

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.127-005.8-036.11:616.12-005.4:616.132.2-089.168

А.В. Гореликов¹, Г.М. Карпелев¹, Т.И. Чегерова², Ю.П. Островский³

Результаты использования ишемического посткондиционирования в ходе первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST

¹ УЗ «Могилевская областная больница», ул. Бялыницкого-Бирули, 12, Могилев, 212026, Республика Беларусь;

² УО «Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова», ул. Космонавтов, 1, Могилев, 212022, Республика Беларусь;

³ ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ул. Розы Люксембург, 110Б, Минск, 220036, Республика Беларусь

Гореликов Андрей Владимирович, аспирант, заведующий отделением, рентгенэндоваскулярный хирург, orcid.org/0000-0001-8510-3372;

Карпелев Геннадий Михайлович, канд. мед. наук, заведующий отделением, радиолог;

Чегерова Татьяна Ивановна, канд. тех. наук, доцент;

Островский Юрий Петрович, доктор мед. наук, профессор, академик НАН Беларуси, заведующий лабораторией, кардиохирург

Цель. Оценить эффективность ишемического посткондиционирования (ИПостК) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и подъемом сегмента ST.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 60 пациентов с ОИМ в возрасте 32–65 лет с окклюзией одной из крупных коронарных артерий, подъемом сегмента ST более 0,1 мВ в двух и более отведениях, поступивших в стационар в первые 6 ч от начала заболевания. 31 пациент рандомизирован в контрольную группу и 29 – в основную. Всем пациентам проведено стандартное первичное чрескожное коронарное вмешательство (ПЧКВ). Пациентам основной группы дополнительно в течение 1-й минуты после реперфузии выполнена процедура ИПостК посредством серии из пяти последовательных коротких циклов окклюзии (60 с) и открытия (30 с) просвета коронарной артерии.

Результаты. Размеры зоны инфаркта миокарда (ИМ) оценивались посредством однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) миокарда и сывороточной активности ферментов миокардиального повреждения. По данным ОФЭКТ зона ИМ была меньше в основной группе по сравнению с контрольной (в контрольной группе $21,0 \pm 10,2\%$, в основной – $6,3 \pm 7,3\%$, $p=0,0001$). У 4 пациентов контрольной группы к 10–12-м суткам отмечено распространение зоны перфузионных нарушений. Активность маркеров миокардиального повреждения была выше в контрольной группе: разница в средних значениях площадей под кривой активности ферментов составила для креатинфосфокиназы (КФК) 80% ($p=0,0025$), для ее изофермента КФК-МВ – 62% ($p=0,015$), для аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 57% ($p=0,003$), для лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 82% ($p=0,003$) и для ЛДГ-1, 2 – 99% ($p=0,0009$). При оценке сократительной функции левого желудочка фракция выброса по данным ОФЭКТ в контрольной группе составила $39,4 \pm 8,2\%$, в основной – $48,4 \pm 6,3\%$ ($p=0,0001$), по данным эхокардиографии $51,6 \pm 8,5\%$ и $61,5 \pm 7,9\%$ ($p=0,0001$) соответственно.

Заключение. ИПостК у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST эффективно предотвращает реперфузионное повреждение миокарда, способствует уменьшению конечной зоны некроза и приводит к улучшению систолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; реперфузионное повреждение миокарда; ишемическое посткондиционирование.

Для цитирования: Гореликов А.В., Карпелев Г.М., Чегерова Т.И., Островский Ю.П. Результаты использования ишемического посткондиционирования в ходе первичного чрескожного коронарного вмешательства у паци-

ентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология*. 2019; 13 (2): 114–28.
DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-114-128

Для корреспонденции: Гореликов Андрей Владимирович, e-mail: gorelikav@mail.ru

A.V. Harelikau¹, G.M. Karpelev¹, T.I. Cheherava², Yu.P. Ostrovskiy³

Results of implementation of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

¹ Mogilev Regional Hospital, ulitsa Byalynitskogo-Biruli, 12, Mogilev, 212026, Republic of Belarus;

² Mogilev State A. Kuleshov University, ulitsa Kosmonavtov, 1, Mogilev, 212022, Republic of Belarus;

³ Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, ulitsa Rozy Lyuksemburg, 110B, Minsk, 220036, Republic of Belarus

Andrei V. Harelikau, Postgraduate, Head of Department, Endovascular Surgeon,
orcid.org/0000-0001-8510-3372;

Genadi M. Karpelev, Cand. Med. Sc., Head of Department, Radiologist;

Tat'ana I. Cheherava, Cand. Tech. Sc., Associate Professor;

Yuriy P. Ostrovskiy, Dr Med. Sc., Professor, Academician of the National Academy
of Sciences of Belarus, Head of Laboratory, Cardiac Surgeon

Objective. To assess the effectiveness of ischemic postconditioning in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. Results of treatment of 60 patients with STEMI, aged 32–65 years with complete occlusion of one of major coronary arteries, ST-segment elevation more than 0.1 mV in more than 2 contiguous leads and presentation within 6 hours after chest pain onset were analyzed. 31 patients were randomized to control, and 29 to postconditioning group. All patients underwent standard primary percutaneous coronary intervention. Within 1 minute after coronary blood flow restoration postconditioning group patients additionally underwent ischemic postconditioning procedure by a series of five consecutive short cycles of occlusion (60 s) / opening (30 s) of coronary artery.

Results. Final infarct size was smaller in postconditioning group ($21.0 \pm 10.2\%$ in control group, $6.3 \pm 7.3\%$ in postconditioned group, $p=0.0001$) according to single photon emission computed tomography (SPECT) data. Myocardial infarction expansion was observed in 4 patients from control group. Myocardial injury biomarkers' activity was higher in control group: difference in area under the enzyme activity curve for creatine kinase (CK) was 80% ($p=0.0025$), for creatine kinase isoenzyme MB fraction (CK-MB) 62% ($p=0.015$), for aspartate aminotransferase (AST) 57% ($p=0.003$), for lactate dehydrogenase (LDH) 82% ($p=0.003$) and for LDH-1, 2 – 99% ($p=0.0009$). Assessment of left ventricle contractile function by means of SPECT data showed ejection fraction of $39.4 \pm 8.2\%$ in control group and of $48.4 \pm 6.3\%$ in postconditioning group ($p=0.0001$), and by means of echocardiography $51.6 \pm 8.5\%$ and $61.5 \pm 7.9\%$, respectively ($p=0.0001$).

Conclusion. Ischemic postconditioning in patients with STEMI effectively prevents reperfusion injury, contributes to decrease in final infarct size and leads to systolic left ventricle function improvements.

Keywords: acute ST-segment elevation; myocardial infarction; myocardial reperfusion injury; ischemic postconditioning.

