

## Спонтанный тромболизис у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

А. И. Калинин\*, И. Л. Уразовская, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Несмотря на появление реперфузионной терапии (тромболизиса и экстренной ангиопластики), летальность от острого инфаркта миокарда в настоящее время остается высокой, составляя в развитых странах около 5–7%. В 17–32% случаев при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST наблюдается спонтанное открытие инфарктсвязанной артерии, что значительно улучшает прогноз и снижает летальность в данной группе пациентов. В настоящей статье рассмотрены патогенез, способы диагностики, предрасполагающие факторы и дальнейшая тактика ведения больных со спонтанным восстановлением кровотока в инфарктсвязанной артерии.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, спонтанный тромболизис, эндотелиальная дисфункция.

Although reperfusion therapy (thrombolysis and acute angioplasty) have appeared, mortality from acute myocardial infarction is high at the present day. It is about 5–7% in developed countries. Spontaneous opening of the infarct-related artery is seen in 17–32% of cases in acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Thus, it significantly improves the prognosis and decreases mortality in this group of patients. Pathogenesis, methods of diagnostics, contributory causes and further patient surveillance with spontaneous blood flow recovery in the infarct-related artery are studied in this abstract.

*Key words:* myocardial infarction, spontaneous thrombolysis, endothelial dysfunction.

Несмотря на появление реперфузионной терапии (тромболизиса и экстренной ангиопластики), летальность от острого инфаркта миокарда в настоящее время остается высокой, составляя в развитых странах около 5–7% [1, 6].

Патогенез острого инфаркта миокарда связан с двумя основными процессами: атеросклерозом и тромбозом [17, 24, 25]. Атеросклеротическая бляшка, как правило, растет постепенно, закрывая просвет коронарной артерии. Постепенный рост способствует развитию сети коллатералей, которые могут помочь предотвратить возникновение острого инфаркта миокарда даже в случае полной окклюзии пораженной артерии, кровоснабжающей миокард [27]. Атеросклеротическую бляшку снаружи покрывает эндотелий — однослойный пласт клеток мезенхимального происхождения, формирующий активный барьер между кровью и подлежащими тканями и

регулирующий сосудистый гомеостаз [2, 23]. К здоровому эндотелию не могут прикрепляться тромбоциты, поскольку он представляет собой неадгезивную поверхность [23]. Если у пациента отсутствует патология гемостаза, на поверхности неактивированного эндотелия тромбоз, как правило, не возникает, даже в случае выраженного сужения просвета артерии атеросклеротической бляшкой [5].

Основной причиной развития тромбоза в коронарном сосуде является разрыв капсулы атеросклеротической бляшки [15, 22, 38]. Разрыв капсулы происходит, как правило, в результате гибели гладкомышечных клеток и истончения покрышки атеросклеротической бляшки. Крупное ядро таких бляшек за счет давления вызывает разрывы боковых частей фиброзной капсулы. Механизм тромбообразования запускается при контакте высокотромбогенного содержимого ядра атеросклеротичес-

\* E-mail: kalinskaya.anna@gmail.com

кой бляшки с кровью [28]. В ядре атеросклеротической бляшки содержится тканевой фактор, вырабатываемый макрофагами, который является пусковым фактором каскада свертывания. Также при повреждении эндотелиальной выстилки обнажается субэндотелий. Контакт с субэндотелием, с поврежденными эндотелиальными клетками, а также с любой другой чужеродной поверхностью активирует свертывающую систему крови, при этом стимулируется как тромбоцитарный, так и плазменный гемостаз [35].

В зависимости от степени активации свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем формируется полная или частичная окклюзия коронарной артерии [32]. В случае полной окклюзии коронарной артерии тромбом развивается трансмуральная ишемия миокарда, а на ЭКГ регистрируется подъем сегмента *ST*.

В 17–32% случаев при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* наблюдается спонтанное открытие инфарктсвязанной артерии [18, 20, 29, 32]. В 1983 г. М. De Wood и соавт. выявили, что у 13% пациентов по данным коронарографии (проведенной через 4 ч от момента появления ангинозных болей) сохранен кровоток по инфарктсвязанной артерии и у 35% — через 12–24 ч от начала болевого приступа [12]. Результаты самого крупного анализа, посвященного данной проблеме, были опубликованы в 2001 г. G. W. Stone и соавт.: по данным четырех больших рандомизированных исследований, частота спонтанного восстановления кровотока составляла 15,7 (кровоток ТИМІ 3) и 12,6% (кровоток ТИМІ 2) от 2500 пациентов [31]. Среднее время от момента возникновения ангинозных болей до проведения коронарографии составило около 4,5 ч.

