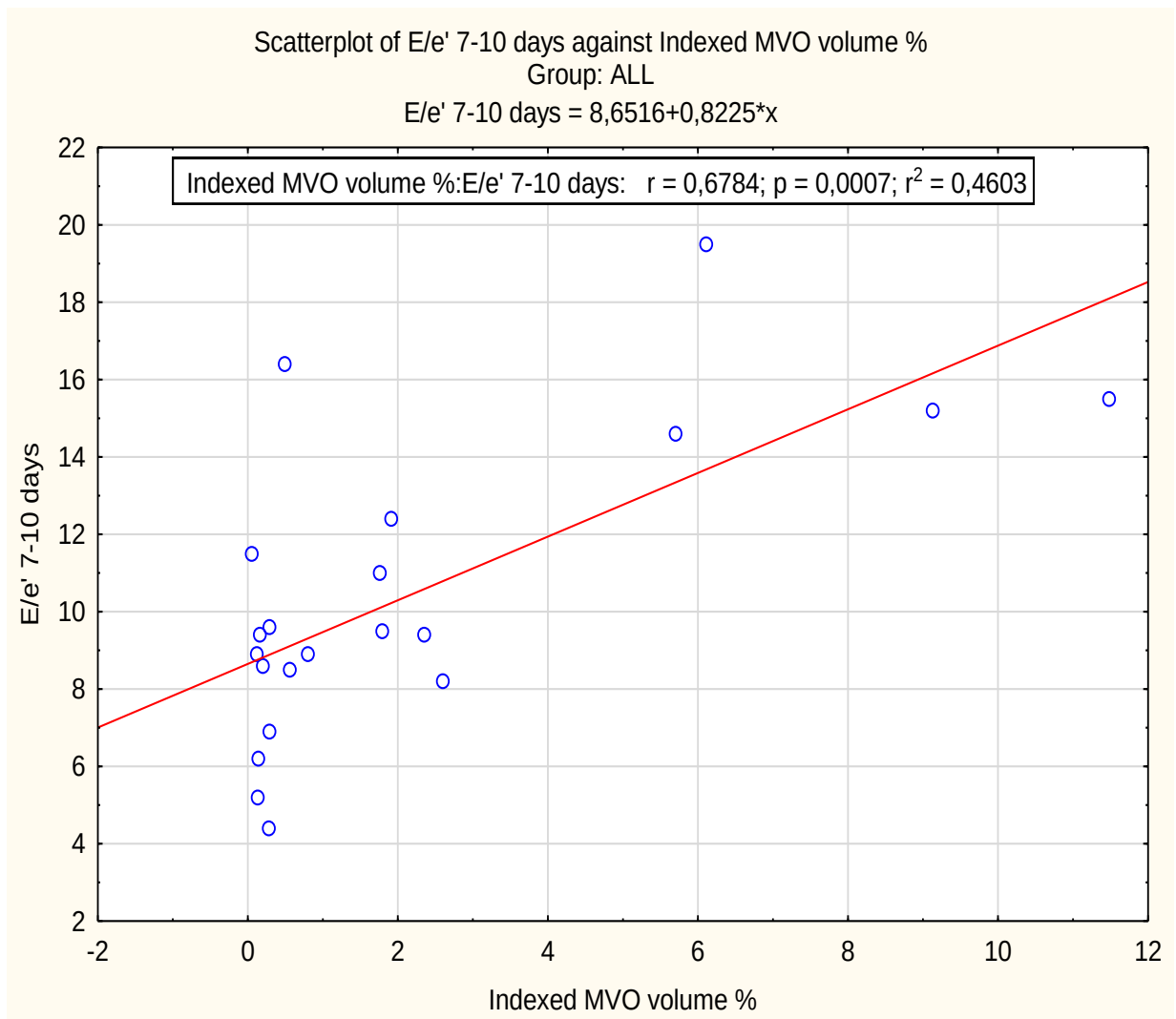


Рисунок 14 – Корреляция между индексом МВО и E/e' в общей когорте пациентов

3.3.3 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на показатели МРТ у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении с контрольной группой

МРТ сердца выполнен 58% пациентов в группе эпинефрина и 64% пациентов в контрольной группе. Результаты МРТ рассчитывались только при наличии изображений высокого качества. Пациенты с неудовлетворительным качеством визуализации были исключены из анализа, чтобы избежать искажения результатов.

По этой причине часть данных МРТ не была включена в исследование (13% в группе эпинефрина и 11% в контрольной группе). Другие причины невыполнения МРТ подробно описаны в таблице 15.

Таблица 15 – Причины невыполнения МРТ у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow"

Показатель	Все пациенты n=90	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45
Число пациентов с МРТ, n (%)	55 (61)	26 (58)	29 (65)
Число пациентов без МРТ, n (%)	35 (39)	19 (42)	16 (36)
<i>Причины невыполнения МРТ</i>			
Неудовлетворительная визуализация, n (%)	9 (10)	6 (13)	7 (11)
Клаустрофобия, n (%)	3 (3)	2 (4,4)	1 (2,2)
Острое почечное повреждение, n (%)	4 (4)	2 (4,4)	2 (4,4)
Техническая невозможность выполнения МРТ, n (%)	13 (15)	5 (11)	4 (13)
Нетранспортабельность, n (%)	6 (6,7)	4 (8,9)	2 (4,4)
Примечание — МРТ — магнитно-резонансная терапия.			

В общей когорте пациентов, включенных в исследование, количественная оценка поражения миокарда выявила следующие закономерности. Индексированный размер зоны отека и некроза, отражающий суммарный объем повреждения сердечной мышцы, составил $31 \pm 10\%$. При этом индекс некроза миокарда, характеризующий необратимые изменения ткани, достиг медианного значения 15,0 с межквартильным размахом (11: 22)%, что подчеркивает вариабельность степени некротического поражения среди пациентов.

Индексированный на массу миокарда объем "no-reflow" составил 1,3 (0,4; 6,2)%. Оставшаяся зона риска составила $17 \pm 12,0\%$. Почти все пациенты имели отек миокарда по данным МРТ (98%). У абсолютного большинства пациентов наблюдались феномены микроваскулярного повреждения: МВО у 93% и ГПМ у 80% пациентов, что свидетельствует о широкой распространенности данных явлений (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели МРТ у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в общей группе

Показатель	Все n=55
Масса ЛЖ, г	143 (123; 177)
КДО, мл	139 (121; 159)
КСО, мл	72 (61; 90)
ФВ ЛЖ, %	44,6±11,4
Объем левого предсердия, мл	75 (64; 96)
Площадь левого предсердия, см ²	24 (21; 28)
Масса отека и некроза, г	46±18
Индекс отека и некроза, %	31±10
Масса некроза, г	26 (17; 42)
Индекс некроза, %	15,0 (11; 22)
Масса "no-reflow", г	1,8 (0,5; 8,9)
Индекс "no-reflow", %	1,3 (0,4; 6,2)
Зона риска, %	17±12,0
Наличие отека, n (%)	54 (98)
Наличие МВО, n (%)	51 (93)
Наличие ГПМ, n (%)	44 (80)
Примечание — ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МВО — микроваскулярная обструкция, ФВ — фракция выброса.	

Проведенный сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между группами в параметрах микрососудистого повреждения. Индексированный объем МВО в группе эпинефрина оказался меньше: 0,9 (0,3; 3,1)% против 1,9 (0,6; 7,9)% ($p=0,048$), как и абсолютная масса МВО: 1,2 (0,3; 4,7) г против 3,8 (1,1; 12,1) г ($p=0,040$) (таблица 17).

Однако индексированный размер зоны некроза миокарда, оцененный с помощью МРТ, не показал значимых межгрупповых различий: 14,9 (10,9; 22,1) % и 15,6 (11; 21,3)% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,947$), как и в абсолютной массе некроза миокарда: 25,7 (16,2; 44,7) г против 25,6 (20,7; 37,1) г ($p=0,501$). Размер зоны риска также не различался между группами: 18,4±11,3% против 15,2±6,8% ($p=0,257$) (таблица 17).

По данным МРТ не было обнаружено межгрупповых различий в объемных показателях ЛЖ, таких как конечный диастолический объем КДО: 136,5 (123; 159) мл против 142 (118,5; 166,5) мл ($p=0,164$), конечный систолический объем (КСО): 73 (60; 85) мл против 71 (62; 104) мл ($p=0,221$), объем левого предсердия: 79,6 (66,6; 108) мл против 70,5 (61,1; 94) мл ($p=0,564$). ФВ ЛЖ между группами также не различалась: $44,4 \pm 10,9\%$ против $44,8 \pm 13,4\%$ в контрольной группе ($p=0,327$) (таблица 17).

Не было обнаружено различий в частоте обнаружения отека: 96,2% против 100% ($p=0,287$), наличия МВО: 92,3% против 93,1% ($p=0,910$) и наличия ГПМ: 76,9% против 81% ($p=0,589$) (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели МРТ у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=26	Стандартная терапия n=29	p
Масса ЛЖ, г	142,5 (123; 160,2)	150 (123; 189)	0,523
КДО, мл	136,5 (123; 159)	142 (119; 166,5)	0,164
КСО, мл	73 (60; 85)	71 (62; 104)	0,221
ФВ ЛЖ, %	$44,4 \pm 10,9$	$44,8 \pm 13,4$	0,327
Объем левого предсердия, мл	79,6 (66,6; 108)	70,5 (61,1; 94)	0,564
Площадь левого предсердия, см ²	24,3 (21,4; 29)	23,4 (20,7; 26,5)	0,786
Масса отека и некроза, г	$44,4 \pm 15,7$	$46,7 \pm 19,3$	0,641
Индекс отека и некроза, %	$30,9 \pm 10,7$	$29,9 \pm 9,9$	0,706
Масса некроза, г	25,7 (16,2; 44,7)	25,6 (20,7; 37,1)	0,501
Индекс некроза, %	14,9 (10,9; 22,1)	15,6 (11; 21,3)	0,947
Масса "no-reflow", г	1,2 (0,3; 4,7)	3,8 (1,1; 12,1)	0,040
Индекс "no-reflow", %	0,9 (0,3; 3,1)	1,9 (0,6; 7,9)	0,048
Зона риска, %	$18,4 \pm 11,3$	$15,2 \pm 6,8$	0,257
Наличие отека, n (%)	25 (96,2)	29 (100)	0,287
Наличие МВО, n (%)	24 (92,3)	27 (93,1)	0,910
Наличие ГПМ, n (%)	20 (76,9)	24 (81)	0,589
Примечание — ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МВО — микроваскулярная обструкция, ФВ — фракция выброса.			

3.3.4 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на показатели перфузии по данным динамической ОФЭКТ у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в общей группе и в зависимости от типа лечения

Метод динамической ОФЭКТ сердца был применен для оценки перфузии миокарда в исследуемых группах. В группе пациентов, получавших эпинефрин, исследование выполнено у 29% участников, тогда как в контрольной группе — у 27%. Ключевым условием для включения данных в анализ являлось наличие изображений высокого качества, что обусловлено необходимостью минимизировать погрешности при интерпретации результатов.

Пациенты, у которых изображения не соответствовали установленным стандартам (неудовлетворительное качество визуализации), были исключены из финального анализа. Это решение позволило избежать искажения данных, связанного с техническими ограничениями метода.

В общей выборке пациентов анализ показателей перфузии миокарда выявил значительное снижение глобального Покой-МК. Медианное значение этого параметра составило 0,4 мл/мин/г (межквартильный размах: 0,3–0,5), что отражает ограничение базового уровня коронарного кровотока. После выполнения стандартной фармакологической нагрузки наблюдалось увеличение глобального МК до $0,8 \pm 0,35$ мл/мин/г, однако достигнутые значения оставались существенно ниже референсных показателей, характерных для физиологически сохранной микроциркуляции (таблица 18).

Разница между нагрузочным и базовым показателями (глобальная Δ МК) была зафиксирована на уровне $0,39 \pm 0,27$ мл/мин/г, что подчеркивает умеренный прирост перфузии в ответ на стимуляцию. Дополнительные расчеты продемонстрировали, что значение РМК в общей выборке составило $2,1 \pm 0,9$, а ОРМК — $1,09 \pm 0,89$. Такие данные указывают на снижение адаптационного потенциала микрососудистого компонента, что может быть связано с комбинацией структурных и функциональных нарушений микрососудистого русла (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели динамической ОФЭКТ у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в общей когорте

Показатель	Все n=25
Стресс-МК ПНА, мл/мин/г	0,65 (0,54; 0,79)
Стресс-МК ОА, мл/мин/г	0,97±0,44
Стресс-МК ПКА, мл/мин/г	0,83±0,37
Глобальный Стресс-МК, мл/мин/г	0,8±0,35
Покой-МК ПНА, мл/мин/г	0,33 (0,28; 0,49)
Покой-МК ОА, мл/мин/г	0,53±0,26
Покой-МК ПКА, мл/мин/г	0,44±0,18
Глобальный Покой-МК, мл/мин/г	0,35 (0,28; 0,5)
ΔМК ПНА, мл/мин/г	0,36±0,29
ΔМК ОА, мл/мин/г	0,44±0,35
ΔМК ПКА, мл/мин/г	0,4±0,27
Глобальная ΔМК, мл/мин/г	0,39±0,27
РМК ПНА	2,1±0,92
РМК ОА	1,83 (1,34; 2,57)
РМК ПКА	2,01 (1,36; 2,39)
Глобальный РМК	2,09±0,89
ОРМК ПНА	1±0,76
ОРМК ОА	0,80 (0,33; 1,58)
ОРМК ПКА	1,02 (0,39; 1,37)
Глобальный ОРМК	1,09±0,89
Примечание — ОА — огибающая артерия, ОРМК — относительный рост миокардиального кровотока, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, Покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, РМК — резерв миокардиального кровотока, Стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК.	

