

## Роль микроваскулярной обструкции и внутримиокардиального кровоизлияния в реперфузионном повреждении сердца

К.В. Завадовский, А.В. Мухомедзянов, Л.Н. Маслов, Е.В. Вышлов, О.В. Мочула, М.А. Сиротина, Н.И. Рюмшина, А.С. Максимова, А.С. Кан, А.С. Слидневская

НИИ кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН  
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

### Резюме

Формирование микроваскулярной обструкции (МВО) коронарных артерий может способствовать увеличению смертности и развитию тяжелых осложнений у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), которым в дальнейшем проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Внутримиокардиальное кровоизлияние (ВМК) наблюдается у 41–50 % больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ЧКВ и сопровождается воспалением. Имеются данные о том, что микротромбы не участвуют в развитии МВО, которое ассоциировано с размером инфаркта, длительностью ишемии и отеком миокарда. Однако нет убедительных сведений о том, что последний играет важную роль в развитии МВО. Имеются доказательства того, что тромбоциты, воспаление,  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузка, нейропептид Y и эндотелин-1 могут быть задействованы в патогенезе МВО. Под вопросом остается роль дисфункции эндотелиальных клеток в формировании МВО у больных с ОИМ и ЧКВ. Неясно, снижается ли выработка оксида азота у пациентов с МВО. Получены лишь косвенные данные об участии воспаления в развитии МВО. Роль активных форм кислорода, некроптоза и пироптоза в патогенезе МВО остается неизученной. Участие тромбоксана  $\text{A}_2$ , вазопрессина и простаглицлина в развитии МВО ранее не исследовалось. Не получено убедительных доказательств роли спазма коронарных артерий в развитии МВО. Двойная антиагрегантная терапия повышает эффективность ЧКВ в предотвращении МВО. Неизвестно, способствуют ли адреналин или блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа улучшению коронарного кровотока у пациентов с МВО.

**Ключевые слова:** сердце, ишемия, реперфузия, микроваскулярная обструкция, феномен no-reflow.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный внутримиокардиальному кровоизлиянию, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.

**Автор для переписки:** Мухомедзянов А.В., e-mail: sasha\_m91@mail.ru

**Для цитирования:** Завадовский К.В., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Сиротина М.А., Рюмшина Н.И., Максимова А.С., Кан А.С., Слидневская А.С. Роль микроваскулярной обструкции и внутримиокардиального кровоизлияния в реперфузионном повреждении сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):6–18. doi: 10.18699/SSMJ20240201

## The role of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in reperfusion injury to the heart

K.V. Zavadovsky, A.V. Mukhomedzyanov, L.N. Maslov, E.V. Vyshlov, O.V. Mochula, M.A. Sirotnina, N.I. Ryumshina, A.S. Maksimova, A.S. Kan, A.S. Slidnevskaya

Cardiology Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution  
“Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”  
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a

### Abstract

Microvascular obstruction (MVO) of coronary arteries promotes an increase in mortality and major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction (AMI) and percutaneous coronary intervention (PCI). Intramyocardial hemorrhage (IMH) is observed in 41–50 % of patients with ST-segment elevation myocardial infarction and PCI and is

accompanied by inflammation. There is evidence that microthrombi are not involved in the development of MVO, which is associated with infarct size, the duration of ischemia, and myocardial edema. However, there is no conclusive evidence that the latter plays an important role in the development of MVO. There is evidence that platelets, inflammation,  $Ca^{2+}$  overload, neuropeptide Y, and endothelin-1 could be involved in the pathogenesis of MVO. The role of endothelial cell dysfunction in MVO formation in patients with AMI and PCI remains under question. It is unclear whether nitric oxide production is decreased in patients with MVO. It was obtained only indirect evidence on the involvement of inflammation in the development of MVO. The role of reactive oxygen species, necroptosis and pyroptosis in the pathogenesis of MVO is also not studied. The participation of thromboxane  $A_2$ , vasopressin, and prostacyclin in the formation of MVO is unknown. It was not obtained conclusive evidence on the involvement of coronary artery spasm in the development of MVO. Dual antiplatelet therapy improves the efficacy of PCI in prevention of MVO. It is unknown whether epinephrine or L-type  $Ca^{2+}$ -channel blockers improves coronary blood flow in patients with MVO.