Процесс спонтанного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии обусловлен в первую очередь активацией фибринолитической системы, направленной на растворение тромба. Ключевую

роль в регуляции этой системы играет эндотелий. Противосвертывающая активность является одной из его основных функций и осуществляется за счет воздействия на каскад свертывания, активацию тромбоцитов и непосредственного влияния на уже сформированный тромб. Эндотелиальные клетки одновременно продуцируют как активаторы, так и ингибиторы фибринолиза. Активаторами являются тканевой активатор плазминогена (ТАП) и урокиназа. Основными ингибиторами фибринолиза являются ингибиторы тканевого активатора плазминогена-1 и 2 (ИТАП), а также прямой ингибитор плазмина- $\alpha_2$ -антиплазмин. Кроме того, под действием тромбина в эндотелии выделяется тромбининдуцированный ингибитор фибринолиза. Он разрушает места связывания ТАП с плазминогеном [35].

ТАП вырабатывается эндотелиальными клетками и имеет низкую активность до тех пор, пока он не связан с фибрином. Высвобождающийся в кровоток ТАП быстро инактивируется ИТАП [8, 35]. Нормально функционирующие клетки эндотелия имеют запас ТАП в специальных везикулах и могут производить его быстрый выброс, что приводит к локальному повышению концентрации ТАП в тромбах и его более эффективному лизису [13].

В настоящее время «золотым стандартом» в неинвазивной оценке функционального состояния эндотелия является тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии [10]. Данный метод основан на регистрации с помощью ультразвукового исследования степени дилатации плечевой артерии в ответ на выброс эндотелиальными клетками оксида азота (NO) после 5-минутного периода компрессии плечевой артерии.

В 2009 г. нами впервые было показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* со спонтанным восстановлением кровотока в инфарктсвязанной артерии на 1–3-и сутки

острого инфаркта миокарда эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии достоверно выше, чем у пациентов с сохраняющейся при проведении коронарографии окклюзией инфарктсвязанной артерии ( $13,2 \pm 7,5$  и  $6,9 \pm 4,8\%$  соответственно;  $p=0,000016$ ). При этом в группе пациентов со спонтанным восстановлением кровотока в инфарктсвязанной артерии показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии достоверно не отличались от показателей у добровольцев в контрольной группе ( $13,91 \pm 5,6$  и  $13,2 \pm 7,5\%$  соответственно;  $p=0,39$ ), в то время как у пациентов с сохраняющейся окклюзией результаты теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии на 1–3-и сутки острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* были достоверно ниже в сравнении с группой контроля ( $6,9 \pm 4,8$  и  $13,91 \pm 5,6\%$  соответственно;  $p < 0,00001$ ). К 7–14-м суткам острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* у пациентов с окклюзией инфарктсвязанной артерии функция эндотелия по данным теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии достоверно улучшалась ( $6,9 \pm 4,8$  и  $10,8 \pm 5,1\%$  соответственно;  $p < 0,000052$ ), при этом у пациентов со спонтанным восстановлением кровотока результаты теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в динамике не менялись [36]. Также нами было выявлено, что у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, принимавших до развития острого инфаркта миокарда амбулаторно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, исходная эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии выше, чем у больных, не получавших эти препараты ( $11,89 \pm 5,1$  и  $8,96 \pm 6,9$  соответственно;  $p=0,03$ ). У пациентов, получавших в стационаре высокие дозы статинов, отмечается лучшая динамика эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии по сравнению с пациентами, получавшими меньшие дозы этих препаратов (20 мг про-

тив 40–80 мг,  $7,0 \pm 5,1\%$  и  $11,2 \pm 5,2\%$  соответственно;  $p=0,001$ ).

Как может быть связана эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии и спонтанный тромболизис? Еще в 1998 г. D. E. Newby и соавт. выявили, что введение L-N-monomethylarginine (L-NMMA) – ингибитора NO-синтазы достоверно снижает опосредованный через субстанцию P выброс ТАП, что может свидетельствовать о непосредственной взаимосвязи выброса NO и выделения эндотелиальных клетками тканевого активатора плазминогена [26]. Также имеются экспериментальные данные, указывающие на то, что способность клеток эндотелия выделять ТАП коррелирует с его способностью к выработке NO (Lofstrom P., 2000; Robinson S., 2008). Это позволяет объяснить полученные нами данные о взаимосвязи эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и спонтанного тромболизиса.

Существуют данные, что в патогенезе спонтанного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии играют роль эпизоды предшествующей ишемии миокарда, так называемое прекодиционирование. Происходит это путем увеличения количества эндогенного аденозина и, как следствие, ингибирования агрегации тромбоцитов [19]. В связи с этим можно предположить, что у пациентов с предшествующей острому инфаркту миокарда стенокардией напряжения чаще возникает спонтанное восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии.