Сравнительный анализ данных динамической ОФЭКТ, проведенный между группой пациентов, получавших эпинефрин, и контрольной группой, не выявил статистически значимых различий в ключевых параметрах перфузии миокарда. Значения Покой-МК, отражающие базовый уровень коронарного кровотока, а также Стресс-МК, характеризующие перфузию на фоне фармакологической нагрузки, демонстрировали сопоставимые медианные показатели в обеих группах. Аналогичная тенденция наблюдалась для всех производных параметров, включая ΔМК, РМК и ОРМК (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели динамической ОФЭКТ у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин	Контроль	Р
	n=13	n=12	
Стресс-МК_ПНА, мл/мин/г	0,64 (0,47; 0,77)	0,71 (0,58; 1,3)	0,253
Стресс-МК_ОА, мл/мин/г	1,06 (0,59; 1,11)	0,94 (0,68; 1,50)	0,703
Стресс-МК_ПКА, мл/мин/г	0,77±0,33	0,90±0,41	0,376
Глобальный стресс-МК, мл/мин/г	0,72 (0,52; 0,84)	0,76 (0,65; 1,28)	0,370
Покой-МК_ПНА, мл/мин/г	0,33 (0,25; 0,44)	0,34 (0,3; 0,61)	0,514
Покой-МК_ОА, мл/мин/г	0,50±0,23	0,57±0,29	0,526
Покой-МК_ПКА, мл/мин/г	0,43±0,16	0,45±0,21	0,753
Глобальный Покой-МК, мл/мин/г	0,38±0,14	0,45±0,23	0,371
ΔМК_ПНА, мл/мин/г	0,29±0,23	0,42±0,33	0,260
ΔМК_ОА, мл/мин/г	0,39±0,26	0,49±0,42	0,510
ΔМК_ПКА, мл/мин/г	0,35±0,25	0,49±0,29	0,321
Глобальная ΔМК, мл/мин/г	0,33±0,23	0,45±0,29	0,269
РМК_ПНА	1,93±0,85	2,29±1	0,345
РМК_ОА	1,56 (1,33; 2,34)	1,9 (1,41; 2,59)	0,807
РМК_ПКА	1,96 (1,31; 2,27)	2,10 (1,76; 2,45)	0,399
Глобальный РМК	1,96±0,84	2,23±0,96	0,450
ОРМК_ПНА	0,93±0,86	1,08±0,67	0,635
ОРМК_ОА	0,55 (0,33; 1,32)	0,88 (0,42; 1,59)	0,808
ОРМК_ПКА	0,94 (0,31; 1,26)	1,08 (0,74; 1,45)	0,430
Глобальный ОРМК	0,97±0,85	1,22±0,94	0,482
Примечание — ОА — огибающая артерия, ОРМК — относительный рост миокардиального кровотока, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, Покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, РМК — резерв миокардиального кровотока, Стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК.			

3.3.5 Корреляционный анализ ключевых параметров миокардиального кровотока у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в общей группе и в зависимости от типа лечения

В общей когорте статистически значимых корреляций между индексом МВО и основными показателями динамической ОФЭКТ, включая глобальный Покой-МК ($r_s = -0,124$, $p = 0,273$), глобальный Стресс-МК ($r_s = 0,083$, $p = 0,720$),

глобальную Δ МК ($r_s = 0,308$, $p = 0,175$), и РМК ($r_s = 0,413$, $p = 0,063$), выявлено не было (Таблица 20).

Для более точной оценки реакции коронарного русла на нагрузку был рассчитан показатель ОРМК ((Стресс-МК – Покой-МК) / Покой-МК).

В общей когорте была выявлена значимая корреляция между ОРМК и индексом МВО, рассчитанным по данным МРТ ($r_s = 0,626$, $p = 0,002$) (таблица 20, рисунок 15).

Таблица 20 – Корреляция между индексом МВО и показателями миокардиального кровотока по данным динамической ОФЭКТ в общей группе пациентов

		Индекс МВО, %
Глобальный Стресс-МК, мл/мин/г	Спирмен $\rho(\rho)$	0,083
	p-значение	0,720
Глобальный Покой-МК, мл/мин/г	Спирмен $\rho(\rho)$	-0,124
	p-значение	0,273
Глобальный РМК	Спирмен $\rho(\rho)$	0,413
	p-значение	0,063
Глобальная Δ МК, мл/мин/г	Спирмен $\rho(\rho)$	0,308
	p-значение	0,175
Глобальный ОРМК	Спирмен $\rho(\rho)$	0,626
	p-значение	0,002
Примечание — ОРМК — относительный рост миокардиального кровотока, МВО — микроваскулярная обструкция, Покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, РМК — резерв миокардиального кровотока, Стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, Δ МК — разница стресс-МК и покой-МК.		

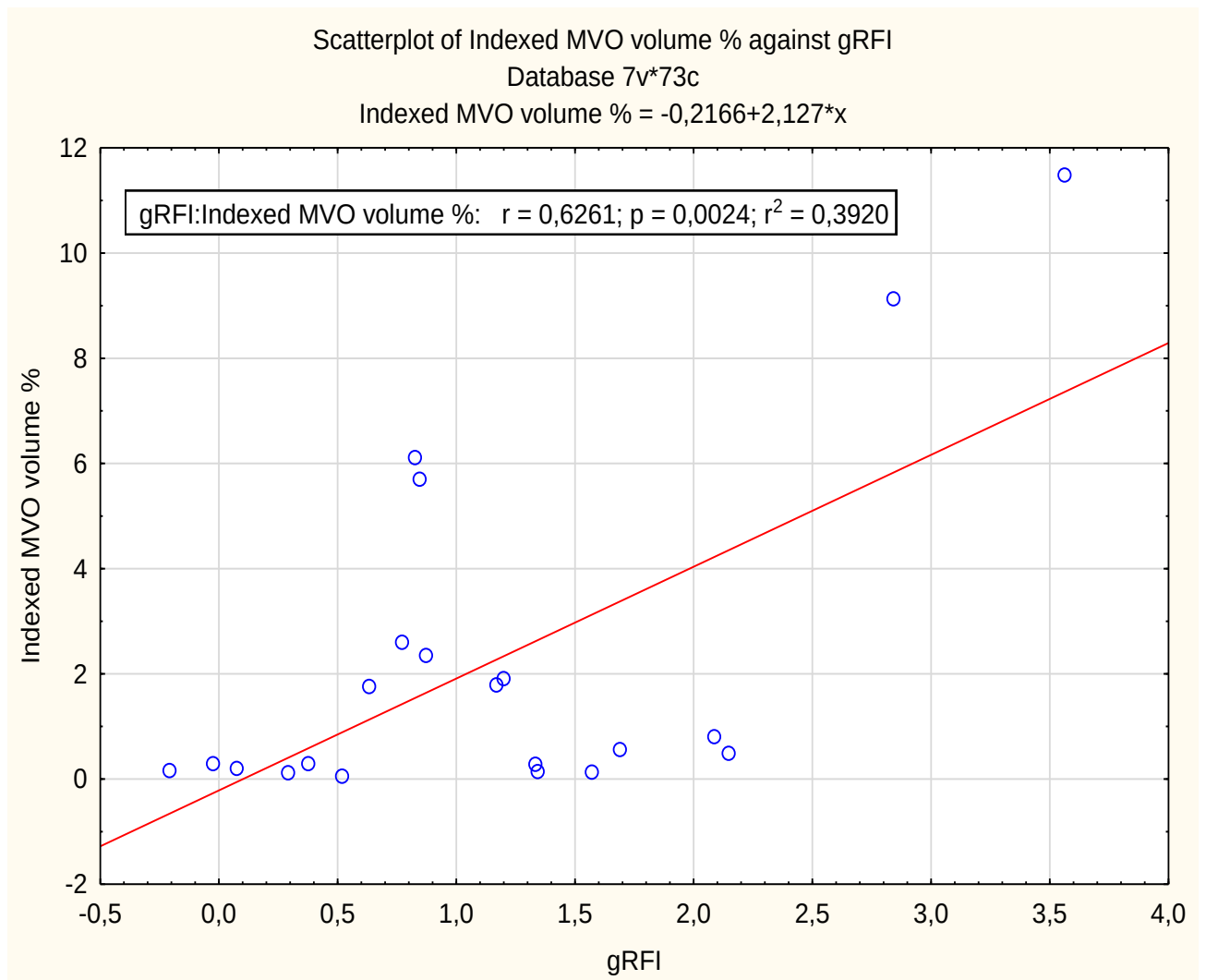


Рисунок 15 – Корреляция между индексом МВО и ОРМК в общей группе пациентов

В группе эпинефрина корреляция между ОРМК и индексом МВО ($r_s = 0,570$) не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,086$) (рисунок 16).

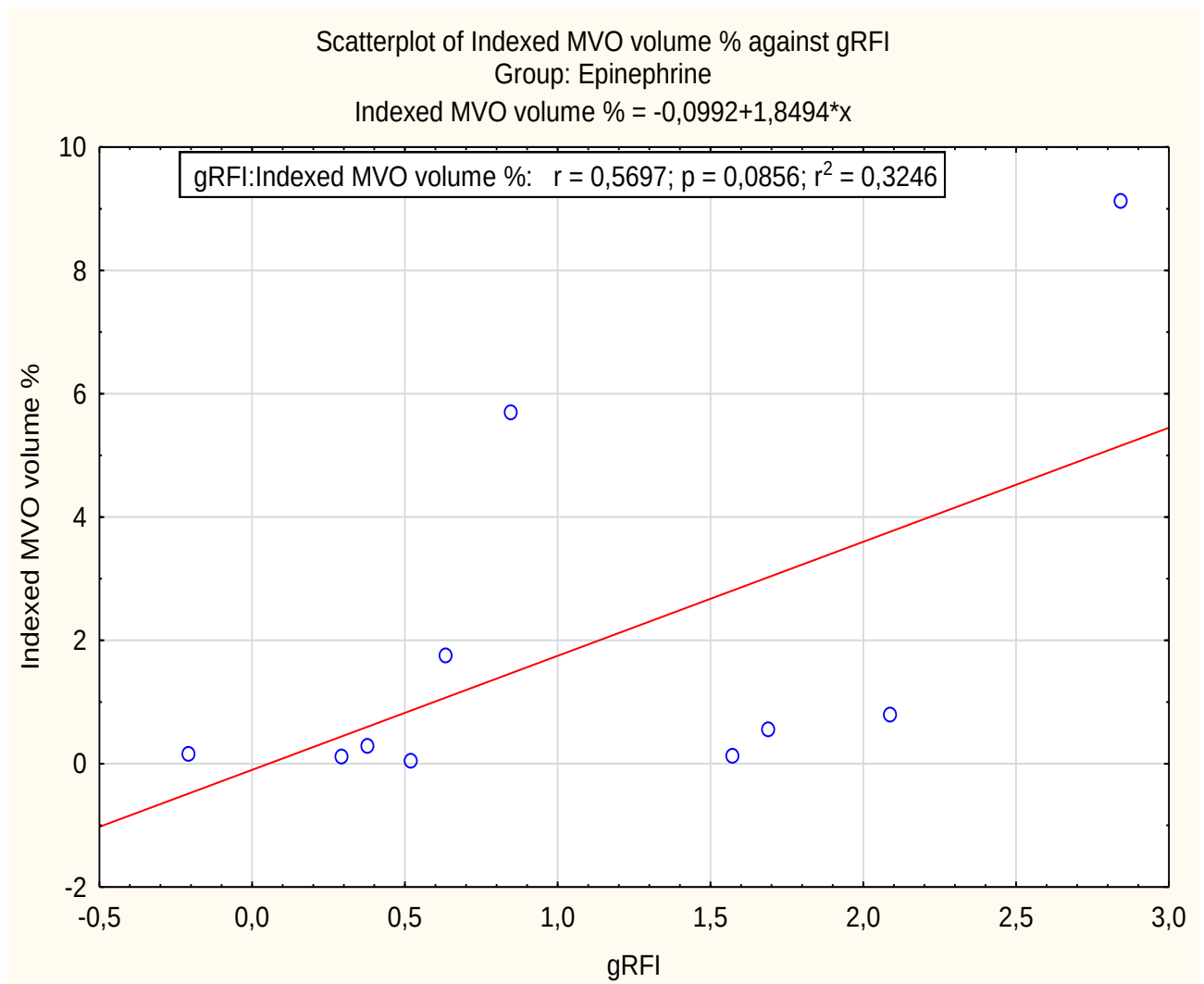


Рисунок 16 – Корреляция между индексом МВО и ОРМК в группе эпинефрина

В контрольной группе наблюдалась более выраженная корреляция, достигшая статистической значимости ($r_s = 0,665$, $p = 0,025$) (рисунок 17).