**Key words:** heart, ischemia, reperfusion, microvascular obstruction, no-reflow phenomenon.

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

**Financing.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-65-10017. The section on intramyocardial hemorrhage was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.

**Correspondence author:** Mukhomedzyanov A.V., e-mail: sasha\_m91@mail.ru

**Citation:** Zavadovsky K.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mochula O.V., Sirotnina M.A., Rymshina N.I., Maksimova A.S., Kan A.S., Slidnevskaya A.S. The role of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in reperfusion injury to the heart. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):6–18. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240201

## Введение

Впервые термин «no-reflow» предложен G. Majno et al. в 1967 г. [1]. В своих исследованиях на кроликах авторы обнаружили, что восстановление мозгового кровообращения не происходит уже спустя 15 мин после ишемии головного мозга. Через несколько лет в экспериментах на собаках показано, что в патогенезе феномена «no-reflow» важную роль играет повреждение сосудов микроциркуляторного русла сердца [2]. Данный феномен впервые выявлен в 1985 г. у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и продолжительностью боли в грудной клетке на момент поступления в стационар менее трех часов [3]. На сегодняшний день исследователи чаще используют термин «микроваскулярная обструкция» (МВО) или «феномен замедленного кровотока», так как полное отсутствие восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии по данным ангиографии выявлялось только у 5 % больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), у остальных больных наблюдалось полное восстановление коронарного кровотока или МВО [4]. При этом некоторые исследователи считают, что no-reflow может изменяться от TIMI = 0–1 или TIMI = 0–2, в этом случае термины «no-reflow» и «МВО» используются как синонимы (TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) – тромболитический индекс при инфаркте миокарда) [5–9]. Существует корреляция между индексом TIMI, который определяют ангиографически,

и размером МВО, измеренным с помощью МРТ [10, 11].

Обнаружено, что у пациентов с ОИМ и ЧКВ продолжительность ишемии миокарда и размер инфаркта являются основными детерминантами тяжелой степени МВО [12–15]. МВО обнаружена у 59 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ и трехчасовой ишемией [14]. При длительности ишемии 4–6 ч МВО выявлялась у 72 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [14]. Размер инфаркта у пациентов с ИМпСТ и МВО был в 2 раза больше, чем у пациентов без МВО [12]. Следовательно, размер инфаркта и продолжительность ишемии являются предикторами развития МВО. Возможна и другая зависимость – чем больше зона МВО, тем больше размер инфаркта. Сообщалось, что площадь МВО составляет 1,9–5,4 % от массы левого желудочка (ЛЖ) у больных ИМпСТ и ЧКВ по данным МРТ [4, 11, 16–17] или 22 % от площади инфаркта [18]. По данным M.I. Zia et al., площадь МВО, измеренная с помощью МРТ, составляет 3,1 % от площади миокарда [19]. У больных ИМпСТ и МВО по данным МРТ размер инфаркта равнялся 13–32 % от массы ЛЖ после ЧКВ [11, 18, 20]. У пациентов с ИМпСТ и МВО после ЧКВ площадь ВМК составляла 3,8 % от массы ЛЖ [11]. В настоящее время при оценке МВО широко используют как ангиографию, так и МРТ, однако в последние годы исследователи все чаще отдают предпочтение МРТ как более точному методу оценки МВО. Ангиографические исследования более вариабельны.

## Распространенность микроваскулярной обструкции, анализ клинических данных

С помощью МРТ у 25 % пациентов с ИМпСТ обнаружена МВО [21]. В своих исследованиях G. Ndrepera et al. выявили, что использование ангиографии позволяет обнаружить МВО у 29 % больных ИМпСТ и ЧКВ [8]. По данным A. Maug et al., МВО диагностируется у 56 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ при использовании МРТ [21]. Эхокардиография выявляет МВО у 50 % больных ИМпСТ и ЧКВ [22]. При проведении ангиографии МВО диагностирована у 25 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [9]. По результатам наших исследований, формирование МВО наблюдается у 37 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [23]. Таким образом, у 25–56 % больных ИМпСТ и ЧКВ выявлена МВО.