For citation: Harelikau A.V., Karpelev G.M., Cheherava T.I., Ostrovskiy Yu.P. Results of implementation of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (2): 114–28 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-114-128

For correspondence: Andrei V. Harelikau, e-mail: gorelikav@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received May 23, 2019

Accepted May 29, 2019

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) и его осложнения – основная причина смертности взрослого населения в мире, а зона по-

вреждения миокарда в долгосрочном периоде остается главным предиктором исходов [1]. Результатом широкого использования первичного чрескожного коронарного

вмешательства (ПЧКВ) как наиболее эффективного метода реваскуляризации явилось значительное снижение показателей госпитальной летальности от ОИМ с подъемом сегмента *ST* [2]. Однако раннее и эффективное восстановление эпикардиального кровотока в инфаркт-связанной артерии в части случаев приводит к парадоксальному увеличению зоны некроза, обусловленному реперфузионным повреждением миокарда (РПМ) [3].

Таким образом, положительные эффекты ПЧКВ в виде снижения показателей ранней летальности в значительной степени нивелируются ростом доли пациентов с ишемической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью [4].

Более трех десятилетий прошло с момента открытия С.Е. Murry et al. феномена ишемического прекондиционирования, при котором короткие эпизоды ишемии и реперфузии, предшествующие экспериментальному ОИМ, существенно уменьшали размер зоны некроза [5]. Однако клиническое применение этого феномена ограничивается его использованием в плановой кардио- и рентгенэндоваскулярной хирургии, то есть ситуациях, в которых ишемия миокарда «запланирована» и позволяет выполнить ишемическое прекондиционирование перед эпизодом ишемии.

В попытках адаптации кардиопротективных эффектов прекондиционирования к нуждам клинической практики были изучены как фармакологические, так и ишемические методы кондиционирования миокарда [6]. Их использование во время реперфузии в ходе ПЧКВ получило название ишемического посткондиционирования (ИПостК) [7, 8].

Проблема изучения кардиопротективных механизмов ИПостК насчитывает более четырех десятилетий, она тесно связана с проблемой наличия РПМ как такового и до настоящего времени далека от своего разрешения. Считается доказанным, что высвобождающиеся в процессе ишемии и реперфузии биологически активные ве-

щества, такие как аденозин, брадикинин, эндогенные опиоиды, IL6, фактор некроза опухоли α и др., являются триггерами эндогенных внутриклеточных защитных механизмов ИПостК. Они прикрепляются к G-белок-связанным рецепторам клеточных мембран и другим рецепторам и активируют их. Те, в свою очередь, вызывают активацию протеинкиназ, фосфорилирующих ферментов (PI3K)-Akt, ERK, эндотелиальной NO-синтазы и STAT3 семейства белков RISK и SAFE, что приводит к торможению открытия митохондриальных каналов переменной проницаемости [9]. Кроме того, некоторые физиологические эффекты, такие как уменьшение окислительного стресса, снижение внутриклеточной перегрузки кальцием, предотвращение апоптоза кардиомиоцитов и повреждения эндотелия, торможение восстановления рН и накопления нейтрофилов в зоне ИМ и др., могут оказывать кардиопротективное действие [10].

Таким образом, кардиопротективное действие ИПостК является полифакторным и включает в себя воздействие на различные звенья РПМ. Это, возможно, объясняет его эффективность в отличие от стратегий, направленных на предотвращение РПМ посредством модификации какого-либо одного медиатора с помощью различных фармакологических средств (антиоксидантов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов натрий-кальциевого обмена, противовоспалительных средств и др.) [11].

Тем не менее имеющиеся в литературе данные клинических исследований и мета-анализов, изучающих эффекты ИПостК, демонстрируют противоречивые результаты, что препятствует внедрению метода в повседневную практику [12–15]. Кроме того, до настоящего времени нерешенными остаются следующие вопросы: всем ли пациентам с ОИМ и подъемом сегмента *ST* показана процедура ИПостК и какой протокол выполнения ИПостК у человека наиболее эффективен?

Цель исследования – оценить эффективность метода ишемического посткондиционирования для предотвращения реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента *ST*.

Материал и методы

За период с 01.09.2013 по 31.03.2018 гг. в Могилевской областной больнице по экстренным показаниям чрескожное коронарное вмешательство выполнено 1668 пациентам. У 1481 (88,8%) из них ПЧКВ выполнено по поводу ОИМ с подъемом сегмента *ST*. Оценочным критериям включения соответствовали 60 (4,1%) пациентов в возрасте 32–65 лет (средний возраст $51,6 \pm 8,7$). Контрольную группу составил 31 пациент в возрасте 32–65 лет ($51,2 \pm 9,4$), основную – 29 пациентов в возрасте 33–64 лет ($52,0 \pm 8,1$).

В рандомизированное сравнительное проспективное одноцентровое исследование включены пациенты с наличием полной окклюзии (кровоток ТИМІ 0) одной из крупных коронарных артерий – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА), правой коронарной артерии (ПКА) (при правом типе коронарного кровоснабжения) или огибающей ветви (ОВ) ЛКА (при левом типе коронарного кровоснабжения), подъемом сегмента *ST* более 0,1 мВ в двух и более смежных отведениях, в возрасте до 65 лет, поступившие в стационар в первые 6 ч от начала заболевания, которым было успешно выполнено ПЧКВ согласно протоколу (восстановлен адекватный коронарный кровоток ТИМІ 2 и более, отсутствует дистальная эмболизация, окклюдированная диссекция интимы и др.).

Исследование одобрено комитетом по этике учреждения здравоохранения «Могилевская областная больница».

Критериями исключения явились:

1) противопоказания к ПЧКВ, неспособность пациента следовать предписанному режиму лечения;

2) гемодинамическая нестабильность, кардиогенный шок, жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма и проводимости при поступлении;

3) сахарный диабет, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование (АКШ) и/или ЧКВ в анамнезе;

4) стенокардия напряжения в предшествующие началу ОИМ 72 ч;

5) наличие антеградного (ТИМІ 1 и более) или коллатерального кровотока (Rentrop 1 и более), а также многососудистого поражения (наличие стенозов 70% и более в одной из крупных эпикардиальных артерий) при диагностической коронарографии;

6) прием алкоголя накануне;

7) прием статинов или β -блокаторы до начала ОИМ.

Все пациенты перед процедурой ПЧКВ получали аспирин (500 мг), клопидогрел (600 мг) и нефракционированный гепарин в дозе 100 ЕД/кг под контролем активированного времени свертывания крови. Стандартное интервенционное лечение включало восстановление коронарного кровотока и имплантацию стента (предпочтительнее прямое стентирование). После установки стента, оценки эпикардиального (по шкале ТИМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction)) и миокардиального (по шкале MBG (Myocardial Blush Grade)) кровотока дальнейшие манипуляции в просвете артерии временно (на 10 мин) приостанавливались для исключения возможного влияния дополнительных раздуваний баллонов (постдилатация, установка дополнительного стента) на параметры реперфузии.