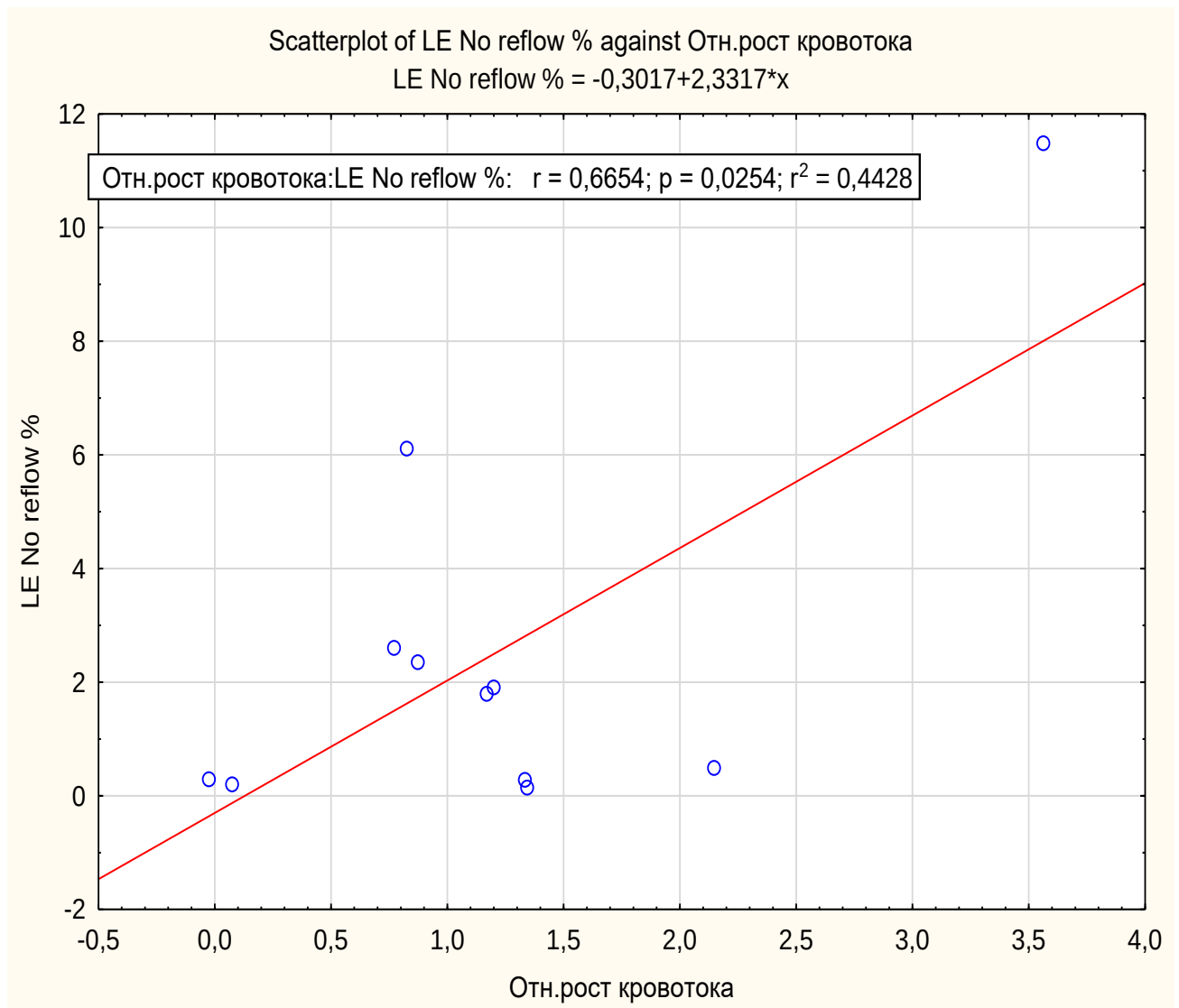


Рисунок 17 – Корреляция между индексом МВО и ОРМК в группе контроля

3.3.6 Влияние интракоронарного введения эпинефрина на исходы заболевания у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении с контрольной группой

Не было обнаружено значимых различий в частоте госпитальной летальности и летальности через 30 дней после выписки: 6,7% против 6,7% ($p=1,0$) и 8,9% против 8,9% ($p=1,0$) между группой эпинефрина и контрольной группой соответственно. Имелась тенденция к снижению частоты событий МАСЕ через 30 дней после выписки: 11,1% против 22,2%, но без достижения статистической значимости ($p=0,143$) (таблица 21).

Таблица 21 – Исходы заболевания и летальность пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
Госпитальная летальность, n (%)	3 (6,7)	3 (6,7)	1,0
МАСЕ в течение 30 дней, n (%)	5 (11,1)	10 (22,2)	0,143
Смертность в течение 30 дней, n (%)	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
Примечание — MACE — major adverse cardiovascular events.			

3.4 Безопасность интракоронарного введения эпинефрина у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow"

В основной группе после введения эпинефрина значительно повысилось систолическое АД: с $122,2 \pm 20,4$ мм рт.ст. до $139,9 \pm 18,1$ мм рт.ст., в сравнении с контрольной группой: $127,7 \pm 18$ мм рт.ст. и $129,8 \pm 17,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) (таблица 22, рисунок 18).

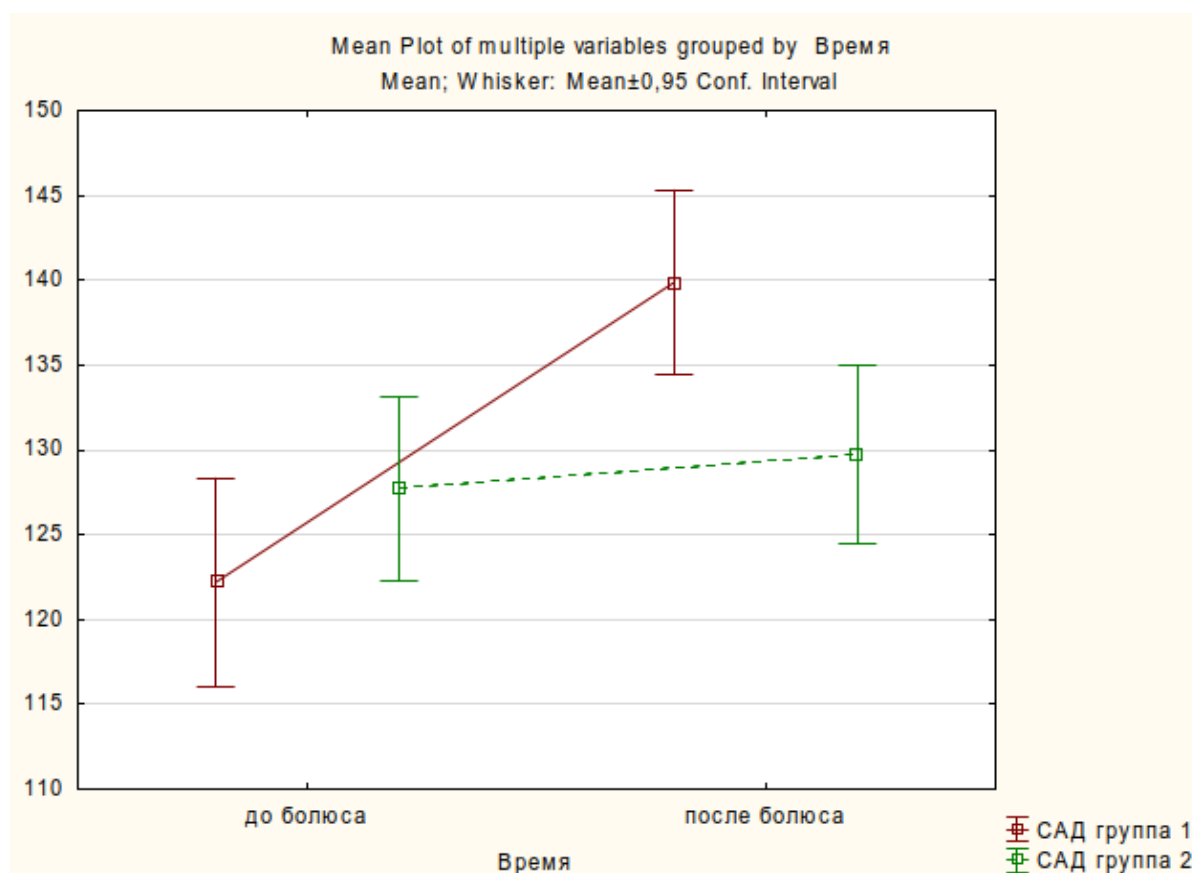


Рисунок 18 - Динамика САД до и после болюса эпинефрина в основной и контрольной группе

Диастолическое АД после введения эпинефрина также повысилось: с $77,4 \pm 16,6$ мм рт.ст. до $84,7 \pm 9,1$ мм рт.ст., в сравнении с контрольной группой: $80,4 \pm 12,1$ мм рт.ст. - $81,5 \pm 10,8$ мм рт.ст., ($p < 0,001$) (таблица 22, рисунок 19).

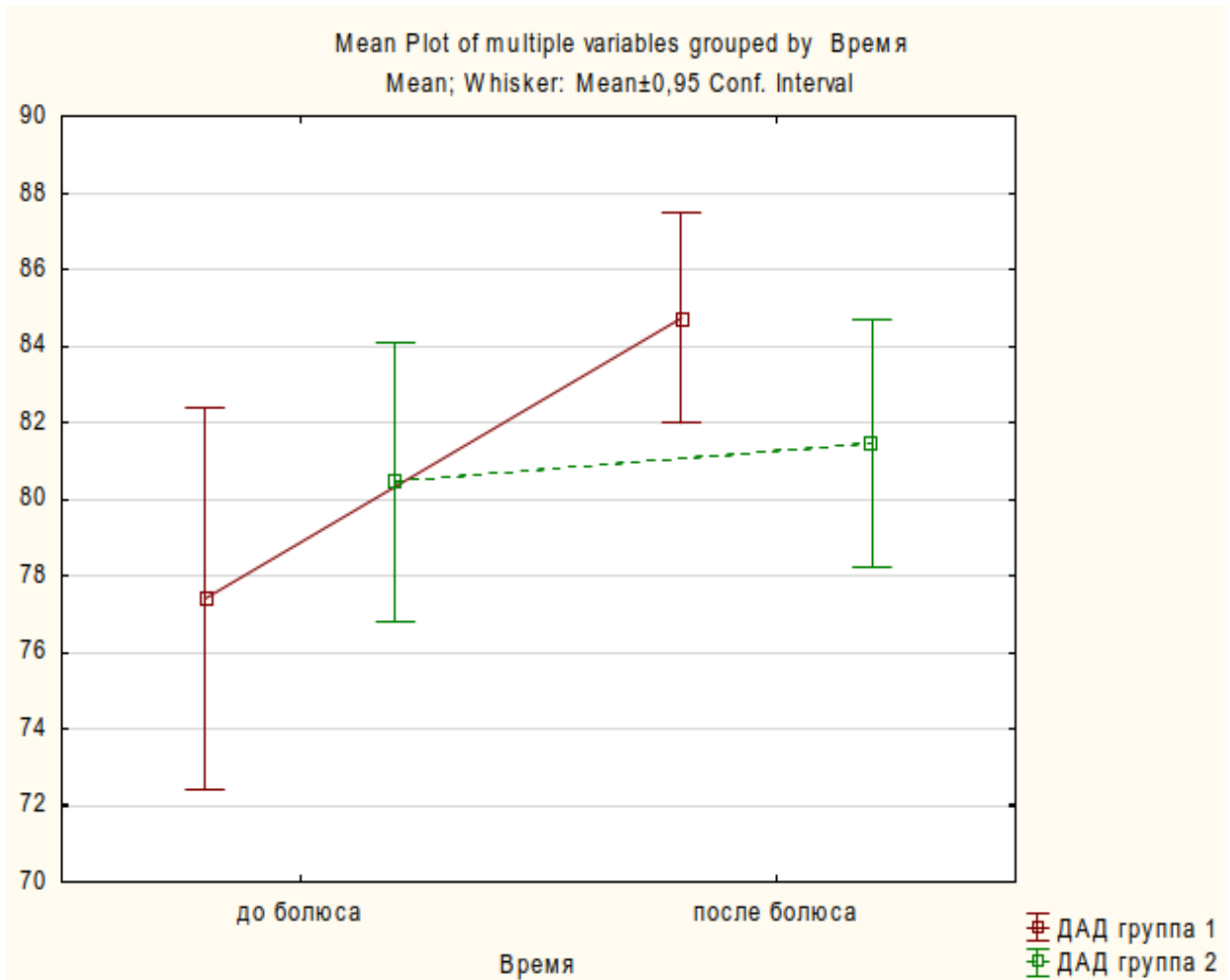


Рисунок 19 - Динамика ДАД до и после болюса эпинефрина в основной и контрольной группе

В группе эпинефрина повысилось ЧСС: с $78,5 \pm 14,7$ до $109,0 \pm 26,7$ уд/мин, в сравнении с контрольной группой: $80,4 \pm 22,1$ - $82,7 \pm 17,5$ уд/мин ($p < 0,001$) (таблица 22, рисунок 20).

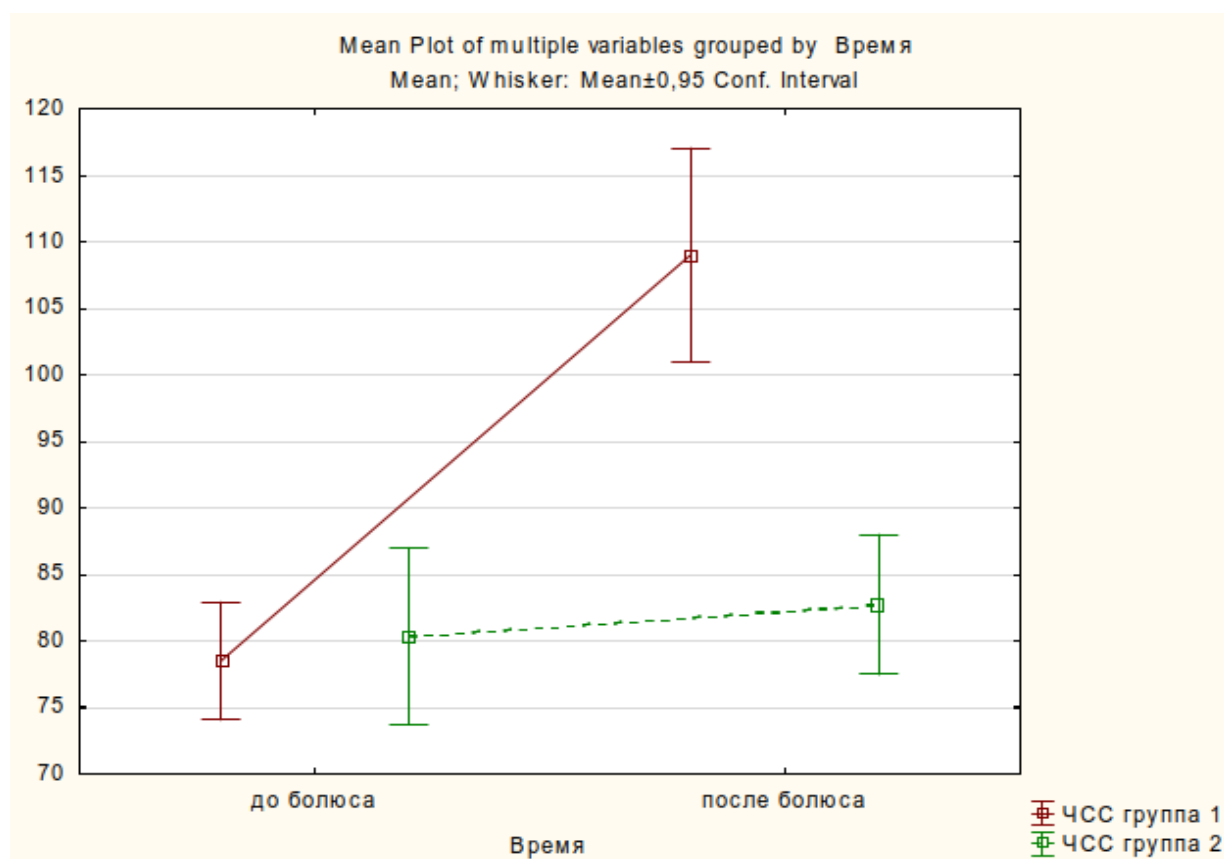


Рисунок 20 - Динамика ЧСС до и после болюса эпинефрина в основной и контрольной группе

Таблица 22 – Гемодинамические параметры и нарушения ритма сердца и проводимости во время ЧКВ у пациентов с ИМПСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" в зависимости от типа лечения

Показатель	Эпинефрин n=45	Стандартная терапия n=45	p
САД до введения, мм рт.ст.	122,2±20,4	127,7±18	0,176
САД после введения, мм рт.ст.	139,9±18,1	129,8±17,4	0,008
ДАД до введения, мм рт.ст.	77,4±16,6	80,4±12,1	0,323
ДАД после введения, мм рт.ст.	84,7±9,1	81,5±10,8	0,124
ЧСС до введения	78,5±14,7	80,4±22,1	0,634
ЧСС после введения	109,0±26,7	82,7±17,5	<0,001
Нарушения ритма, n (%)	18 (40,0)	5 (11,1)	0,002
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	16 (35,6)	6 (13,3)	0,002
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	13 (28,9)	4 (8,9)	0,015
ФП/ТП, n (%)	4 (8,9)	1 (2,2)	0,208

Продолжение таблицы 22

Наджелудочковая тахикардия, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	0,999
Желудочковая тахикардия, n (%)	4 (8,9)	3 (6,7)	0,694
Атрио-вентрикулярная блокада 2-3 степени, n (%)	0 (0)	1 (2,2)	0,999
Потребность в ЭИТ, n (%)	0	0	1,000
Потребность во временной ЭКС, n (%)	0	1 (2,2)	0,999
Остановка кровообращения во время ЧКВ, n (%)	0	0	0,999
Примечание — ДАД — диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКС — электрокардиостимуляция.			