Для диагностики спонтанного тромболизиса можно использовать данные ЭКГ (снижение сегмента *ST* на 70% и более) [33]. N. J. Verouden и соавт., проведя исследование с участием 1253 пациентов, выяснили, что у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* при снижении сегмента *ST* на ЭКГ более чем на 70% по сравнению с исходной кровотоком ТИМІ 3 по инфарктсвязанной артерии наблюдался в половине случаев. При сохраняющейся же элевации сегмента *ST* по данным ЭКГ

кровоток ТИМІ 0–1 в инфарктсвязанной артерии наблюдался в 96% случаев [37].

В настоящее время традиционными стандартными критериями спонтанного тромболизиса является наличие кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии по данным коронарографии [30]. В 2008 г. К. R. Vainey и соавт. сравнили две эти методики, проанализировав результаты исследования ASSENT 4. Оказалось, что частота спонтанного тромболизиса по данным обоих методов практически не различалась (14,9 против 14,7%). Однако прогностическая ценность ЭКГ-критериев (по конечным точкам: смертность, повторные инфаркты миокарда) оказалась достоверно выше, чем данных коронарографии [4]. Одним из возможных объяснений полученных результатов может быть тот факт, что изменение сегмента *ST* на ЭКГ отражает не только восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии, но и состояние микроциркуляции на клеточном уровне (сохраняющаяся элевация сегмента *ST* на ЭКГ может указывать на наличие феномена *no-reflow*) [11].

В современной литературе имеется большое количество данных, указывающих на улучшение прогноза и снижение летальности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, у которых имеются признаки спонтанного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии [14, 18, 20, 29, 31]. Спонтанный тромболизис является независимым предиктором эффективности ангиопластики [6], а также уменьшения зоны поражения миокарда [7].

T. Christian и соавт. одними из первых показали, что у пациентов со спонтанным открытием инфарктсвязанной артерии в течение первых 18 ч от момента развития острого инфаркта миокарда по данным коронарографии достоверно меньше объем пораженного миокарда в сравнении с пациентами с окклюзией инфарктсвязанной артерии (на основании радионуклидного исследования с технецием<sup>99</sup> и опре-

деления «индекса спасенного миокарда»). У пациентов со спонтанным восстановлением кровотока индекс был достоверно выше по сравнению с индексом у пациентов с сохраняющейся окклюзией инфарктсвязанной артерии ( $0,62 \pm 0,37$  и  $0,19 \pm 0,33$  соответственно;  $p=0,01$ ) [7].

В самом крупном анализе, который был указан выше, G. Stone и соавт. показали, что у пациентов со спонтанной реперфузией достоверно выше была фракция выброса левого желудочка ( $57 \pm 10$  и  $53 \pm 11\%$  соответственно;  $p=0,003$ ) и реже отмечались явления сердечной недостаточности (7,0 и 11,6%;  $p=0,009$ ). Кроме того, у данной группы пациентов в сравнении с пациентами с сохраняющейся окклюзией инфарктсвязанной артерии достоверно ниже была госпитальная летальность, а также длительность госпитализации. Смертность через 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда достоверно выше была в группе с сохраняющейся окклюзией инфарктсвязанной артерии (0,5 против 2,8%;  $p=0,009$ ). При мультивариантном анализе было показано, что спонтанная реперфузия является независимым показателем выживаемости пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* [31]. Через год аналогичные данные были опубликованы С. Lee и соавт. и М. Ishihara и соавт. [20, 21].

В 2007 г. N. Uriel и соавт. выявили, что на прогноз пациента влияет не только сам факт наличия открытой инфарктсвязанной артерии, но и сроки проведения чрескожного коронарного вмешательства. Оказалось, что в группе пациентов с ранним чрескожным коронарным вмешательством (менее 24 ч) повторные инфаркты миокарда и ранняя постинфарктная стенокардия были достоверно чаще, чем в группе с поздним проведением чрескожного коронарного вмешательства (более 24 ч) при сроке наблюдения 30 дней ( $p=0,039$ ). Однако через год достоверных различий по количеству сердечно-сосуди-

стных событий в группах не отмечалось. На основании полученных данных авторы высказали предположение, что для улучшения прогноза пациентов со спонтанным восстановлением кровотока в инфарктсвязанной артерии, то есть когда кровь и так поступает в ишемизированную зону, ангиопластику необходимо выполнять спустя 24 ч от момента развития ангинозных болей [34].