Пациентам основной группы в течение 1-й минуты после восстановления адекватного эпикардиального кровотока выполняли процедуру ИПостК по оригинальной методике посредством серии из пяти последовательных коротких циклов окклюзии (60 с) и открытия (30 с) просвета коронарной артерии.

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение госпитального периода. Для оценки результатов исследования в качестве

первичной конечной точки оценивался: размер конечной зоны ИМ по данным ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) миокарда, выполненной в интервале 10–12 сут после ПЧКВ, а также по динамике маркеров миокардиального повреждения в течение госпитального периода.

Вторичными конечными точками являлись: тяжесть локальной и общей (ФВ ЛЖ) сократительной дисфункции ЛЖ по данным ОФЭКТ миокарда и эхокардиографии (ЭхоКГ); адекватность восстановления эпикардиального коронарного кровотока по шкале TIMI, тканевой перфузии по шкале MBG и динамике суммарного показателя подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ); госпитальная летальность, частота развития местных осложнений в зоне вмешательства, повторного инфаркта миокарда, потребность в проведении экстренной реваскуляризации.

Оценка динамики сегмента ST была проведена с использованием суммарного показателя подъема сегмента ST (Σ STE). Σ STE рассчитывался следующим образом: для переднего инфаркта миокарда суммировались абсолютные показатели подъема сегмента ST в отведениях I, aVL, V1–6, для нижнего – II, III, aVF, V5–6. Абсолютный показатель подъема сегмента ST вычислялся в миллиметрах в точке j+0,06 с. На основании полученных данных рассчитывался показатель снижения сегмента ST (Σ STR) как процентное отношение между Σ STE до вмешательства и через 1 ч после открытия инфаркт-связанной артерии.

Однофотонная эмиссионная томография миокарда проводилась с использованием радиофармпрепарата (РФП) на основе комплекса $MIBI^{99mTc}$. Исследование выполнялось на двухдетекторном томографе CardioMD (Philips) по стандартной методике в 16–32 проекциях. Количественный анализ нарушений перфузии проводился с использованием коммерческих программных пакетов AutoSpect и AutoQuant (Sedars–Sinai Medical Center, США). Пер-

вое исследование проводилось в интервале 60–120 мин после восстановления кровотока и окончания вмешательства для определения зоны ишемии, которая в последующем расценивалась как зона «рискованного миокарда». Повторная томография выполнялась через 10–12 сут после ПЧКВ для оценки конечного размера зоны инфаркта. Парная ОФЭКТ миокарда выполнена 36 пациентам (19 контрольной группы и 17 – основной). Еще 24 пациентам (12 контрольной группы и 12 – основной) выполнено только отсроченное исследование через 10–12 сут. Размеры зоны «рискованного миокарда» и зоны инфаркта рассчитывались в процентах к объему миокарда ЛЖ. На основе этих данных рассчитывался индекс спасенного миокарда (ИСМ) по формуле:

$$\text{ИСМ (\%)} = \frac{\text{размер зоны «рискованного миокарда»} - \text{размер зоны инфаркта}}{\text{размер зоны «рискованного миокарда»}}$$

Эхокардиография выполнялась по стандартной методике в режимах В, М, PW, CW и CFM на ультразвуковом сканере Acuson X500 (Siemens).

Сывороточная активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЛДГ-1, 2, креатинфосфокиназы (КФК) и ее изофермента КФК-МВ определялась кинетическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-680» с использованием коммерческих наборов Beckman Coulter (США) в пробах периферической крови, полученной в интервалах 1–3, 8–12, 18–24, 48 ч и далее один раз в 2 сут.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. и включала описательную статистику, групповые сравнения, оценку характера распределения, дисперсионный и корреляционно-регрессионный

анализ. Количественные данные представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me , 25–75%) в зависимости от вида распределения. Достоверность различий средних величин, долей, распределений оценивалась с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера и непараметрических критериев Уилкоксона, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были доставлены в стационар в сроки до 6 ч от начала ангинозного приступа. Время от начала болей до реперфузии (время ишемии) составило $215,9 \pm 76,2$ мин в контрольной группе и $220,1 \pm 101,7$ мин – в основной ($p = 0,86$). Радиальный доступ использован в 54 (90%) случаях. В качестве инфаркт-связанной артерии окклюзия ПМЖВ ЛКА была выявлена у 33 (55%) пациентов, ПКА – у 22 (37%)

и ОВ ЛКА – у 5 (8%) пациентов. Исследуемые группы были сравнимы по полу, возрасту, времени ишемии, показателю зоны «рискованного миокарда», а также другим клиническим и ангиографическим признакам (табл. 1).

Процедура ПЧКВ выполнена успешно у всех пациентов. Кровоток TIMI 3 после вмешательства достигнут в 87% случаев. Аспирационная тромбэктомия выполнена у 40 (67%) пациентов. Прямое стентирование, как предпочтительная методика ангиопластики, использовано в 35 (58%) случаях. При анализе восстановления микроциркуляторного кровотока по шкале MBG отмечено полное восстановление перфузии у 50 (83%) пациентов и отсутствие реперфузии – у 7 (12%) (табл. 2). Среди пролеченных больных был отмечен один летальный исход у пациента контрольной группы на 30-е сутки заболевания. Мы подтверждаем данные других исследований в отношении безопасности ИПостК: ни в одном из

Таблица 1

Клинические и ангиографические характеристики пациентов

Clinical and angiographic characteristics of patients

Характеристика	Контрольная группа, $n=31$	Основная группа, $n=29$	p
Средний возраст, лет, $M \pm SD$	$51,2 \pm 9,4$	$52,0 \pm 8,1$	0,726
Мужской пол, n (%)	29 (94)	27 (93)	0,875
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (48)	13 (45)	0,816
Дислипидемия, n (%)	23 (74)	19 (66)	0,501
Курение, n (%)	24 (77)	22 (76)	0,927
Семейный анамнез ранней ишемической болезни сердца, n (%)	9 (29)	7 (24)	0,667
Зона «рискованного миокарда» по данным ОФЭКТ, % ЛЖ, $M \pm SD$	$23,9 \pm 13,8$	$27,5 \pm 11,1$	0,272
SYNTAX Score, $M \pm SD$	$11,8 \pm 4,9$	$10,4 \pm 7,0$	0,370
Время симптом–баллон, мин, $M \pm SD$	$215,9 \pm 76,2$	$220,1 \pm 101,7$	0,856
Радиальный доступ, n (%)	29 (94)	25 (86)	0,303
Инфаркт-связанная артерия, n (%)			
ПМЖВ ЛКА	18 (58)	15 (52)	0,48*
ПКА	10 (32)	12 (41)	
ОВ ЛКА	3 (10)	2 (7)	

* $\chi^2 = 1,43$.