В группе интракоронарного введения эпинефрина чаще регистрировались различные нарушения ритма сердца: 40% против 11,1% ($p=0,002$). Чаще всего, в группе эпинефрина возникали наджелудочковые экстрасистолы 35,6% против 13,3% ($p=0,002$), желудочковые экстрасистолы: 28,9% против 8,9% ($p=0,015$) (таблица 22).

Пароксизмы фибрилляции и/или трепетания предсердий возникали в каждой из групп редко, без статистически значимой разницы: 8,9 против 2,2% ($p=0,208$). Статистически значимых различий в возникновении жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, таких как: желудочковая тахикардия и атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, не зарегистрировано (таблица 22).

Все эпизоды повышения АД, ЧСС и нарушений ритма сердца, за исключением 1 случая полной АВ блокады в контрольной группе, потребовавшей не продолжительной временной ЭКС, копировались спонтанно, самостоятельно и не привели к неблагоприятным исходам и не потребовали дополнительной медикаментозной коррекции. Случаев остановки кровообращения и/или остановки кровообращения потребовавшей сердечно-легочной реанимации, не зарегистрировано (таблица 22).

Важным аспектом является то, что эпинефрин, способствует улучшению перфузии поврежденного миокарда даже в условиях микроваскулярной дисфункции. Несмотря на транзиторные нарушения ритма, общий клинический эффект от восстановления миокардиального кровотока значительно превосходит возможные риски.

Таким образом, выявленные изменения ритма сердца в группе интракоронарного введения эпинефрина можно рассматривать как ожидаемые побочные эффекты, которые не оказывают значимого влияния на исходы лечения. Контролируемый характер этих изменений подтверждает безопасность и эффективность метода при условии соблюдения всех предосторожностей и протоколов мониторинга.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение пациентов с ИМ остается одной из приоритетных областей исследований в современной кардиологии. Благодаря внедрению стандартизированных алгоритмов ведения пациентов с ИМ удалось существенно снизить уровень летальности, повысить качество жизни и улучшить долгосрочный прогноз. Однако даже при значительных достижениях в медикаментозной и инвазивной терапии многие аспекты патофизиологии ИМ, а также механизмы воздействия на миокард в остром и восстановительном периодах остаются недостаточно изученными. Современные подходы к лечению, направленные на ограничение некротического повреждения и сохранение функции миокарда, не всегда обеспечивают предсказуемые результаты. Это связано с тем, что отдельные процессы ремоделирования и восстановления после ИМ еще не поддаются эффективному контролю ввиду недостаточной разработки диагностических инструментов и терапевтических стратегий.

С учетом развития медицинских технологий и накопления научных данных исследователи получают новые возможности для анализа и решения существующих проблем. Одной из ключевых нерешенных задач является недостаточное понимание механизмов постинфарктного ремоделирования миокарда. Почему у пациентов, получивших своевременное реперфузионное лечение и прошедших стандартную терапию, наблюдаются значительные различия в скорости и характере ремоделирования. Даже при сопоставимых клинических данных, таких как объем поражения, его локализация, временной интервал от появления симптомов до начала лечения, стратегия терапии, наличие сопутствующих заболеваний и возраст, заживление инфарктного участка и ремоделирование сердца демонстрируют индивидуальные особенности [142].

У одних пациентов на ранних этапах после ИМ развиваются серьезные осложнения, включая жизнеугрожающие аритмии или кардиогенный шок. У других наблюдается формирование аневризмы левого желудочка или прогрессирующее расширение его полости, приводящее к неблагоприятному ремоделированию и хронической сердечной недостаточности. В то же время у

части больных течение заболевания протекает относительно благоприятно [35, 141]. Эти различия подчеркивают необходимость более детального изучения факторов, влияющих на постинфарктные процессы.

Продолжительность окклюзии ИСКА это важный, а возможно и ключевой параметр, который определяет исходы у пациентов с ИМпСТ. Работа по улучшению качества помощи пациентам с ИМпСТ, в том числе и сокращении времени "дверь-баллон" не всегда приводит к ожидаемому снижению уровня летальности [143].

Одной из гипотез, объясняющих вариабельность исходов постинфарктного ремоделирования, является развитие МВО. Даже при успешной реперфузии эпикардальной артерии отсутствие адекватной перфузии на уровне микрососудов остается значимым ограничением эффективности терапии. Наличие МВО ассоциируется с увеличением размеров инфаркта, нарушением функциональных характеристик миокарда и ухудшением клинических исходов, что подтверждается многочисленными исследованиями [62, 87].

Таким образом, улучшение диагностики и терапевтических подходов, направленных на предотвращение и лечение МВО, может стать ключевым шагом в повышении эффективности реперфузионной терапии и минимизации неблагоприятных последствий ИМ.

Исследование феномена "no-reflow" продолжается уже длительное время, что позволило изучить его патогенез и разработать методы прогнозирования и диагностики. Первоначально оценка эффективности реперфузионной терапии основывалась на таких критериях, как эпикардальный кровоток по шкале TIMI и динамика сегмента ST по ЭКГ. Эти методы позволяли качественно оценивать успешность вмешательства, однако не могли выявить наличие или степень МВО. Появление новых диагностических технологий, таких как контрастная МРТ, стало настоящим прорывом в области кардиологии. Контрастная МРТ позволяет не только более точно диагностировать МВО, но и количественно оценивать ее объем, который имеет прямую корреляцию с клиническими исходами [7,9].

Важность влияния МВО на прогноз трудно переоценить, так как она ассоциируется с увеличением смертности, частоты госпитализаций по поводу острой сердечной недостаточности и неблагоприятным ремоделированием левого желудочка, независимо от размера инфаркта [9]. Анализ семи рандомизированных клинических исследований, включавших 1688 пациентов с ИМпST, показал, что более половины пациентов имели признаки МВО по данным МРТ [7]. Этот факт подчеркивает значимость МРТ как метода, предоставляющего дополнительную прогностически значимую информацию, такую как размер инфаркта, объем отека, наличие ГПМ, а также ФВ ЛЖ. Например, наличие ГПМ тесно связано с неблагоприятным ремоделированием левого желудочка и плохими долгосрочными клиническими исходами [87].

Наблюдаемое снижение миокардиального кровотока при ИМ в покое согласуется с существующими данными, предполагающими, что МВО значительно ухудшает перфузию миокарда, несмотря на успешное ЧКВ. Нарушение микроваскулярной функции не только значительно снижает кровоток в покое, но и, вероятно, за счет этого снижения приводит к кажущемуся сохраненному РМК, маскируя истинную степень нарушенной реакции микрососудистой сети на стресс. Это подчеркивает важность расчета относительного роста миокардиального кровотока, что дает более чувствительный маркер для обнаружения микроваскулярной дисфункции, который традиционные измерения РМК могут зафиксировать не полностью.

Отсутствие значимых корреляций между МВО и глобальным миокардиальным кровотоком в покое дополнительно иллюстрирует сложность микроваскулярной дисфункции при рефрактерном «no-reflow». Это может быть связано с гетерогенной природой МВО, которая в разной степени влияет на различные области миокарда. Более того, МВО является динамическим процессом, развивающимся после реперфузии, и эта изменчивость, вероятно, способствует несоответствиям в измерениях перфузии. Эти результаты подчеркивают необходимость более совершенных методов визуализации,

способных отслеживать временные и пространственные изменения микроваскулярной функции.

Для устранения этих ограничений мы провели расчет ОРМК ((Стресс-МК – Покой-МК) / Покой-МК). Этот подход обеспечивает более точное отражение способности коронарных сосудов реагировать на стресс, особенно в случаях, когда традиционные значения РМК остаются обманчиво сохраненными, несмотря на выраженные нарушения миокардиального кровотока как в покое так и при нагрузке. Включая эту метрику, мы стремились обеспечить более четкое изображение резерва миокарда. Интересно, что мы выявили корреляцию между ОРМК и объемом МВО, количественно оцененным с помощью МРТ. Хотя поначалу это может показаться нелогичным — учитывая, что можно было бы ожидать, что более выраженная МВО ухудшит резерв потока, — существует правдоподобное объяснение. МРТ — это статический метод визуализации, который в первую очередь фиксирует структурные и анатомические особенности в состоянии покоя, не различая динамические функциональные нарушения в микроциркуляции. Напротив, динамическая ОФЭКТ оценивает как состояние покоя, так и состояние стресса, предлагая понимание функциональных нарушений, таких как вазоспазм или эндотелиальная дисфункция. Эти функциональные нарушения, могут существенно улучшиться после фармакологического стресса, что приводит к выраженному увеличению относительного резерва потока.

Это наблюдение предполагает, что у пациентов с рефрактерным no-reflow микроваскулярная дисфункция может быть вызвана вероятнее функциональными нарушениями, такими как вазоспазм или динамические изменения сосудистого тонуса, а не только структурными факторами, такими как микроваскулярная эмболизация. Это меняет традиционную точку зрения, подчеркивая потенциал терапевтических вмешательств, направленных на коррекцию функциональных нарушений в микроциркуляции, что может дать лучшие клинические результаты у этой сложной группы пациентов.

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о частоте встречаемости феномена МВО, поскольку отмечается выраженная вариабельность показателей её выявления — от 5% до 80% [56]. Этот разброс связан с использованием различных методов визуализации. Исследования продемонстрировали, что магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием обладает наибольшей чувствительностью к диагностике МВО по сравнению с другими методами [42]. В связи с этим магнитно-резонансная томография сердца в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» для диагностики МВО.

При этом большинство исследований в качестве оценки эффективности вмешательств направленных на уменьшения проявлений феномена “no-reflow”, использовали суррогатные маркеры реперфузии, такие как ангиографический кровоток в ИСКА по шкале TIMI, динамику сегмента ST, которые, как было описано ранее, обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью для диагностики МВО. Только отдельные исследования использовали МРТ для диагностики МВО, размера инфаркта миокарда, зоны риска в качестве конечных точек [таблица 2]. В связи с этим, в нашем исследовании, контрастная МРТ наряду с ангиографическими проявлениями феномена “no-reflow” и динамикой сегмента ST, выступила в роли не только инструмента диагностики наличия МВО, но и в качестве инструмента количественной оценки эффективности изучаемого лечения.

Известно, что примерно у 50% пациентов ангиографический феномен “no-reflow” является обратимым и купируется применением стандартных средств, таких как интракоронарное введение аденозина, нитроглицерина. По данным нашего исследования, почти у половины пациентов, феномен “no-reflow” оказывается рефрактерным к общепринятым вмешательствам. Рефрактерный феномен “no-reflow” характеризуется устойчивым нарушением перфузии миокарда в зоне кровоснабжения ИСКА, даже несмотря на применение общепринятых методов лечения, что характеризует данных пациентов как когорту с наиболее тяжелым феноменом “no-reflow”. Большинство исследований по оценке эффективности лечебных мероприятий, направленных на устранение

феномена “no-reflow”, проводились на общей когорте пациентов с нарушением кровотока в ИСКА, в связи с чем можно предположить, что эффективность большинства медикаментозных средств и немедикаментозных процедур направленных на устранение феномена “no-reflow” нельзя экстраполировать на группу пациентов с рефрактерным феноменом “no-reflow”. Данная группа пациентов представляет собой отдельную когорту и требует применения более эффективных средств лечения, когда другие оказались не эффективны.

В настоящее время понятие «рефрактерности» феномена “no-reflow” не имеет четкого общепринятого определения. Например, в исследовании RESTORE рефрактерность трактовалась как неэффективность двух лечебных методик [20], в то время как в работе, выполненной Aksu T. с соавторами [21], — только одной. В рамках нашего исследования, с целью расширения показаний к применению эпинефрина, мы предложили определять рефрактерность как отсутствие эффекта от одной лечебной методики. Такой подход имеет дополнительное преимущество, заключающееся в минимизации количества используемых препаратов и снижении вероятности ошибочной интерпретации действия одного препарата на фоне другого.

В качестве метода введения эпинефрина мы использовали интракоронарное введение через направляющий катетер. Однако в литературе имеются данные о большей эффективности доставки препарата в дистальное русло через центральный просвет баллонного катетера [145]. Тем не менее, интракоронарное введение через направляющий катетер в устье ИСКА является более доступным методом, что делает его удобным для широкой клинической практики, включая наш опыт. К тому же, в ряде аналогичных работ, включая исследование RESTORE, оценка эффективности интракоронарного эпинефрина при рефрактерном феномене “no-reflow” также проводилась с использованием данного метода [20].