В то же время, по данным P. Feveg и соавт., имеется тенденция к увеличению количества сердечно-сосудистых событий в группе пациентов со спонтанной реперфузией в инфарктсвязанной артерии при проведении ангиопластики в сроки, превышающие 48 ч от начала ангинозных болей, по сравнению с группой пациентов с более ранними чрескожными коронарными вмешательствами (10 из 38 (26%) и 10 из 76 (13%);  $p=0,08$ ) [14]. Различия этих двух работ могут быть объяснены, во-первых, тем, что понятие «раннего» чрескожного коронарного вмешательства различалось в двух работах (24 и 48 ч соответственно). Во-вторых, для диагностики спонтанного тромболизиса в этих работах использовались разные критерии (в работе N. Ugiel и соавт. спонтанным тромболизис считался при снижении сегмента *ST* на ЭКГ на 50% от исходного уровня, в то время как в работе P. Feveg и соавт. критериями восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии было снижение сегмента *ST* более чем на 70%). На основании данных работ можно предположить, что оптимальными сроками для выполнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со спонтанным восстановлением кровотока в инфарктсвязанной артерии является интервал от 24 до 48 ч от момента начала ангинозных болей.

Особую группу составляют пациенты с сахарным диабетом. Это группа риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, прогноз у этих пациентов при развитии острого инфаркта миокарда хуже, чем у остальной популяции. Вероятнее всего, это

связано с эндотелиальной дисфункцией и, как следствие, с вазоконстрикцией, воспалительными реакциями и нарушениями гемостаза. Имеются данные о повышенной агрегации тромбоцитов [9, 39] и увеличении концентрации тканевого активатора плазминогена у данной группы пациентов [16].

В 2009 г. был опубликован поданализ исследования APEX AMI trial, в котором было показано, что частота спонтанного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии была достоверно ниже у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена (9,2 против 11,9%;  $p=0,028$ ). Тем не менее среди пациентов с сахарным диабетом при адекватном контроле уровня глюкозы, у которых произошло спонтанное восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии, частота сердечно-сосудистых событий и смертность была достоверно ниже, чем у пациентов с сохраняющейся окклюзией [3].

Важную роль в процессе самостоятельного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии играет медикаментозная терапия и время от начала ангинозных болей до момента ее получения. У пациентов, получивших аспирин и гепарин на догоспитальном этапе, частота спонтанного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии достоверно выше, чем у пациентов, получивших эти лекарства после поступления в стационар (31 против 20%, отношение рисков 0,65, 95% доверительный интервал 0,55–0,78;  $p<0,001$ ) [40].

Таким образом, на основании приведенных выше данных, можно сделать несколько выводов:

1. Спонтанное восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии — явление достаточно частое (17–32% случаев).

2. Спонтанное восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии улучшает прогноз и способствует снижению летальности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, а также



является достоверным предиктором эффективности ангиопластики.

3. При наличии ЭКГ-признаков спонтанного тромболитического (снижение сегмента ST более чем на 70%) проведение чрескожного коронарного вмешательства можно отложить.