Результаты первичного коронарного вмешательства

Procedural data

Характеристика	Контрольная группа, n=31	Основная группа, n=29	p
Тип стента, n (%)			
с лекарственным покрытием	10 (32)	14 (48)	0,866
без покрытия	21 (68)	15 (52)	0,15
Прямое стентирование, n (%)	18 (58)	17 (59)	0,93
Длина стентированного сегмента, мм, M±SD	26,3±12,7	22,8±8,8	0,222
Диаметр стента, мм, M±SD	3,4±0,4	3,4±0,4	1,0
Тромбэктомия, n (%)	21 (68)	19 (66)	0,25
Кровоток TIMI 3 после вмешательства, n (%)	25 (81)	27 (93)	0,17
МВГ после вмешательства, n (%)			
0/1	5 (16)	2 (7)	0,06*
2	2 (7)	1 (3)	
3	24 (77)	26 (90)	

* $\chi^2 = 5,65$.

случаев выполнения процедуры нами не было отмечено как больших кардиальных событий, так и местных осложнений.

На первом этапе были количественно оценены размеры конечной зоны ИМ и средние значения индекса спасенного миокарда в исследуемых группах. Результаты свидетельствуют о наличии достоверных межгрупповых различий как в размерах конечной зоны ИМ (в контрольной группе

21,0±10,2%, в основной – 6,3±7,3%, $p=0,0001$), так и объеме спасенного миокарда (в контрольной группе ИСМ составил 0,20±0,19%, в основной – 0,65±0,24%, $p=0,0001$) (рис. 1).

У 4 пациентов контрольной группы отмечено распространение зоны повреждения к 10–12-м суткам. Соответственно ИСМ у таких пациентов имел отрицательные значения (рис. 2).

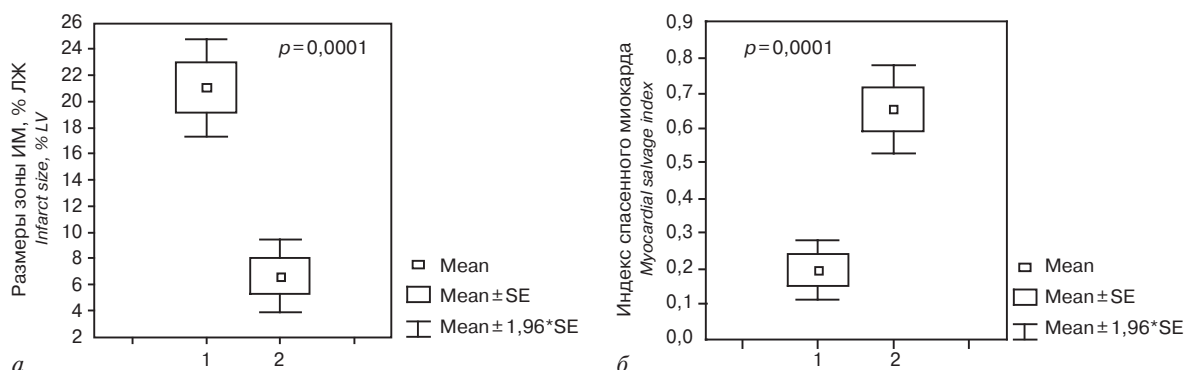


Рис. 1. Количественные различия в размерах конечной зоны инфаркта миокарда (а) и численных значениях индекса спасенного миокарда (б) в контрольной (1) и основной (2) группах по данным ОФЭКТ

Fig. 1. The final infarct size (a) and myocardial salvage index (MSI) (b) in the control (1) and postconditioned (2) groups measured by SPECT

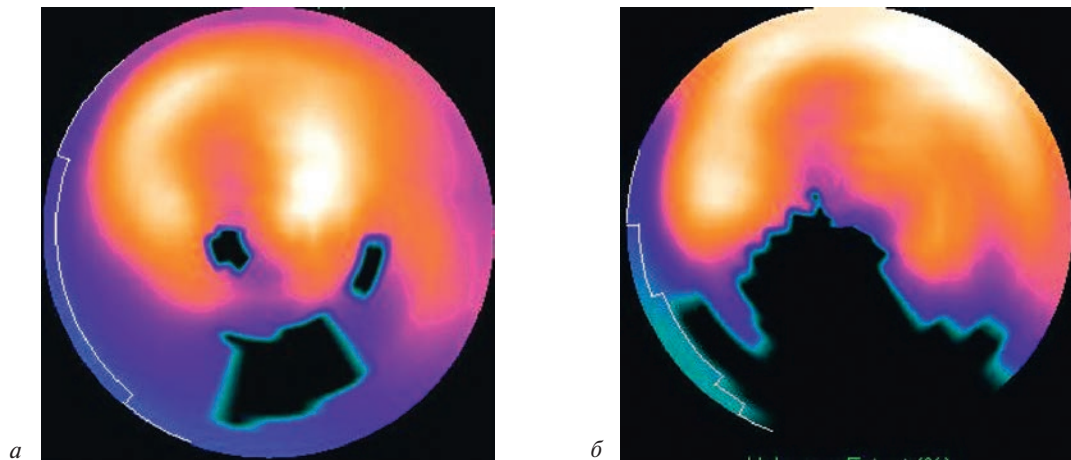


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная томография миокарда пациента с проксимальной окклюзией правой коронарной артерии:

a – зона острой ишемии миокарда до реперфузии; *b* – распространение зоны перфузионных нарушений к 11-м суткам после ПЧКВ. ИСМ = -2,37

Fig. 2. SPECT imaging of the patient with proximal occlusion of the right coronary artery:

a – acute perfusion defect before reperfusion; *b* – perfusion defect expansion at 12 days after procedure. MSI = -2.37

Достоверные межгрупповые различия были получены при оценке сыровоточной активности маркеров миокардиального повреждения. Это относится как к пиковым показателям, так и численным значениям

площади под кривой активности ферментов. Средние значения площади под кривой активности ферментов были выше в контрольной группе по сравнению с основной. Для КФК эта разница составила 80%

Таблица 3

Сыровоточная активность маркеров миокардиального повреждения

The activity of biomarkers of myocardial injury

Показатель	Контрольная группа, n=31	Основная группа, n=29	p
АСТ			
max, ЕД/л	284,0	176,0	0,0026
площадь под кривой, у. е., M±SD	576,1±52,7	365,2±53,0	0,003
ЛДГ			
max, ЕД/л	1762,1	1017,7	0,002
площадь под кривой, у. е., M±SD	5504,6±793,0	3023,0±280,3	0,003
ЛДГ-1, 2			
max, ЕД/л	946,6	542,8	0,0004
площадь под кривой, у. е., M±SD	2668,5±367,8	1339,8±142,4	0,0009
КФК			
max, ЕД/л	3124,2	1885,0	0,0003
площадь под кривой, у. е., M±SD	5787,7±757,7	3226,3±425,8	0,0025
КФК-МВ			
max, ЕД/л	331,9	213,6	0,015
площадь под кривой, у. е., M±SD	379,6±55,1	234,6±33,5	0,015

Примечание. У. е. – условные единицы.