Согласно результатам нашего исследования интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина у пациентов с рефрактерным феноменом “no-reflow” способствовало более частому достижению ангиографического кровотока TIMI 3

относительно контрольной группы. Данный результат, ассоциируется с вазодилатирующим эффектом низких доз эпинефрина, опосредованным через активацию бета-2 адренорецепторов артериол.

Доза интракоронарного эпинефрина, использованная в данном исследовании, была тщательно выбрана на основании обширного анализа данных предыдущих исследований и описанных клинических случаев. Одним из ключевых ориентиров стало исследование RESTORE, в котором применялись дозировки эпинефрина в 100 мкг при САД ниже 160 мм рт. ст., и 80 мкг при САД выше этого значения. Это исследование продемонстрировало эффективность и безопасность таких дозировок, особенно при различных уровнях артериального давления, что позволило снизить риск возможных гемодинамических осложнений [20].

В более ранних исследованиях сообщалось о применении интракоронарного эпинефрина в более широком диапазоне дозировок, от 100 до 400 мкг [22]. Несмотря на этот разброс доз, именно дозировка в 100 мкг стала наиболее распространенной и была выбрана как оптимальная в большинстве клинических ситуаций, так как она обеспечивала достаточную терапевтическую эффективность, не вызывая значимых побочных эффектов.

Ангиографический кровоток, оцениваемый по шкале TIMI, был выбран нами в качестве первичной конечной точки исследования. Этот выбор обусловлен несколькими ключевыми факторами. Во-первых, шкала TIMI широко применяется в клинической практике благодаря своей доступности и объективности, что позволяет надежно оценивать степень восстановления коронарного кровотока. Во-вторых, именно показатели кровотока по шкале TIMI служили определяющим критерием для диагностики феномена "no-reflow" при включении пациентов в исследование.

Следует подчеркнуть, что в большинстве современных исследований, посвященных оценке ангиографического успеха при проведении ЧКВ, финальный кровоток по шкале TIMI рассматривается как один из основных критериев эффективности реперфузии. Степень финального кровотока тесно коррелирует с

размером инфаркта миокарда и выступает значимым предиктором как госпитальной, так и отдаленной летальности пациентов с острым коронарным синдромом.

Исследования, проведенные Barauskas и Kim, подтверждают, что лучший ангиографический кровоток по TIMI ассоциируются с меньшими размерами инфаркта и лучшими клиническими исходами, что еще раз подчеркивает важность данной оценки в контексте настоящего исследования [146,147].

Интракоронарное введение эпинефрина продемонстрировало более быстрое снижение сегмента ST по сравнению с группой контроля. Этот результат подчеркивает эффект эпинефрина в контексте улучшения микроциркуляции и реперфузии миокарда. Уменьшение сегмента ST на ЭКГ является важным показателем, отражающим улучшение кровоснабжения в зоне острой ишемии миокарда. Быстрое снижение сегмента ST свидетельствует о том, что эпинефрин способствует более эффективному восстановлению кровотока в коронарных сосудах, что важно для уменьшения объема инфаркта и улучшения функции миокарда. Это, в свою очередь, может снижать риск осложнений и улучшать прогноз пациентов. Эффективность интракоронарного введения эпинефрина в улучшении скорости резолюции ST, также была отражена и в других исследованиях [20, 135].

Одним из наиболее значимых результатов исследования, является обнаруженное снижение объема МВО в группе эпинефрина, в связи с тем, что данный показатель является «золотым стандартом» диагностики МВО. Как было показано ранее, объем МВО коррелирует с увеличением смертности, госпитализаций по поводу острой сердечной недостаточности и неблагоприятным ремоделированием левого желудочка, независимо от размера инфаркта. Поэтому снижение данного показателя является приоритетной терапевтической мишенью на пути дальнейшего улучшения исходов у пациентов ИМпST. Следует отметить, что исследований оценивающих эффективность лечения феномена “no-reflow” с использованием показателя МВО крайне мало, а исследований оценивающих эффективность лечения рефрактерного феномена “no-reflow”, с помощью данного

маркера, не существует. По нашим данным, это первое исследование, оценивающее эффективность интракоронарного введения эпинефрина с использованием количественной оценки МВО методом МРТ как критерия эффективности.

Наличие значительных остаточных тромбов в просвете стентированного сегмента рассматривается как один из ключевых факторов, способствующих развитию феномена “no-reflow”. Ряд исследований акцентировал внимание на роли остаточного пристеночного тромба, сохраняющегося после стентирования. Это состояние ассоциируется с ухудшением миокардиальной перфузии и неблагоприятным прогнозом [148, 149]. Согласно опубликованным данным, остаточный пристеночный тромб наблюдался в 36,8% случаев совместно с феноменом “no-reflow”. При этом уровень летальности среди пациентов с пристеночным тромбозом в зоне имплантированного стента составил 8,3%, а при сочетании тромбоза с феноменом “no-reflow” достигал 21,4%.

В рамках нашего исследования ангиографически визуализируемый тромбоз инфаркто-специфической коронарной артерии был выявлен у 48,9% пациентов в группе, получавшей эпинефрин, и у 60% пациентов в контрольной группе ($p=0,237$). У пациентов с тромбозом ИСКА, ведущим механизмом патогенеза феномена “no-reflow”, вероятно, являлась дистальная эмболизация. В то же время у пациентов без явных признаков тромбоза более вероятно преобладали такие механизмы, как стойкий сосудистый спазм, ишемическое и реперфузионное повреждение. Однако важно отметить, что даже при наличии дистальной эмболизации сосудистый спазм играет значительную роль, что может объяснять положительный эффект применения эпинефрина.

Обнаруженное снижение ферментативного размера инфаркта миокарда не подтвердилось снижением массы некроза миокарда по данным МРТ. Поэтому оснований для позиционирования этой технологии как ограничивающей размер инфаркта миокарда пока недостаточно. Не исключено, что меньшие уровни тропонина I, обусловлены особенностями локальной лаборатории, где верхний

порог определения уровня тропонина – 40000 нг/л, в связи с чем более высокие уровни могли не регистрироваться.

На основании полученных данных по эхокардиографическим показателям у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow", можно сделать несколько важных выводов, которые подчеркивают как влияние интракоронарного введения эпинефрина на функциональные параметры ЛЖ, так и динамику этих показателей в разные периоды заболевания.

На 1-2 день от начала заболевания в основной группе пациентов, получавших эпинефрин, показатели КДО и КСО оказались статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой: КДО составил 95 (79,8;117) мл против 109,5 (98;124) мл в контрольной группе ($p = 0,025$), а КСО — 50 (37,8;65) мл против 61 (50;70) мл ($p = 0,02$).

Эти данные указывают на более благоприятное ремоделирование ЛЖ у пациентов основной группы в ранние сроки после начала лечения, что может быть связано с положительным влиянием эпинефрина на миокардиальную перфузию и уменьшением ишемического повреждения. При этом ФВ ЛЖ, как важный показатель насосной функции сердца, значимо не различалась между группами и составила $48 \pm 9,2$ % в основной группе и $45,8 \pm 10,2$ % в контрольной ($p = 0,289$), что свидетельствует о сопоставимой систолической функции ЛЖ на ранних сроках наблюдения.

На 7-10 день заболевания отмечается более выраженное различие в показателях КДО и КСО между группами. В основной группе, получавшей эпинефрин, КДО оставался значительно ниже (104 (89,8;120,3) мл) по сравнению с контрольной группой (122,5 (108;136) мл, $p=0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении КСО: 48,0 (40,3;65) мл в основной группе против 66,5 (54;76) мл в контрольной ($p < 0,001$). Это может указывать на меньшую степень постинфарктного ремоделирования ЛЖ в основной группе, что, вероятно, связано с улучшением коронарного кровотока и уменьшением зоны некроза миокарда благодаря применению эпинефрина.

ФВ ЛЖ на 7-10 день была значительно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($50,9 \pm 8,6$ % против $46,7 \pm 8,8$ %, $p=0,009$), что подтверждает улучшение функционального состояния ЛЖ в динамике у пациентов, получавших эпинефрин. Это может свидетельствовать о более благоприятном восстановлении насосной функции сердца и лучшей реперфузии миокарда в данной группе.

При анализе динамики эхокардиографических показателей с 1-2 до 7-10 дня в основной группе не было зафиксировано значимого изменения КДО ($p=0,12$) и КСО ($p=0,238$), тогда как показатель ФВ ЛЖ значимо повысился ($p<0,001$), что указывает на улучшение насосной функции ЛЖ. В контрольной группе, напротив, наблюдалось значительное увеличение как КДО ($p=0,009$), так и КСО ($p=0,002$), при отсутствии значимых изменений ФВ ЛЖ ($p=0,255$). Это подчеркивает негативную динамику ремоделирования ЛЖ в контрольной группе, что может быть связано с недостаточной реперфузией и большей зоной ишемического повреждения в сравнении с группой пациентов, получивших эпинефрин.

Кроме того, межгрупповое сравнение показало статистически значимое различие в динамике ФВ ЛЖ между 1-2 и 7-10 днями ($p=0,025$), что дополнительно подчеркивает положительное влияние эпинефрина на восстановление функции ЛЖ у пациентов с рефрактерным "no-reflow".

Оценка КДД ЛЖ имеет важное значение для комплексной оценки функции микрососудов и прогнозирования восстановления миокарда. Как показатель давления наполнения желудочка, КДД ЛЖ отражает диастолическое напряжение стенки, при этом его повышение связано с повышенным напряжением стенки и внесосудистой компрессией микрососудов. Это может, в свою очередь, снизить миокардиальный кровоток в состоянии покоя и увеличить выраженность феномена «no-reflow» [14,16].

В нашем исследовании только 16% пациентов продемонстрировали нормальное КДД ЛЖ (<12 мм рт. ст.) рассчитанное с помощью неинвазивных измерений E/e' , в то время как большинство показали повышенные уровни этого показателя. Значительная положительная корреляция наблюдалась между E/e' ,

измеренным на 7–10 день, и индексированным объемом МВО ($r_s = 0,678$, $p = 0,001$), что предполагает, что более высокое давление наполнения может быть связано с более высокой степенью МВО. Это открытие согласуется с предложенным патофизиологическим механизмом, в котором повышенное КДД ЛЖ усугубляет микроваскулярную компрессию, потенциально препятствуя эффективной реперфузии и способствуя неблагоприятному ремоделированию.

Потенциальная роль неинвазивной оценки КДД ЛЖ, которая сильно коррелирует с инвазивными измерениями, имеет важное значение для клинической практики. Хотя КДД ЛЖ часто недооценивается в современных исследованиях, оно имеет заметную ценность в оценке микроваскулярной функции.

Учитывая простоту и воспроизводимость, неинвазивное измерение КДД ЛЖ может служить ценным дополнением к комплексной оценке нарушения перфузии миокарда, предоставляя информацию о степени микроваскулярной дисфункции и помогая прогнозировать динамику восстановления после ИМ. Дальнейшая валидизация показателя КДД ЛЖ как рутинного инструмента в этом контексте может повысить способность выявлять пациентов с более высоким риском «no-reflow».

Таким образом, эхокардиографическое исследование пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow" является неотъемлемой частью комплексной оценки реперфузии миокарда, а ее результаты демонстрируют, что интракоронарное введение эпинефрина способствует более благоприятному ремоделированию ЛЖ, что в итоге может привести к улучшению клинических исходов у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow".

Полученные нами данные согласуются с результатами меньшего по количеству пациентов исследования RESTORE, в котором было включено 30 пациентов с рефрактерным феноменом "no-reflow". В этом исследовании также была продемонстрирована эффективность использования эпинефрина в улучшении ангиографического коронарного кровотока, более быстром разрешении ST-сегмента и улучшении ФВ ЛЖ у пациентов, получавших

эпинефрин [20]. Эти данные также подтверждаются результатами исследования COAR, в котором показано преимущество интراكоронарного введения эпинефрина по сравнению с аденозином [135].

Анализ полученных данных показал, что между группой пациентов, получавших интراكоронарное введение эпинефрина, и контрольной группой не было значимых различий в показателях госпитальной летальности и летальности через 30 дней после выписки. Оба показателя составили 6,7% во время госпитализации и 8,9% через 30 дней. Однако наблюдалась тенденция к снижению частоты MACE через 30 дней после выписки у пациентов, получавших эпинефрин. Частота MACE составила 11,1% в группе эпинефрина по сравнению с 22,2% в контрольной группе. Хотя эта разница указывает на потенциальную пользу применения эпинефрина для уменьшения риска MACE, статистическая значимость не была достигнута ($p=0,143$). Необходимо отметить, что тенденция к снижению частоты MACE при использовании эпинефрина может быть связана с его положительным воздействием на реперфузию миокарда и улучшением коронарного кровотока.

Хотя эффективность интراكоронарного эпинефрина относительно стандартной терапии, в улучшении исходов заболевания была подтверждена в исследовании RESTORE [20], где выявлено снижения частоты событий MACE в течение 1 месяца в группе эпинефрина, тем не менее, для достижения окончательных выводов требуется дальнейшее исследование с большей выборкой пациентов и длительным периодом наблюдения.

Результаты исследования демонстрируют, что интراكоронарное введение эпинефрина значительно влияет на гемодинамические параметры пациентов, ожидаемо вызывая повышение систолического и диастолического АД, а также ЧСС. В основной группе наблюдалось увеличение систолического АД с $122,2 \pm 20,4$ до $139,9 \pm 18,1$ мм рт. ст., что существенно превышает изменения, зафиксированные в контрольной группе ($127,7 \pm 18$ до $129,8 \pm 17,4$ мм рт. ст.). Подобные тенденции были отмечены и для диастолического АД, увеличившегося с $77,4 \pm 16,6$ до $84,7 \pm 9,1$ мм рт. ст. в основной группе, тогда как в контрольной

группе изменения были минимальными (с $80,4 \pm 12,1$ до $81,5 \pm 10,8$ мм рт. ст.). Статистическая значимость этих различий ($p < 0,001$) подтверждает выраженный эффект эпинефрина на повышение симпатической активности за счет его системных эффектов. Значительное увеличение ЧСС с $78,5 \pm 14,7$ до $109,0 \pm 26,7$ уд/мин в группе эпинефрина, по сравнению с несущественными изменениями в контрольной группе ($80,4 \pm 22,1$ до $82,7 \pm 17,5$ уд/мин), подчеркивает значимое влияние препарата на хронотропную функцию миокарда. Эти эффекты связаны с его прямой симпатомиметической активностью, что, в свою очередь, может увеличивать риск аритмий.