### Литература

1. *Алекян Б. Г., Бузиашвили Ю. И., Голухова Е. З.* и др. Стентирование коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов / Под ред. Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекяна. Т. 3. М., 2008. С. 349.
2. *Augustin H., Kozian D., Johanson R.* Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes // *Bioessays*. 1994. Vol. 16. P. 901–906.
3. *Bailey K. R., Fu Y., Granger C. B.* Benefit of angiographic spontaneous reperfusion in STEMI: does it extend to diabetic patients? // *Heart*. 2009. Vol. 16. P. 1331–1336.
4. *Bailey K. R., Fu Y., Wagner G. S.* et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: Comparison of angiographic and electrocardiographic assessments // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156, № 2. P. 248–255.
5. *Bonetti P., Lerman L., Lerman A.* et al. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 168–175.
6. *Brodie B., Stuckey T., Wall T.* et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. P. 1312–1319.
7. *Christian T. F., Milavetz J. J., Miller T. D.* et al. Prevalence of spontaneous reperfusion and associated myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1998. Vol. 135. P. 421–427.
8. *Collen D.* The plasminogen (fibrinolytic) system // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 82. P. 259–270.
9. *Davi G., Catalano I., Aversa M.* et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 1769–1774.
10. *Deanfield J., Halcox J., Rabelink T.* Endothelial function and dysfunction // *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 1285–1295.
11. *De Lemos J. A., Braunwald E.* ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 1283–1294.
12. *De Wood M., Spores J., Hensley G.* et al. Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction // *Circulation*. 1983. Vol. 68. P. 139–149.
13. *Emeris J., van den Eijnden-Schrauwen Y., van den Hoogen C.* et al. An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator // *J. Cell. Biol.* 1997. Vol. 139. P. 245–256.
14. *Fever P., Hod H., Hammerman H.* et al. Relation of clinically defined spontaneous reperfusion to outcome in ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 103. P. 149–153.
15. *Fuster V., Fayad Z., Badimon J.* Acute coronary syndromes: biology // *Lancet*. 1999. Vol. 353. Suppl. 2. P. S115–S119.
16. *Gray R. P., Patterson D. L., Yudkin J. S.* Plasminogen activator inhibitor activity in diabetic and non-diabetic survivors of myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb.* 1993. Vol. 13. P. 415–420.
17. Guidelines on myocardial revascularization / The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, W. Wijns, Ph. Kolh, N. Danchin et al. // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 2501–2555.
18. *Hackworthy R. A., Vogel M. B., Harris P. J.* Effect of spontaneous reperfusion on myocardial infarct size // *Clin. Cardiol.* 1987. Vol. 10. P. 168–174.
19. *Hata K., Whittaker P., Kloner R. A.* et al. Brief antecedent ischemia attenuates platelet-mediated thrombosis in damaged and stenotic canine coronary arteries: role of adenosine // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 692–702.
20. *Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T.* et al. Impact of spontaneous anterograde flow of the infarct artery on left ventricular function in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. P. 5–9.
21. *Lee C. W., Hong M. K., Lee J. H.* et al. Determinants and prognostic significance of spontaneous coronary recanalization in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2001. Vol. 87. P. 951–954.
22. *Libby P., Theroux P.* Pathophysiology of coronary artery disease // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 3481–3488.
23. *Luscher T., Barton M.* Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20. Suppl II. P. II3–II10.
24. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu et al. // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 28. P. 2909–2945.
25. *Naghavi M., Libby P., Falk E.* et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 1664–1672.
26. *Newby D. E., Wright R. A., Dawson P.* et al. The L-arginine/nitric oxide pathway contributes to the acute release of tissue plasminogen activator in vivo in man // *Cardiovasc. Res.* 1998. Vol. 38. P. 485–492.
27. *Regieli J. J., Jukema J. W., Nathoe H. M.* et al. Coronary collaterals improve prognosis in patients

- with ischemic heart disease // *Int. J. Cardiol.* 2009. Vol. 132, № 2. P. 257–262.
28. *Rernandez-ortiz A., Badimon J., Falk E.* et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque contents: implications for consequences of plaque rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 23. P. 1562–1569.
29. *Rimar D., Crystal E., Battler A.* et al. Improved prognosis of patients presenting with clinical markers of spontaneous reperfusion during acute myocardial infarction // *Heart.* 2002. Vol. 88. P. 352–356.
30. *Simes R. J., Topol E. J., Holmes D. R., Jr* et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators // *Circulation.* 1995. Vol. 91. P. 1923–1928.
31. *Stone G. W., Cox D., Garcia E.* et al. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarct trials // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 636–641.
32. *Taher T., Fu Y., Wagner G.* et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 rial Electrocardiographis Substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 38–43.
33. *Terkelsen C. J., Norgaard B. L., Lassen J. F.* et al. Potential significance of spontaneous and interventional ST-changes in patients transferred for primary percutaneous coronary intervention: observations from the ST-MONitoring in Acute Myocardial-Infarction study (The MONAMI study) // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 267–275.
34. *Uriel N., Moravsky G., Blatt A.* et al. Acute myocardial infarction with spontaneous reperfusion: clinical characteristics and optimal timing for revascularization // *IMAJ.* 2007. Vol. 9. P. 243–246.
35. *Van Hinsbergh V. W.* The endothelium: vascular control of haemostasis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 95, № 2. P. 198–201.
36. *Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D., Shpektor A.* Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilatation in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Acute Card. Care.* 2009. Vol. 11, № 3. P. 155–159.
37. *Verouden N. J., Haeck J. D., Koch K. T.* et al. ST-segment resolution prior to primary percutaneous coronary intervention is a poor indicator of coronary artery patency in patients with acute myocardial infarction // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2010. Vol. 15, № 2. P. 107–115.
38. *Virmani R., Kolodgies F., Burke A.* et al. lesion from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Boil.* 2000. Vol. 20. P. 1262–1275.
39. *Winocour P. D.* Platelet abnormalities in diabetes mellitus // *Diabetes.* 1992. Vol. 41. Suppl. 2. P. 26–31.
40. *Zijlstra F., Ernst N., de Boer M. J.* et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 1733–1737.

Поступила 20.06.2012