($p=0,0025$), для КФК-МВ – 62% ($p=0,015$), для АСТ – 57% ($p=0,003$), для ЛДГ – 82% ($p=0,003$) и для ЛДГ-1, 2 – 99% ($p=0,0009$) (табл. 3).

Регрессионный анализ зависимости конечной зоны ИМ от временного интервала симптом–баллон в исследуемых группах выявил наличие линейной связи в основной группе ($r=0,75, p=0,0001$) и ее отсутствие в контрольной ($r=0,20, p>0,3$) (рис. 3).

Проведенный многофакторный анализ зависимости конечной зоны ИМ от возраста, динамики сегмента *ST*, тканевой перфузии, оцененной ангиографически, зоны «рискованного миокарда» и времени ишемии выявил преобладающее влияние времени ишемии на размеры конечной зоны ИМ у пациентов основной группы ($R^2=0,68, F=12,9, p=0,001$) и «рискованного миокарда» у пациентов контрольной группы ($R^2=0,58, F=4,2, p=0,04$) (R^2 – коэффициент детерминации, F – значение критерия Фишера).

Далее нами изучены показатели сократительной функции ЛЖ в исследуемых группах. Статистические различия в группах выявлены при оценке ФВ ЛЖ. По данным ЭКГ-синхронизированной ОФЭКТ

миокарда ФВ ЛЖ в контрольной группе составила $39,4\pm 8,2\%$, в основной – $48,4\pm 6,3\%$ ($p=0,0001$). Схожие данные получены при оценке ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ (в контрольной группе $51,6\pm 8,5\%$, в основной – $61,5\pm 7,9\%$, $p=0,0001$) (рис. 4).

При ангиографической оценке эффективности восстановления эпикардiallyного кровотока по шкале TIMI и тканевой перфузии по шкале MBG различий между исследуемыми группами не установлено. Адекватный эпикардiallyный кровоток TIMI 3 после вмешательства достигнут у 81% пациентов контрольной группы и у 93% – основной ($p=0,17$). Восстановление микроциркуляторного кровотока MBG 3 отмечено у 24 (77%) пациентов из группы контроля и 26 (90%) – из основной группы ($p=0,06$).

При анализе динамики сегмента *ST* через 60 мин после реперфузии его восстановление более 50% отмечено у 51% всех пациентов. Хотя снижение сегмента *ST* в основной группе было более выраженным, достоверных межгрупповых различий через 1 ч не выявлено ($50,9\pm 23,1\%$ – в основной и $45,5\pm 24,5\%$ – в контрольной, $p=0,43$). Однако различия появлялись

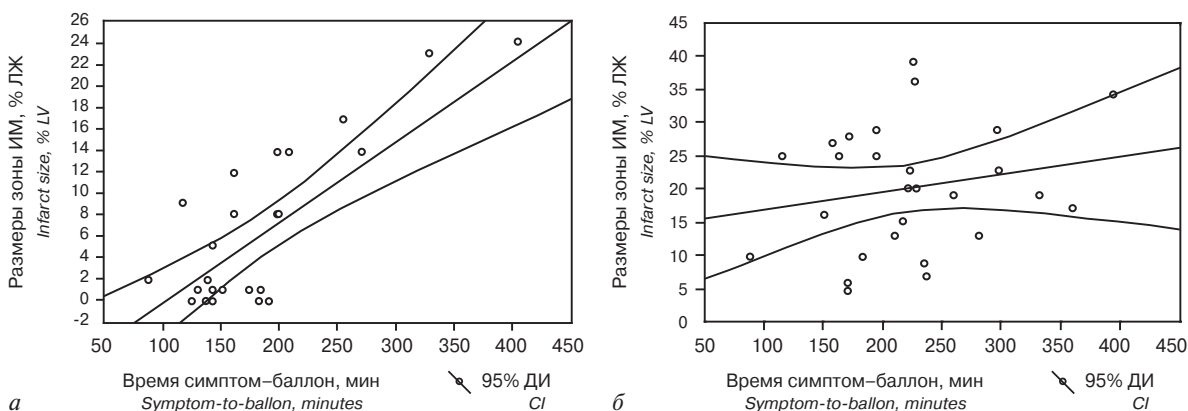


Рис. 3. Линейная зависимость между конечной зоной ИМ и интервалом симптом–баллон у пациентов основной группы (а) ($r=0,75, p=0,0001$) и ее отсутствие у пациентов контрольной (б) группы ($r=0,20, p>0,3$).

ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Correlation between the final infarct size and the symptom-to-balloon time in postconditioned group (a) ($r=0,75, p=0,0001$) and its absence in control group (b) ($r=0,20, p>0,3$).

CI – confidence interval

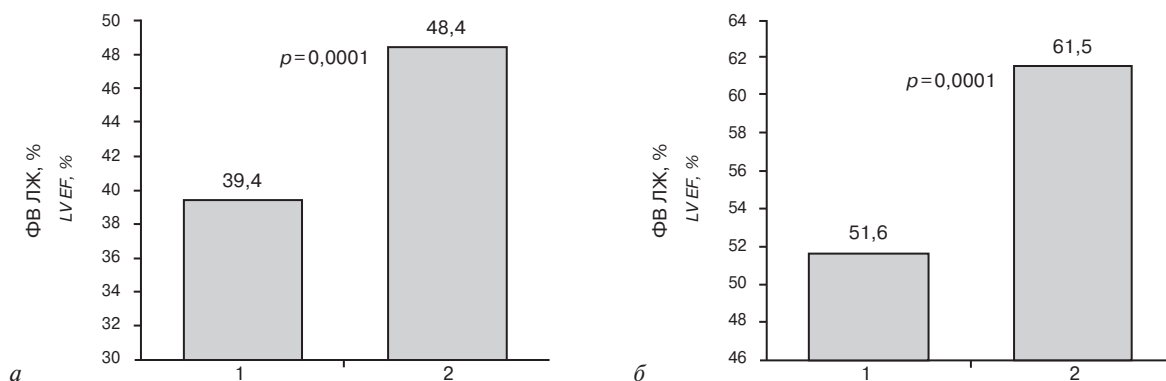


Рис. 4. Количественные различия численных значений ФВ ЛЖ у пациентов контрольной (1) и основной (2) групп по данным ОФЭКТ миокарда (а) и ЭхоКГ (б)