Наблюдаемая частота нарушений ритма сердца была значительно выше в группе эпинефрина (40% против 11,1%, $p = 0,002$). Наиболее часто регистрировались наджелудочковые экстрасистолы (35,6% против 13,3%, $p = 0,002$) и желудочковые экстрасистолы (28,9% против 8,9%, $p = 0,015$).

Однако, несмотря на превалирование абсолютного числа аритмий в группе эпинефрина, статистически значимых различий в частоте жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, таких как желудочковая тахикардия или атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, зарегистрировано не было.

Пароксизмы фибрилляции и/или трепетания предсердий также возникали редко, и различия между группами не были статистически значимыми (8,9% против 2,2%, $p = 0,208$). Интересно отметить, что большинство эпизодов повышения АД, ЧСС и нарушений ритма сердца были транзиторными и разрешались спонтанно, не требуя дополнительного медицинского вмешательства. Исключением стал только один случай полной атриовентрикулярной блокады в контрольной группе, потребовавший временной ЭКС.

Важно подчеркнуть, что ни один из эпизодов не привел к неблагоприятным клиническим исходам, и случаев остановки кровообращения или необходимости проведения сердечно-легочной реанимации не было зарегистрировано. Таким образом, интракоронарное введение эпинефрина, несмотря на сопутствующее повышение АД и ЧСС и увеличение частоты аритмий, показало относительную

безопасность и отсутствие серьезных осложнений. Эти результаты свидетельствуют о том, что, хотя эпинефрин обладает мощным симпатомиметическим эффектом, тщательное мониторирование пациентов позволяет эффективно управлять побочными эффектами и минимизировать риски, связанные с его использованием, что в совокупности с очевидными преимуществами, делает его средством выбора у пациентов с рефрактерным феноменом “no-reflow”.

Вместе с тем, важно учитывать, что эффективность эпинефрина в улучшении микроциркуляции требует дальнейшего подтверждения в более масштабных исследованиях. Это позволит точнее оценить его влияние на клинические исходы, включая долгосрочные последствия.

На основании результатов текущего исследования и предыдущих исследований можно заключить, что эпинефрин может являться средством выбора в лечении рефрактерного феномена “no-reflow”, поскольку он улучшает показатели как косвенных, так и прямых маркеров реперфузии миокарда. Рефрактерный феномен “no-reflow” является потенциально летальным осложнением, требующим незамедлительного вмешательства. В условиях отсутствия эффективных терапевтических альтернатив эпинефрин представляется наиболее подходящим средством.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было установлено, что интракоронарное введение эпинефрина у пациентов с ИМпСТ и рефрактерным феноменом "no-reflow" демонстрирует значительное улучшение показателей реперфузии миокарда. В группе эпинефрина значительно чаще достигался кровоток TIMI 3 (55,6% против 28,9%, $p=0,001$) и наблюдалось более частое снижение подъема ST $> 50\%$ после ЧКВ (77,8% против 35,6%, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Также, в группе эпинефрина, было зафиксировано значительное уменьшение объема МВО, в сравнении с контрольной группой (0,9 (0,3; 3,1)% против 1,9 (0,6; 7,9)% ($p=0,048$)). Данные результаты свидетельствуют об эффективности эпинефрина в улучшении микроциркуляции и реперфузии.

Кроме того, анализ эхокардиографических показателей показал, что применение эпинефрина связано с улучшением ФВ ЛЖ в динамике ($p=0,25$). Это свидетельствует о положительном влиянии эпинефрина на структурно-функциональные показатели сердца в остром периоде инфаркта миокарда.

Анализ частоты летальных исходов показал отсутствие различий между группами как в период госпитализации (6,7% против 6,7%, $p=1,0$), так и через 30 дней после выписки (8,9% против 8,9%, $p=1,0$). Тем не менее, наблюдалась тенденция к снижению частоты MACE через 30 дней после выписки у пациентов, получавших эпинефрин (11,1% против 22,2%, $p=0,143$), что может свидетельствовать о потенциальной пользе использования эпинефрина для уменьшения риска MACE.

Хотя в основной группе наблюдалось повышение САД и ДАД, а также ЧСС, использование эпинефрина не сопровождалось увеличением частоты жизнеугрожающих аритмий и других серьезных осложнений.

Результаты мультимодальной оценки миокардиального кровотока дают ценную информацию о сложной динамике коронарной микроваскулярной дисфункции у пациентов с рефрактерным no-reflow. Наши результаты показывают, что функциональные нарушения, такие как повышенное КДД ЛЖ,

могут играть важную роль в микроваскулярной дисфункции,. Наблюдаемая положительная корреляция между E/e' и индексированным объемом МВО свидетельствует о наличии связи между давлением наполнения желудочков и МВО, предполагая, что повышенный уровень КДД ЛЖ может способствовать микроваскулярной компрессии и препятствовать реперфузии.

Кроме того, отсутствие корреляции между глобальным миокардиальным кровотоком в состоянии покоя и объемом МВО предполагает ограничения в текущих показателях визуализации и потенциальную полезность более функционально-ориентированных измерений.

Таким образом, интракоронарное введение эпинефрина во время ЧКВ у пациентов с ИМпST и рефрактерным феноменом "no-reflow" является более эффективным методом по сравнению с традиционными методами лечения, так как он улучшает коронарный кровоток в ИСКА, способствует более быстрому снижению сегмента ST, улучшает ФВ и снижает объем МВО. Интракоронарное введение эпинефрина продемонстрировало сопоставимый с традиционными методами лечения профиль безопасности в отношении частоты жизнеугрожающих аритмий.

ВЫВОДЫ

1. Интракоронарное введение эпинефрина у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" в сравнении со стандартным лечением увеличивает частоту достижения кровотока по шкале TIMI 3 в инфаркт-связанной коронарной артерии: 55,6% против 28,9% ($p=0,001$).

2. Интракоронарное введение эпинефрина улучшает перфузию миокарда в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного рефрактерным феноменом "no-reflow", в виде снижения индекса микроваскулярной обструкции по сравнению с контрольной группой: 0,9 (0,3; 3,1)% против 1,9 (0,6; 7,9)% ($p=0,048$).

3. Интракоронарное введение эпинефрина оказывает положительное влияние на структурно-функциональные показатели левого желудочка, выражающееся в меньшем конечном диастолическом объеме и конечном систолическом объеме левого желудочка на 7-е сутки заболевания: 104,0 (89,8; 120,3) мл против 122,5 (108,0; 136,0) мл ($p=0,001$) и 48,0 (40,3; 65,0) мл против 66,5 (54,0; 76,0) мл ($p<0,001$) соответственно, а также в более высоком показателе фракции выброса левого желудочка: $50,9\pm 8,6$ % против $46,7\pm 8,8$ % ($p=0,009$) в группах эпинефрина и контроля соответственно.

4. Интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" вызывает кратковременное повышение систолического артериального давления с $122,2\pm 20,4$ мм рт. ст. до $139,9\pm 18,1$ мм рт. ст., диастолического артериального давления с $77,4\pm 16,6$ мм рт. ст. до $84,7\pm 9,1$ мм рт. ст., и частоты сердечных сокращений с $78,5\pm 14,7$ до $109,0\pm 26,7$ уд/мин, а также увеличение частоты наджелудочковых экстрасистол: 35,6% против 13,3% ($p=0,002$) и желудочковых экстрасистол: 28,9% против 8,9% ($p=0,015$), которые купируются самостоятельно, без необходимости медикаментозной коррекции и без развития жизнеугрожающих осложнений.

5. Интракоронарное введение эпинефрина у пациентов с острым инфарктом миокарда и рефрактерным феноменом "no-reflow" обеспечило появление тенденции к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

в течение 30 дней после начала заболевания (11,1% против 22,2% ($p=0,143$)), без влияния на показатель летальности: по 8,9% в обеих группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся во время ЧКВ рефрактерным феноменом "no-reflow", который диагностируется в случае отсутствия эффекта от применения как минимум одной общепринятой методики его купирования, рекомендуется интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина через направляющий катетер в устье инфаркт-связанной коронарной артерии. Раствор готовится путем разведения 1 мл 0,1% раствора эпинефрина (1 ампула) в 50 мл физиологического раствора (20 мкг/мл). Из полученной смеси, после тщательного размешивания, проводят забор 5 мл, что содержит в себе 100 мкг эпинефрина. Применение данной терапии позволяет достичь значимого улучшения коронарного кровотока, восстановления миокардиальной перфузии и снижения объема микроваскулярной обструкции, что в конечном итоге способствует лучшей сохранности сократительной функции левого желудочка. Методика введения раствора должна сопровождаться мониторингом гемодинамических показателей (САД, ЧСС, ЭКГ). Оценка эффективности терапии проводится через 2 минуты после инъекции путем ангиографической визуализации кровотока по шкале TIMI. При достижении TIMI 3 процедура считается успешной.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ВТК — ветвь тупого края

ДАД — диастолическое артериальное давление

ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИНЛС — индекс массы левого желудочка

ИСКА - инфаркт-связанная коронарная артерия

КАГ — коронарная ангиография

КА — коронарные артерии

КДД ЛЖ — конечно-диастолическое давление левого желудочка

КДО — конечный диастолический объем

КР — коронарный резерв

КСО — конечный систолический объем

ЛЖ — левый желудочек

ЛКА — левая коронарная артерия

МВО — микроваскулярная обструкция

МК — миокардиальный кровоток

МОК — минутный объем кровообращения

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОА — огибающая артерия

ОГК — органы грудной клетки

ОКС — острый коронарный синдром

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОРМК — относительный рост миокардиального кровотока

ПКА — правая коронарная артерия

ПНА — передняя нисходящая артерия

- ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда
- РМК — резерв миокардиального кровотока
- САД — систолическое артериальное давление
- СИ — сердечный индекс
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ТП — трепетание предсердий
- УО — ударный объем
- ТЛТ — тромболитическая терапия
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФВ — фракция выброса
- ФП — фибрилляция предсердий
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭИТ — электроимпульсная терапия
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ЭКС — электрокардиостимуляция
- ЭхоКГ — эхокардиография
- CKD-EPI. — chronic kidney disease epidemiology collaboration
- CRUSADE — can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation
- cTFC — corrected TIMI frame count
- e' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в период систолы
- E — максимальная скорость трансмитрального кровотока в период ранней диастолы
- GRACE — global registry of acute coronary events)
- GRE IR — gradient echo inversion recovery
- GRE-SSFP — gradient echo inversion recovery steady-state free precession.
- MACE — major adverse cardiovascular events.

MBG — myocardial blush grade

NT-pro-BNP — N-terminal pro b-type natriuretic peptide

NYHA — New York heart association

SGLT2 – sodium / glucose cotransporter 2

TIMI — thrombolysis in myocardial infarction

TMN — mean transit time

TMP — TIMI myocardial perfusion

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibanez, B. 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, A. Agewall [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 119–177. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Cohen, M. Therapy for ST-segment elevation myocardial infarction patients who present late or are ineligible for reperfusion therapy / M. Cohen, C. Boiangiu, M. Abidi // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1895–1906. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.087.
3. Ma, M. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI): An observational cohort study / M. Ma, K. Diao, Z. Yang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, No. 30. – Article e11617. – DOI: 10.1097/MD.00000000000011617.
4. Kaul, S. The «no reflow» phenomenon following acute myocardial infarction: Mechanisms and treatment options / S. Kaul // J. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, No. 2. – P. 77–85. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.03.008.
5. Beijnkink, C.W.H. Cardiac MRI to visualize myocardial damage after ST-segment elevation myocardial infarction: A review of its histologic validation / C.W.H. Beijnkink, N.W. van der Hoeven, L.S.F. Konijnen [et al.] // Radiology. – 2021. – Vol. 301, No. 1. – P. 4–18. – DOI: 10.1148/radiol.2021204265.
6. Zia, M.I. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction / M.I. Zia, N.R. Ghugre, K.A. Connelly [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 5, No. 5. – P. 566–572. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973222.
7. Waha, S. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation

myocardial infarction: An individual patient data pooled analysis from seven randomized trials / S. Waha, M.R. Patel, C. Granger [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, No. 47. – P. 3502–3510. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.

8. Kranenburg, M.V. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients / M.V. Kranenburg, M. Magro, H. Thiele [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 7, No. 9. – P. 930–939. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010.

9. Kloner, R.A. The importance of no-reflow/microvascular obstruction in the STEMI patient / R.A. Kloner // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, No. 47. – P. 3511–3513. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx288.

10. Reinstadler, S.J. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction / S.J. Reinstadler, T. Stiermaier, M. Reindl [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 20, No. 2. – P. 138–146. – DOI: 10.1093/ehjci/jey101.

11. Robbers, L.F. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage / L.F. Robbers, E.S. Eerenberg, P.F.A. Teunissen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, No. 30. – P. 2346–2353. – DOI: 10.1093/eurheartj/eh100.

12. Liu, H. Diagnostic accuracy of stress-only myocardial perfusion SPECT improved by deep learning / H. Liu, J. Wu, E.J. Miller [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Aug;48(9):2793-2800. – DOI: 10.1007/s00259-021-05202-9.

13. Vorobeva, D.A. Relationships between indicators of prothrombotic activity and coronary microvascular dysfunction in patients with myocardial infarction with obstructive and non-obstructive coronary artery disease / D.A. Vorobeva, V.V. Ryabov, J.G. Lugacheva [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord* 22, 530 (2022). – DOI.org/10.1186/s12872-022-02985-z.

14. Kapur, NK. Left ventricular end-diastolic pressure in acute myocardial infarction: A loaded target in need of unloading / N.K. Kapur, W.W. O'Neill // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Apr 1;93(5):910-911. – DOI: 10.1002/ccd.28204.