Fig. 4. Left ventricle ejection fraction (LVEF) in the control (a) and postconditioned (b) groups measured by SPECT imaging (1) and echocardiography (2)

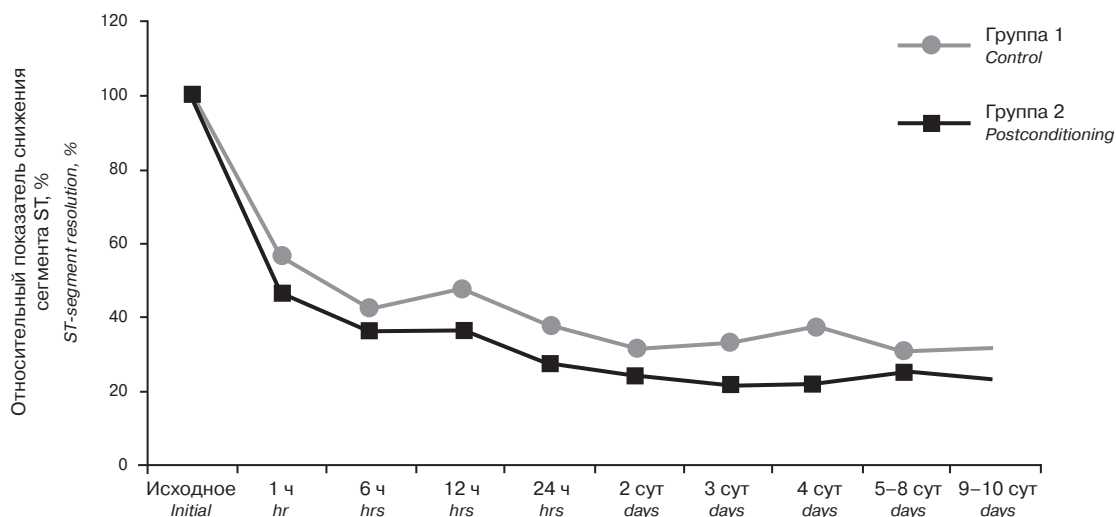


Рис. 5. Кривые снижения показателя суммарного подъема сегмента ST в инфарктных отведениях в контрольной (1) и основной (2) группах

Fig. 5. Intergroup differences in ST-segment resolution between control and postconditioned groups

через 6 ч и сохранялись в течение всего периода наблюдения ($F=20.33, p=0,000014$) (рис. 5).

Обсуждение

К настоящему времени накоплен положительный опыт многочисленных исследований эффективности ИПостК в лечении пациентов с ОИМ, однако столь же многочисленный опыт отрицает ИПостК как действенный способ предупреждения РПМ. В исследовании J. Lønborg et al. было

продемонстрировано увеличение объема спасенного миокарда у пациентов группы посткондиционирования по данным парного МРТ [16]. Положительное влияние ИПостК на динамику маркеров миокардиального повреждения показали в своих исследованиях P. Staat et al., F. Xue et al. и H. Thibault et al. [8, 17, 18]. В противоположность этим исследованиям в работах P. Sörensson et al., X. Freixa et al., J.Y. Hahn et al., T. Engström et al., S. Limalanathan et al. какого-либо положительного эффекта

ИПостК выявлено не было [19–23]. При этом следует отметить, что все исследования существенно различались как по критериям включения и методике проведения процедуры ИПостК, так и по методам контроля и конечным точкам, что делает сравнение результатов между собой крайне затруднительным. Этим, возможно, объясняется тот факт, что при всей очевидности существования РПМ в экспериментальных исследованиях общепризнанных доказательств эффективности методов кардиопротекции в клинической практике до настоящего времени нет, а применение ИПостК остается в большей степени экспериментальным, чем практическим [6, 11].

В своей работе мы старались максимально устранить действие факторов, способных повлиять на эффективность ИПостК. Для этой цели мы включили в исследование пациентов до 65 лет, поступивших в стационар в первые 6 ч от начала заболевания, с полной окклюзией одной из крупных эпикардиальных артерий, кровоснабжающих большой объем миокарда. Были исключены пациенты с сахарным диабетом и ИМ в анамнезе, наличием коллатерального (Rentrop 1 и более) или антеградного кровотока (TIMI 1 и более), стенозов 70% и более в инфаркт-несвязанных артериях или стенозом ствола ЛКА 50% и более при диагностической коронарографии, с синдромом стенокардии в предшествующие ОИМ 72 ч; принимавшие накануне алкоголь, а также пациенты, принимавшие статины или β -блокаторы до начала ОИМ. Однако даже такие строгие критерии включения не позволяют с уверенностью утверждать об устранении влияния сопутствующей патологии на эффективность ИПостК. Исключить пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией из исследования вряд ли возможно. Более того, ишемическая болезнь сердца как общий и конечный итог основных факторов риска, а именно, артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии, может рассматриваться в качестве основного

и главного сопутствующего заболевания, определяющего порог чувствительности к кондиционирующим стимулам. Присутствие дополнительных факторов риска может как влиять, так и не влиять на этот порог [24].

Именно поэтому доля пациентов, включенных нами в исследование, составила 4,1%, что значительно ниже, чем в ранее опубликованных крупных исследованиях POST (17,9%) и DANAMI 3-iPOST (32%), не доказавших эффективность ИПостК [21, 22]. В нашем исследовании мы не посчитали возможным искать компромисс между высокой селективностью в отборе пациентов и объемом статистической выборки, полагая, что большая часть противоречивых результатов предыдущих работ была порождена именно отсутствием четких критериев исключения и желанием сократить сроки набора пациентов [6].

Нам также хотелось бы обратить внимание на важность стандартизации и строгого соблюдения протокола выполнения процедуры ИПостК. Это касается необходимости начала процедуры в течение 1-й минуты после реперфузии и только после адекватного восстановления эпикардиального кровотока (TIMI 2 и более), а также правильности выбора способа ее проведения в зависимости от анатомических особенностей коронарного русла и метода восстановления коронарного кровотока (проведением коронарного проводника, предилатацией или аспирационной тромбэктомией). В доступной литературе отсутствуют данные о технических особенностях проведения ИПостК в различных клинических ситуациях, за исключением указания на продолжительность и число циклов открытия/закрытия просвета артерии. По нашему мнению, включение большого числа центров, в которых планируется проведение незначительного количества процедур ИПостК, не позволяет гарантировать качество их выполнения и, соответственно, может повлиять на конечные результаты исследования.

Полученные нами данные противоречат большинству работ, в которых лучшему

восстановлению тканевой перфузии соответствуют меньшие размеры ИМ, лучшие показатели сократительной функции ЛЖ и функционального состояния эндотелия коронарных артерий [8, 17, 23, 25, 26]. В нашем исследовании при ангиографической оценке эффективности восстановления эпикардального кровотока по шкале TIMI и тканевой перфузии по шкале MBG различий между исследуемыми группами не установлено. При этом какой-либо зависимости между показателями TIMI и MBG с одной стороны и численными значениями ИСМ – с другой, ни в целом среди пациентов, ни в каждой из групп в отдельности выявлено не было. Эффективному восстановлению миокардиальной перфузии сопутствовали как низкие, так и высокие значения ИСМ. Отсутствие межгрупповых различий в динамике сегмента ST в течение первого часа также свидетельствует об одинаково эффективном устранении ишемического фактора у пациентов обеих групп.

Общеизвестно, что оценка эпикардального кровотока недостаточна для характеристики адекватности реперфузии после ПЧКВ и должна учитывать состояние дистального русла [27]. Использование динамики сегмента ST и MBG для этих целей общепринято и клинически доказано [28, 29]. Электрокардиографический метод характеризует целостность клеточных мембран и функцию кардиомиоцитов, тогда как ангиографическая оценка тканевой перфузии по шкале MBG отражает анатомическую проходимость микроциркуляторного русла. Несмотря на то что восстановление сегмента ST и оценка тканевой перфузии по шкале MBG после открытия инфаркт-связанной артерии отражают различные элементы целостности микроциркуляции и каждый в отдельности используется для прогнозирования исходов у пациентов с ОИМ, их совместная интерпретация имеет дополнительную прогностическую значимость. Конкордантные изменения этих двух параметров указывают на максимально эффективное восстанов-

ление тканевой перфузии и благоприятный исход [30].

Однако перечисленные выше электрокардиографические и ангиографические критерии адекватности реперфузионной терапии, по сути, представляют собой «моментальный снимок», характеризующий состояние микроциркуляции и кардиомиоцитов в конкретной временной точке. Индивидуальная прогностическая ценность этих критериев невысока, а значительная часть пациентов с сочетанием TIMI 3, MBG 3, а также снижением ST на 50% и более демонстрирует в раннем послеоперационном периоде неблагоприятные результаты в виде большой конечной зоны ИМ и снижения сократительной функции ЛЖ [31]. Это может свидетельствовать о том, что с прекращением действия ишемического фактора процесс повреждения миокарда не останавливается.

Более того, отсутствие тканевой перфузии (MBG 0-1) после восстановления коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии чаще обусловлено сохраняющимися (необратимыми) микроциркуляторными нарушениями, продолжающимся ишемическим повреждением и указывает на распространенный трансмуральный характер повреждения миокарда и невозможность ИПостК повлиять на результат. При исключении пациентов с невосстановленной тканевой перфузией из анализа эффективность ИПостК становится еще более очевидной, что показано нами ранее [32].

Еще одной методологической проблемой подобных исследований является невозможность выделить реперфузионное повреждение из общей массы инфаркта миокарда. Преобладающее количество исследований построено на констатации различий в косвенных показателях, характеризующих размеры ИМ – сывороточной активности ферментов миокардиального повреждения, распространенности сократительных нарушений миокарда ЛЖ или динамике сегмента ST [8, 17, 18, 21]. Реже используются визуализирующие модальности –

ОФЭКТ или МРТ, способные прямым образом оценить зону нарушенной коронарной перфузии до вмешательства и конечную зону ИМ в отсроченном периоде [16, 23].

Использование ОФЭКТ и МРТ в остром периоде ИМ логистически сложны из-за тяжести состояния пациентов, а выполнение визуализирующих исследований через 3 сут и более лишь с определенной долей допущения может отражать состояние миокарда до реперфузии. В этот период повреждение миокарда представляет собой суммарный эффект как ишемического, так и реперфузионного факторов.

Логистические проблемы выполнения ОФЭКТ в остром периоде ИМ в полной мере компенсируются его уникальным качеством, связанным с отсутствием перераспределения РФП в миокарде в течение нескольких часов после его внутривенного введения. Это дает возможность вводить РФП до открытия инфаркт-связанной артерии, а выполнять исследование уже после реперфузии. Таким образом, визуальная информация соответствует временной точке «до реперфузии» и позволяет количественно оценить ишемию на момент окклюзии инфаркт-связанной артерии. Повторное исследование, выполненное через 10–12 сут, дает представление об эффективности вмешательства, количественно характеризуемое через ИСМ или размеры конечной зоны ИМ. Таким образом, использование визуализирующих модальностей дает возможность количественно формализовать «рискованный миокард» и «конечную зону инфаркта» и использовать эти показатели в построении регрессионных зависимостей.

Выполненные нами парные ОФЭКТ миокарда в режиме «до» и «через 10–12 сут» позволили кроме положительного эффекта ПЧКВ выявить случаи распространения перфузионных нарушений за пределы зоны «рискованного миокарда». То есть восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии приводило к увеличению зоны ИМ, несмотря на ангиографический успех

(TIMI 3 и MBG 3) и положительную динамику сегмента *ST*. Случаи распространения перфузионных нарушений после успешной реваскуляризации миокарда зарегистрированы нами только в контрольной группе. Данный факт, наряду с более низкими значениями ИСМ и более высокими показателями размеров ИМ, позволил нам сделать заключение о преимуществах ПЧКВ в сочетании с ИПостК.

Данные ОФЭКТ хорошо соотносятся с 10-дневной динамикой сегмента *ST*, демонстрирующей наличие остаточной элевации *ST* в контрольной группе по сравнению с основной. Необходимо отметить, что в течение первого часа после реперфузии эти различия отсутствовали, появлялись через 6 ч и сохранялись до конца периода наблюдения. Эти данные свидетельствуют об ограниченной ценности традиционного определения эффективности реперфузионной терапии, основанной на динамике *ST* к снижению через 30–90 мин после восстановления кровотока.

Следующий уровень доказательств эффективности ИПостК – различия в распространенности и тяжести дисфункции ЛЖ, которая является главным предиктором последующих кардиальных событий. Функция ЛЖ была явно лучше в опытной группе по сравнению с контрольной по данным обоих использованных нами методов – ОФЭКТ и ЭхоКГ. Это справедливо как в отношении распространенности локальных сократительных нарушений, так и глобальной функции ЛЖ.