15. Robinson, S. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography / S. Robinson, L. Ring, D. Oxborough [et al.] // *Echo Res Pract* **11**, 16 (2024). – DOI:org/10.1186/s44156-024-00051-2.
16. Рябова, Т.Р. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка / Т.Р. Рябова, А.А. Бощенко, М.В. Балахонова. [и др.] // Томск : Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 2023. – 112 с. – ISBN 978-5-6049962-5-6.
17. Rezkalla, S.H. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory / S.H. Rezkalla, R.V. Stankowski, J. Hanna [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 10, No. 3. – P. 215–223. – DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.059.
18. Hausenloy, D.J. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Trials and tribulations / D.J. Hausenloy, H.E. Botker, T. Engstrom [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, No. 13. – P. 935–941. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw145.
19. Zhao, Y.J. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction / Y.J. Zhao, X.H. Fu, X.X. Ma [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2013. – Vol. 6, No. 2. – P. 479–484. – DOI: 10.3892/etm.2013.1139.
20. Navarese, E.P. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study / E.P. Navarese, L. Frediani, D.E. Kandzari [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2020. – P. 1–10. – DOI: 10.1002/ccd.29113.
21. Aksu, T. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study / T. Aksu, T.E. Guler, A. Colak [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2015. – Vol. 15(10). – DOI: 10.1186/s12872-015-0004-6.

22. Skelding, K.A. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine / K.A. Skelding, J.A. Goldstein, L. Mehta [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2002. – Vol. 57(3). – P. 305–309. – DOI: 10.1002/ccd.10202.

23. Darwish, A. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: A single-center retrospective cohort study / A. Darwish, A.F. Frere, M. Abdelsamie [et al.] // *Ann. Saudi Med.* – 2022. – Vol. 42, No. 2. – P. 75–82. – DOI: 10.5144/0256-4947.2022.75.

24. Vyshlov, E.V. Intracoronary administration of epinephrine in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction / E.V. Vyshlov, S.V. Dil, A.E. Baev [et al.] // *Kardiologiya.* – 2024. – Vol. 64. – P. 34–42. – DOI: 10.18087/cardio.2024.6.n2493.

25. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [Электронный ресурс]. — 2020. — URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. (дата обращения: 11.08.2024). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей.

26. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития / Р.Г. Оганов, Н.Ф. Герасименко, Н.В. Погосова, И.Е. Колтунов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2011. – №3. – С. 5-7. – DOI: 10.15829/1728-8800-2011-3-5-7.

27. Dalen, J.E. The Epidemic of the 20th Century: Coronary Heart Disease / J.E. Dalen, J.S. Alpert, R. J. Goldberg // *Am J Med.* – 2014. – Vol. 127(9). – P. 807-812. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.04.015.

28. Эрлих, А.Д. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // *Кардиология.* – 2016. – №56 (4). – С.16-24. – DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.

29. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение [Электронный ресурс]. — URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. (дата обращения: 11.08.2024). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей.

30. Округин, С.А. ПРОГРАММА ВОЗ «РЕГИСТР ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА»: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ КАТАСТРОФ / С.А. Округин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):76-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83.

31. Национальные проекты: целевые показатели и основные результаты [Электронный ресурс]. — 2019. — URL: <http://static.government.ru/media/files/p7nn2CS0pVhvQ98OOwAt2dzCIAietQih.pdf>. (дата обращения: 11.08.2024). Режим доступа: свободный.

32. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации и что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. — 2016. — №8. — С. 7-13. — DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

33. Tanai, E. Pathophysiology of Heart Failure / E. Tanai, S. Frantz // Comprehensive Physiology. — 2016. — P. 187–214. — DOI: 10.1002/cphy.c150032.

34. Гарганеева, А.А. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) / А.А. Гарганеева, В.А. Бауэр, К.Н. Борель // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2014. — №29(3). — С. 8-12. — DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.

35. Minicucci, M.F. Heart Failure After Myocardial Infarction: Clinical Implications and Treatment / M.F. Minicucci, P.S. Azevedo, B.F. Polegato [et al.] // Clinical Cardiol. — 2011. — Vol. 34(7). — P. 410–414. — DOI: 10.1002/clc.20927.

36. Ponikowski, P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности 2016 / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // Российский кардиологический журнал. — 2017. — №1 (141). — С. 70–81. — DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.

37. Национальные проекты: целевые показатели и основные результаты [Электронный ресурс]. — 2019. — URL:

<http://static.government.ru/media/files/p7nn2CS0pVhvQ98OOwAt2dzCIAietQih.pdf>.

(дата обращения: 11.08.2024). Режим доступа: свободный.

38. Schwartz, B.G. Coronary no reflow / B.G. Schwartz // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2012. – Vol. 52, no. 4. – P. 873–882. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.009.

39. Ndrepepa, G. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction / G. Ndrepepa, K. Tiroch, D. Keta [et al.] // *Circulation Cardiovascular Interventions*. – 2010. – Vol. 3(1). – P. 27–32. – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.882456.

40. Armellina, E. Cardiovascular magnetic resonance by non-contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction / E. Armellina, S.K. Piechnik, V.M. Ferreira [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1-15. – DOI: 10.1186/1532-429X-14-15.

41. Ganame, J. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction / J. Ganame, G. Messalli, S. Dymarkowski [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1440-1449. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehp093.

42. Galea, N. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction / N. Galea, G.M. Dacquino, R.M. Ammendola [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29. – P. 2369–2377. – DOI: 10.1007/s00330-018-5771-7.

43. Durante, A. Identification of High-Risk Patients after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Comparison between Angiographic and Magnetic Resonance Parameters / A. Durante, A. Laricchia, G. Benedetti [et al.] // *Circulation Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 10(6). – e005841. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005841.

44. Bouleti, C. The no-reflow phenomenon: State of the art / C. Bouleti, N. Mewton, S. Germain // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2015. – Vol. 108. – P. 661–674. – DOI: 10.1016/j.acvd.2015.09.006.

45. Rezkalla, H.S. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy / H.S. Rezkalla, K.C. Dharmashankar, I.B. Abdalrahman, R.A. Kloner // *J Interv Cardiol*, 23 (2010), pp. 429-436. – DOI: 10.1111/j.1540-8183.2010.00561.x.
46. 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(6). – P. 1496-1508. – DOI: 10.1172/JCI107898.
47. Sezer, M. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective / M. Sezer, N. Royen, B. Umman [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – e009949. – DOI: 10.1161/JAHA.118.009949.
48. Betgem, R.P. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction / R.P. Betgem, G.A. de Waard, R. Nijveldt [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12(3). – P. 156–167. – DOI: 10.1038/nrcardio.2014.188.
49. Ito, H. No-reflow Phenomenon in Patients with Acute Myocardial Infarction: Its Pathophysiology and Clinical Implications / H. Ito // *Acta Medica*. – 2009. – Vol. 63(4). – P. 164-168. – DOI: 10.18926/AMO/31817.
50. Karimianpour, A. Advances in Coronary No-Reflow Phenomenon - a Contemporary Review / A. Karimianpour, A. Maran // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2018. – Vol. 20(9). – P. 44. – DOI: 10.1007/s11883-018-0747-5.
51. Arheden, H. Intramyocardial Hemorrhage in Acute Myocardial Infarction. Prognostic Biomarker and Treatment Target? / H. Arheden // *Circulation. Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – P. 1-2. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004418.
52. Мирончик, В.В. Феномен коронарного невосстановления кровотока (no-reflow) / В.В. Мирончик // *Лечебное дело*. – 2015. – Т. 1 (41). – С. 56-64.
53. Galasso, G. No-Reflow Phenomenon: Pathophysiology, Diagnosis, Prevention, and Treatment. A Review of the Current Literature and Future Perspectives

/ G. Galasso, S. Schiekofer, C. D'Anna [et al.] // *Angiology*. – 2013. – P. 1-10. – DOI: 10.1177/0003319712474330.

54. Wu, K.C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction / K.C. Wu // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2012. – Vol. 14(68). – P. 1-12. – DOI: 10.1186/1532-429X-14-68.

55. Hombach, V. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010 / V. Hombach, N. Merkle, P. Bernhard, V. Rasche, W. Rottbauer // *Cardiol J*. – 2010. – Vol. 17(6). – P. 549-557. – DOI: 10.5603/CJ.2010.0006.

56. Hamirani, Y.S. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.S. Hamirani, A. Wong, C.M. Kramer, M. Salerno // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2014. – Vol. 7(9). – P. 940-952. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012.

57. Vogt, A. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies / A. Vogt, R. von Essen, U. Tebbe [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1993. – Vol. 21(6). – P. 1391–1395.

58. Giugliano, R.P. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion / R.P. Giugliano, M.S. Sabatine, C.M. Gibson [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2004. – Vol. 93. – P. 1362-1367. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.066.

59. Shroder, R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction / R. Shroder // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. e506-e510. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000142239.84715.A5.

60. Wong, D.T. Intracoronary ECG during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction predicts microvascular obstruction and infarct size / D.T. Wong, M.C. Leung, R. Das [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 165(1). – P. 61-66. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.068.

61. Kandler, D. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging / D. Kandler, C. Lücke, M. Grothoff [et al.] // *European Radiology*. – 2014. – Vol. 24(12). – P. 3277-3288. – DOI: 10.1007/s00330-014-3374-5.
62. Kidambi, A. The effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on contractile recovery in reperfused myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance / A. Kidambi, A.N. Mather, M. Motwani [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2013. – Vol. 15(58). – P. 1-9. – DOI: 10.1186/1532-429X-15-58.
63. Lockie, T. The use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes / T. Lockie, E. Nagel, S. Redwood, S. Plein // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119(12). – P. 1671-1681. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793471.
64. Mejía-Rentería, H. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries / H. Mejía-Rentería, L. Wang, D. Chipayo-Gonzales [et al.] // *EuroIntervention*. 2023 Apr 3;18(16). – DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00579.
65. Коков, А.Н. МРТ сердца в оценке постинфарктных изменений и ее роль в определении тактики реваскуляризации миокарда / А.Н. Коков, В.Л. Масленко, С.Е. Семенов, О.Л. Барбараш // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2014. – № 3. – С. 97-102.
66. Усов, В.Ю. Возможности контрастированной МРТ миокарда в топическом прогнозировании риска желудочковых аритмий у пациентов после острого трансмурального инфаркта / В.Ю. Усов, В.Е. Бабокин, А.А. Богунецкий [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2014. – №2. – С. 96–102.
67. Mor-Avi, V. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24, No. 3. – P. 277–313. – DOI: 10.1016/j.echo.2011.01.015.

68. Lang, R.M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 16, No. 3. – P. 233–271. – DOI: 10.1093/ehjci/jev014.

69. Усов, В.Ю. МРТ с парамагнитным усилением в структурно-временной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте и догоспитальной тромболитической терапии / В.Ю. Усов, Е.В. Вышков, О.В. Мочула [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2018. – №2. – С. 56–69.

70. Berry, C. Magnetic resonance imaging delineates the ischemic area at risk and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction / C. Berry, P. Kellman, C. Mancini [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2010. – Vol. 3. – P. 527–535. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.900761.

71. Kali, A. Detection of acute reperfusion myocardial hemorrhage with cardiac MR imaging: T2 versus T2 / A. Kali, R.L. Tang, A. Kumar [et al.] // *Radiology*. – 2013. – Vol. 269. – P. 387–395. – DOI: 10.1148/radiol.13122707.

72. Matsumoto, H. Peri-infarct zone on early contrast-enhanced CMR imaging in patients with acute myocardial infarction / H. Matsumoto, T. Matsuda, K. Miyamoto [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2011. – Vol. 4. – P. 610–618. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.017.

73. Национальные проекты: целевые показатели и основные результаты [Электронный ресурс]. — 2019. — URL: <http://static.government.ru/media/files/p7nn2CS0pVhvQ98OOwAt2dzCIAietQih.pdf>. (дата обращения: 11.08.2024). Режим доступа: свободный.

74. Shellock, F.G. Reference Manual for Magnetic Resonance Safety, Implants, and Devices: 2019 Edition / F.G. Shellock. – Los Angeles, CA: Biomedical Research Publishing Group, 2019.

75. Gerber, T.C. Clinical safety of magnetic resonance imaging early after coronary artery stent placement / T.C. Gerber, K. M. Fasseas, J.F. Lennon [et al.] // *J.*

Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1295–1298. – DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00994-1.

76. Стукалова, О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием – новый метод диагностики заболеваний сердца / О.В. Стукалова // Russian electronic journal of radiology. – 2013. – Vol. 3, No. 1. – С. 7–18.

77. Bulluck, H. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions / H. Bulluck, R. Dharmakumar, A.E. Arai [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137. – P. 1949–1964. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693.

78. Ibanez, B. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel / B. Ibanez, A.H. Aletras, A.E. Arai [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74, No. 2. – P. 238–256. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.024.

79. Versteyslen, M.O. Performance of angiographic, electrocardiographic and MRI methods to assess the area at risk in acute myocardial infarction / M.O. Versteyslen, S.C. Bekkers, M.W. Smulders [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98, No. 2. – P. 109–115. – DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300411.

80. Engblom, H. Sample Size in Clinical Cardioprotection Trials Using Myocardial Salvage Index, Infarct Size, or Biochemical Markers as Endpoint / H. Engblom, E. Heiberg, D. Erlinge [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5. – e002708. – DOI: 10.1161/JAHA.115.002708.

81. Kendziora, B. Prognostic value of the myocardial salvage index measured by T2-weighted and T1-weighted late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging after ST-segment elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-regression analysis / B. Kendziora, M. Dewey // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, No. 2. – e0228736. – DOI: 10.1371/journal.pone.0228736.

82. Marra, M.P. MRI in acute myocardial infarction / M.P. Marra, J.A.C. Lima, S. Iliceto // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 284–293. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehq359.

83. Fernández-Jiménez, R. Myocardial edema after ischemia/reperfusion is not stable and follows a bimodal pattern: Imaging and histological tissue characterization / R. Fernández-Jiménez, J. Sánchez-González, J. Agüero [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, No. 4. – P. 315–323. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.032.

84. Amano, Y. T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging of edema in myocardial diseases / Y. Amano, M. Tachi, H. Tani [et al.] // The Scientific World Journal. – 2012. – P. 1–7. – DOI: 10.1100/2012/820491.