Выводы

1. Использование ишемического посткондиционирования в ходе ПЧКВ у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента *ST* способствует предупреждению реперфузионного повреждения миокарда и приводит к уменьшению размеров конечной зоны некроза. Оптимальные результаты вмешательства достигаются тщательным отбором пациентов для вмешательства и соблюдением методики выполнения процедуры.

2. Предупреждение реперфузионного повреждения миокарда и уменьшение зоны некроза приводит в ближайшем послеоперационном периоде к улучшению систолической функции левого желудочка.

3. Ангиографические и электрокардиографические критерии эффективности ПЧКВ отражают адекватность устранения ишемии, но не учитывают реперфузионное повреждение миокарда. Этим можно объяснить тот факт, что адекватное устранение ишемического фактора у пациентов контрольной группы не приводит к ожидаемому уменьшению зоны некроза.

4. Визуализирующие методы исследования коронарной перфузии и функции левого желудочка, используемые для количественной оценки спасенного миокарда и размеров зоны инфаркта как суррогатных конечных точек, позволяют адекватно оценить эффективность кардиопротективного действия ишемического посткондиционирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Stone G.W., Selker H.P., Thiele H., Patel M.P., Udelson J.E., Ohman E.M. et al. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: patient-level analysis from 10 randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (14): 1674–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.069
2. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003; 361: 13–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7
3. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1121–35. DOI: 10.1056/NEJMr071667
4. Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Graham C., Manning J.R., DeRaedt H. Underestimated and under-recognized: The late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326
5. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74: 1124–36.
6. Heusch G. Critical issues for the translation of cardioprotection. *Circ. Res.* 2017; 120: 1477–86. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310820
7. Zhao Z.-Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.-P., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol.* 2003; 285 (2): H579–88. DOI: 10.1152/ajpheart.01064.2002
8. Staat P., Rioufol G., Piot C., Cottin Y., Cung T.T., L'Huillier I. et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 2005; 112: 2143–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558122
9. Shi W., Vinten-Johansen J. Endogenous cardioprotection by ischaemic postconditioning and remote conditioning. *Cardiovasc. Res.* 2012; 94: 206–16.
10. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 2015; 116 (4): 674–99. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
11. Hausenloy D.J., Botker H.E., Engstrom T., Erlinge D., Heusch G., Ibanez B. et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (13): 935–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw145
12. Bluzstein D.I., Brooks M.J., Andrews D.T. A systematic review and meta-analysis evaluating ischemic conditioning during percutaneous coronary intervention. *Fut. Cardiol.* 2017; 13 (6): 579–92. DOI: 10.2217/fca-2017-0042
13. Touboul C., Angoulvant D., Mewton N., Ivanov F., Muntean D., Prunier F. et al. Ischaemic postconditioning reduces infarct size: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2015; 108 (1): 39–49. DOI: 10.1016/j.acvd.2014.08.004
14. Abdelnoor M., Sandven I., Limalanathan S., Eritsland J. Postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review, critical appraisal, and meta-analysis of randomized clinical trials. *Vasc. Health Risk Manag.* 2014; 10: 477–91. DOI: 10.2147/VHRM.S67154
15. Traverse J., Swingen C., Henry T., Fox J., Wang Y., Chavez I.J. et al. NHLBI-sponsored randomized trial of postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circ. Res.* 2019; 124: 769–78. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314060
16. Lønborg J., Kelbaek H., Vejlstrop N., Jørgensen E., Helqvist S., Saunamäki K. et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3 (1): 34–41. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.905521
17. Xue F., Yang X., Zhang B., Zhao C., Song J., Jiang T. et al. Postconditioning the human heart in percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (7): 439–44. DOI: 10.1002/clc.20796

18. Thibault H., Piot C., Staat P., Bontemps L., Sportouch C., Rioufol G. et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008; 117 (8): 1037–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780
19. Sörensson P., Saleh N., Bouvier F., Böhm F., Settergren M., Caidahl K. et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2010; 96 (21): 1710–5. DOI: 10.1136/hrt.2010.199430
20. Freixa X., Bellera N., Ortiz-Pérez JT., Jiménez M., Paré C., Bosch X. et al. Ischaemic postconditioning revisited: Lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J*. 2012; 33 (1): 103–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr297
21. Hahn J.Y., Song Y.B., Kim E.K., Yu C.W., Bae J.-W., Chung W.-Y. et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation*. 2013; 128: 1889–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001690
22. Limalanathan S., Andersen G., Kløw N.-E., Abdelnoor M., Hoffmann P., Eritsland J. Effect of ischemic postconditioning on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI results of the POSTEMI (POstconditioning in ST-Elevation Myocardial Infarction) randomized trial. *J. Am. Heart Assoc*. 2014; 3 (2): e000679. DOI: 10.1161/JAHA.113.000679
23. Engstrøm T., Kelbø H., Helqvist S., Høfsten D.E., Kløvgaard L., Clemmensen P. et al. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 490–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0022
24. Ferdinandy P., Hausenloy D.J., Heusch G., Baxter G.F., Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol. Rev*. 2014; 66: 1142–74. DOI: 10.1124/pr.113.008300
25. Ma X., Zhang X., Li C., Luo M. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function in patients with acute myocardial infarction. *Scand. Cardiovasc. J*. 2006; 40 (6): 327–33. DOI: 10.1080/14017430601047864
26. Манчуров В.Н., Рязанкина Н.Б., Резцов Р.Ю., Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Влияние отдаленного ишемического пре- и посткондиционирования на кровоток в инфарктсвязанной артерии и функцию эндотелия у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2016; 56 (1): 6–11 / Manchurov V.N., Ryazankina N.B., Reztsov R.Yu., Skrypnik D.V., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. Effect of remote ischemic preconditioning and postconditioning on blood flow in the infarct-related artery and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologija*. 2016; 56 (1): 6–11 (in Russ.).
27. Reffelmann T., Kloner R.A. The 'no-reflow' phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart*. 2002; 87: 162–8. DOI: 10.1136/heart.87.2.162
28. Poli A., Fetiveau R., Vandoni P., del Rosso G., D'Urbano M., Seveso G., et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty. Real-time grading microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation*. 2002; 106 (3): 313–8.
29. Van't Hof A.W.J., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J.C., de Boer M.J., Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial blush grade. *Circulation*. 1998; 97: 2302–6.
30. Sorajja P., Gersh B.J., Costantini C., McLaughlin M.G., Zimetbaum P., Cox D.A. et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 2005; 26 (7): 667–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi167
31. Bekkers S.C., Yazdani S.K., Virmani R., Waltenberger J. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55 (16): 1649–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.037
32. Harelikau A. Ischemic postconditioning in prevention of myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction and elevation of ST-segment. *Cardiol. Belarus*. 2017; 9 (1): 60–78.

Поступила 23.05.2019

Принята к печати 29.05.2019