85. Masci, P. Relationship between CMR-derived parameters of ischemia/reperfusion injury and the timing of CMR after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction / P. Masci, A.G. Pavon, O. Muller [et al.] // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2018. – Vol. 20, No. 50. – P. 2–10. – DOI: 10.1186/s12968-018-0476-5.

86. Springeling, T. Cardiovascular MRI in acute myocardial infarction / T. Springeling, A. Rossi, A. Moelker [et al.] // Interv. Cardiol. – 2010. – Vol. 2, No. 3. – P. 327–339. – DOI: 10.15420/icr.2010.2.3.327.

87. Carrick, D. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction: Relation to microvascular obstruction and prognostic significance / D. Carrick, C. Haig, N. Ahmed [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol. 9. – e004148. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004148.

88. Larose, E. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: Traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance / E. Larose, J. Rodés-Cabau, P. Pibarot [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, No. 22. – P. 2459–2469. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.060.

89. Aidi, H.E. Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: A systematic review of prognostic studies / H.E. Aidi, A. Adams, K.G.M. Moons [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, No. 11. – P. 1031–1045. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.042.

90. 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. – P. 1915–1920. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60833-8.
91. Burzotta, F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: An individual patient-data pooled analysis of 11 trials / F. Burzotta, M. De Vita, Y.L. Gu [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2193–2203. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehp348.
92. Frobert, O. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction / O. Frobert, B. Lagerqvist, G.K. Olivecrona [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1587–1597. – DOI: 10.1056/NEJMoa1308789.
93. Bin, B. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improved outcome in patients with STEMI and a large thrombus burden / B. Bin, F. Zhang, X. Song [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2021. – Vol. 49, No. 5. – Article 3000605211012611. – DOI: 10.1177/03000605211012611.
94. Jolly, J.S. Thrombus aspiration in patients with high thrombus burden in the TOTAL trial / J.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Lavi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, No. 14. – P. 1589–1596. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.047.
95. Hibi, K. Long-term clinical outcomes after filter protection during percutaneous coronary intervention in patients with attenuated plaque: 1-year follow-up of the VAMPIRE 3 (Vacuum Aspiration Thrombus Removal 3) trial / K. Hibi, K. Kozuma, N. Maejima [et al.] // *Circ. J.* – 2020. – Vol. 85, No. 1. – P. 44–49. – DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0449.
96. 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.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2022. – Vol. 11, No. 10. – P. 742–748. – DOI: 10.1093/ehjacc/zuac098.

97. 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 [et al.] // Кардиология. – 2019. – Vol. 59, No. 2. – P. 5–9. – DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10224.

98. 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.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, No. 3. – Article e004838. – DOI: 10.1161/JAHA.116.004838.

99. 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.] // Can. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 34, No. 12. – P. 1573–1580. – DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.480.

100. Kaddoura, R. Intracoronary pharmacological therapy versus aspiration thrombectomy in STEMI (IPAT-STEMI): A systematic review and meta-analysis of randomized trials / R. Kaddoura, M.I. Mohamed Ibrahim, D. Al-Badriyeh [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, No. 5. – Article e0263270. – DOI: 10.1371/journal.pone.0263270.

101. Вышлов, Е.В. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: Влияние на клинические исходы и феномен no-reflow / Е.В. Вышлов, Д.С. Севастьянова, А.Л. Крылов [et al.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Vol. 14, No. 1. – P. 17–22. – DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-17-22.

102. Vanhaverbeke, M. Prevention of cardiogenic shock after acute myocardial infarction / M. Vanhaverbeke, K. Bogaerts, P.R. Sinnaeve [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. 137–139. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036536.

103. Mewton, N. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients / N. Mewton, H. Thibault, F. Roubille [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2013. – Vol. 108. – Article 383. – DOI: 10.1007/s00395-013-0383-8.

104. Mukherjee, P. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial

infarction: A single-center cross-sectional study / P. Mukherjee, M. Jain // *Ann. Card. Anaesth.* – 2019. – Vol. 22, No. 4. – P. 347–352. – DOI: 10.4103/aca.ACA_126_18.

105. Engstrøm, T. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized clinical trial / T. Engstrøm, H. Kelbæk, S. Helqvist [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2, No. 5. – P. 490–497. – DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0022.

106. 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 Cardiovasc. Disord.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – Article 30. – DOI: 10.1186/s12872-022-02477-0.

107. Erlinge, D. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction: The CHILL-MI trial: A randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction / D. Erlinge, M. Götberg, I. Lang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No. 18. – P. 1857–1865. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.027.

108. Nichol, G. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / G. Nichol, W. Strickland, D. Shavelle [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8, No. 3. – Article e001965. – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001965.

109. Keeble, T.R. Effect of intravascular cooling on microvascular obstruction (MVO) in conscious patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI: Results from the COOL AMI EU pilot study / T.R. Keeble, G.V. Karamasis, M. Noc, [et al.] // *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(9):799-804. – DOI: 10.1016/j.carrev.2018.09.014.

110. Farissi, M.E.I. Selective intracoronary hypothermia in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the EURO-ICE Trial / M.E.I.

Farissi, D.C.J. Keulards, M. van't Veer [et al.] // *EuroIntervention*. – DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00471 (2019).

111. David, S.W. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study / S.W. David, Z.A. Khan, N.C. Patel [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Apr 1;93(5):882-890. – DOI: 10.1002/ccd.27905.

112. Sadeghian, M. Administration of intracoronary adenosine before stenting for the prevention of no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction / M. Sadeghian, S.H. Mousavi, Z. Aamaræe, A. Shafiee // *Scand Cardiovasc J*. 2022 Dec;56(1):23-27. – DOI: 10.1080/14017431.2022.2035807.

113. 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 // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 18;2015(5). – DOI: 10.1002/14651858.CD009503.pub3.

114. Niu, X. Effect of intracoronary agents on the no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: A network meta-analysis / X. Niu, J. Zhang, M. Bai [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:3. – DOI: 10.1186/s12872-017-0722-z.

115. Nazir, S.A. The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by LOcal adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: A randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention / S.A. Nazir, J.N. Khan, I.Z. Mahmoud [et al.] // *Efficacy Mech Eval*. 2016;3(9). – DOI: 10.3310/eme03090.

116. Hosseini, S.H. Preprocedural colchicine in patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial (PodCAST-PCI) / S.H. Hosseini, A.H. Talasaz, M. Alidoosti [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022 Oct 1;80(4):592-599. – DOI: 10.1097/FJC.0000000000001317.

117. Yang, L. Effect of intracoronary nitroprusside injection on flow recovery during primary PCI in acute STEMI patients / L. Yang, L. Mu, L. Sun [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* 2017;65:111-118. – DOI: 10.23736/S0026-4725.16.04126-8.

118. 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.] // *J Interv Cardiol.* 2014 Aug;27(4):356-364. – DOI: 10.1111/joic.12133. Epub 2014 Jul 8.

119. Huang, D. REstoration of COronary flow in patients with no-reflow after primary coronary interVENTion of acute myocaRdial infarction (RECOVER) / D. Huang, J. Qian, L. Ge [et al.] // *Am Heart J.* 2012;164:394-401. – DOI: 10.1016/j.ahj.2012.06.015.

120. Qian, G. Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CHANGE Trial / G. Qian, Y. Zhang, W. Dong [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 20;11(18). – DOI: 10.1161/JAHA.122.026232.

121. Gupta, H. Assessment of the efficacy and safety of early intracoronary nicorandil administration in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / H. Gupta, S. Parihar, V.D. Tripathi // *Cureus.* 2022 May 26;14(5). – DOI: 10.7759/cureus.25349.

122. Geng, N. Clinical outcomes of nicorandil administration in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / N. Geng, L. Ren, L. Xu [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Oct 10;21(1):488. – DOI: 10.1186/s12872-021-02301-1.

123. Zhou, J. Effect of nicorandil treatment adjunctive to percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis / J. Zhou, J. Xu, A. Cheng [et al.] // *J Int Med Res.* 2020 Nov;48(11):300060520967856. – DOI: 10.1177/0300060520967856.

124. Sinha, S.K. Perforated balloon technique mediated intracoronary delivery of nicorandil to treat coronary no-reflow phenomenon: A novel pharmacological

solution to precarious situation / S.K. Sinha, P. Kumar, A.K. Sharma [et al.] // *Am J Cardiovasc Dis.* 2021 Oct 25;11(5):544-554.

125. Maslov, L.N. Reperfusion cardiac injury: Receptors and the signaling mechanisms / L.N. Maslov, S.V. Popov, A.V. Mukhomedzyanov [et al.] // *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(5):63-79. – DOI: 10.2174/1573403X18666220413121730.

126. Fu, Q. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction / Q. Fu, W. Lu, Y.J. Huang [et al.] // *Cell Biochem Biophys.* 2013;67(3):911-914. – DOI: 10.1007/s12013-013-9581-0.

127. 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;2015:382086. – DOI: 10.1155/2015/382086.

128. Stone, G.W. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: The INFUSE-AMI randomized trial / G.W. Stone, A. Maehara, B. Witzenbichler [et al.] // *JAMA.* 2012 May 2;307(17):1817-1826. – DOI: 10.1001/jama.2012.421.

129. Hamza, M. Intracoronary eptifibatide with vasodilators to prevent no-reflow in diabetic STEMI with high thrombus burden: A randomized trial / M. Hamza, I.Y. Elgendy // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Sep;75(9):727-733. – DOI: 10.1016/j.rec.2021.10.012.

130. 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.] // *Cardiovasc J Afr.* 2019 Jan/Feb 23;30(1):45-51. – DOI: 10.5830/CVJA-2018-063.

131. Qin, T. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of intracoronary administration of tirofiban for no-reflow phenomenon / T. Qin, L. Xie, M.H. Chen // *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Sep 10;13:68. – DOI: 10.1186/1471-2261-13-68.

132. Rgeeb, A.N. Effect of intravenous abciximab on coronary flow improvement after re-vascularization in primary coronary intervention and short term impact / A.N. Rgeeb, H.A. Alsalkh, A.K. Radhi, K. Amber // *Med Arch*. 2020 Aug;74(4):265-269. – DOI: 10.5455/medarh.2020.74.265-269.

133. Kikuchi, Y. Usefulness of intracoronary administration of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related refractory myocardial ischemia / Y. Kikuchi, J. Takahashi, K. Hao [et al.] // *Int J Cardiol*. 2019 Dec 15;297:8-13. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.057

134. Brunton, L. Adrenergic agonists and antagonists / Westfall TCWD. In: Brunton L, ed. *Goodman and Gilman's Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2018:191-225.

135. Khan, K.A. Comparison of intracoronary epinephrine and adenosine for no-reflow in normotensive patients with acute coronary syndrome (COAR Trial) / K.A. Khan, N. Qamar, T. Saghir [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*. 2022 Feb;15(2). – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408.

136. Dil, S.V. Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction / S.V. Dil, E.V. Vyshlov, V.V. Ryabov // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022 Jan;21(1):2936. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2936.

137. Ryabov, V. Efficiency and Safety of Intracoronary Epinephrine Administration in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction With Refractory Coronary No-Reflow / V. Ryabov, S. Dil, E. Vyshlov [et al.] // *Am J Cardiol*. 2024 Sep 1;226:118-127 – DOI: 10.1016/j.amjcard.2024.07.011.

138. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40(3). – P. 237–269. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.

139. Heiberg, E. Design and validation of Segment—freely available software for cardiovascular image analysis / E. Heiberg, J. Sjögren, M. Ugander [et al.] // *BMC Med. Imaging*. – 2010. – Vol. 10(1). – P. 1. – DOI: 10.1186/1471-2342-10-1.

140. Traverse, J.H. Is the measurement of left ventricular ejection fraction the proper end point for cell therapy trials? An analysis of the effect of bone marrow mononuclear stem cell administration on left ventricular ejection fraction after ST-segment elevation myocardial infarction when evaluated by cardiac magnetic resonance imaging / J.H. Traverse, T.D. Henry, L.A. Moye' // *Am Heart J.* – 2011. – Vol. 162(4). – P. 671-677. – DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.012.

141. Gottdiener, J.S. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials / J.S. Gottdiener, J. Bednarz, R. Devereux [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1086-119. – DOI: 10.1016/j.echo.2004.07.013.

142. 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(8S). – С. 15-23. – DOI: 10.18087/cardio.2668.

143. Bahit, M.C. Post-Myocardial Infarction Heart Failure / M.C. Bahit, A. Kochar, C.B. Granger // *JACC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 6(3). – P. 179-186. – DOI: 10.1016/j.jchf.2017.09.015.

144. Menees, D.S. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI / D.S. Menees, E.D. Peterson, Y. Wang [et al.] // *N Engl J Med.* 2013 Sep 5;369(10):901-909. – DOI: 10.1056/NEJMoa1208200.

145. Abu Arab, T. Efficacy and safety of local intracoronary drug delivery in treatment of no-reflow phenomenon: A pilot study / T. Abu Arab, R. Rafik, A.E.I. Etriby // *J Interv Cardiol.* 2016 Oct;29(5):496-504. – DOI: 10.1111/joic.12318.

146. Barauskas, M. The impact of clinical and angiographic factors on percutaneous coronary angioplasty outcomes in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / M. Barauskas, R. Unikas, E. Tamulenaite, R. Unikaite // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016;1:150-157. – DOI: 10.5114/amsad.2016.64935.

147. Kim, D.W. Impact of postprocedural TIMI flow on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: Five year follow-up results in the

Corea-AMI registry / D.W. Kim, S.H. Her, M.W. Park [et al.] // Int Heart J. 2017;58(5):674-685. – DOI: 10.1536/ihj.16-448.

148. Kato, T. Incidence and clinical impact of thrombus after stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an optical coherence tomography study / T. Kato, T. Yokota, K. Kitayama [et al.] // Hirosaki Medical Journal. 2020;70(2-4):139-147. – DOI: 10.32216/hirosakiigaku.70.2-4_139.

149. Roule, V. Residual atherothrombotic burden after primary percutaneous coronary intervention and myocardial reperfusion—An optical frequency domain imaging study / V. Roule, L. Schwob, A. Lemaitre [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(1):91-97. – DOI: 10.1002/ccd.28429.