По данным K.M. Abbo et al., феномен no-reflow наблюдается у 66 из 566 (11,6 %) пациентов с ОИМ и тромболитической терапией или ЧКВ, при этом при наличии no-reflow внутригоспитальная смертность пациентов с ОИМ в 10 раз больше, чем в его отсутствие [24]. У больных с МВО через 6 мес. после ОИМ риск возникновения осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой, был выше, чем у пациентов, у которых МВО не выявлялась [25]. Следует отметить, что внутригоспитальная смертность у пациентов с ОИМ и МВО составляла 14 %, в то время как у пациентов с ОИМ и без МВО – 3 % [26]. В случае наличия no-reflow наблюдалось увеличение смертности в течение трех лет после ОИМ [27], так же как и внутригоспитальной смертности у больных ИМпСТ [9]. Уровень смертности был выше у пациентов с ИМпСТ и МВО, чем у лиц без МВО [12].

Осложнения, возникающие в течение двух лет у больных ОИМ и МВО, развивались чаще, чем у пациентов без МВО [25]. МВО является независимым прогностическим фактором неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИМпСТ [28]. Наличие феномена no-reflow у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ является сильным независимым прогностическим фактором уровня смертности в течение пяти лет [8]. Формирование МВО в большинстве случаев приводило к увеличению размеров инфаркта миокарда, снижению фракции выброса ЛЖ и высокой смертности в течение пяти лет после ОИМ [29], способствовало неблагоприятному ремоделированию сердца спустя 8 мес. после ОИМ [30], увеличению частоты осложнений в течение 6 мес. после ИМпСТ [31]. Таким образом, МВО является предиктором развития осложнений у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [32–36].

## Механизмы формирования микроваскулярной обструкции

### Микроэмболизация и микротромбы

В 2012 г. у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ проводили оценку МВО по степени перфузии миокарда [37]. Образцы крови брали из коронарных артерий и аорты для выявления микрочастиц. Обнаружено, что концентрация микрочастиц в коронарной артерии зависела от выраженности МВО. В конечном итоге авторы пришли к выводу, что в ее развитие могут быть вовлечены микрочастицы (мелкие мембранные везикулы (0,5–1 мкм), которые высвобождаются различными клетками). Полученные результаты выглядят сомнительными, поскольку за последние 10 лет они не были подтверждены другими исследователями. Более того, плацебо-контролируемые исследования у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ показали, что микротромбы не участвуют в МВО: интракоронарное введение альтеплазы не влияло на размер МВО, измеряемый с помощью МРТ [10, 11, 38]. Альтеплаза не только не уменьшала размер инфаркта, но и способствовала развитию ВМК у пациентов с TIMI < 2 [11].

### Агрегация тромбоцитов и вязкость крови

Показано, что степень МВО ниже у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, которые получали аспирин [39]. У пациентов с ИМпСТ и no-reflow назначение гепарина на догоспитальном этапе с последующим ЧКВ способствовало снижению частоты случаев возникновения no-reflow (TIMI = 0–1) на 13 % [40]. У больных ИМпСТ и ЧКВ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов коррелировала с частотой возникновения МВО [41]. Продемонстрирована зависимость между агрегацией тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов и частотой возникновения МВО [41]. Следовательно, тромбоциты могут участвовать в развитии МВО. Известно, что они способны выделять сильный сосудосуживающий фактор тромбоксан A<sub>2</sub> [42]. Хроническое применение аспирина, который является неселективным ингибитором синтеза тромбоксана A<sub>2</sub>, способствовало уменьшению в сыворотке крови уровня его метаболита тромбоксана B<sub>2</sub> [42], что указывает на возможное участие тромбоксана A<sub>2</sub> в механизме формирования МВО. МВО чаще наблюдалась у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ и высокой реактивностью тромбоцитов, чем с низкой [43]. Таким образом, требуется дальнейшее изучение роли тромбоксана A<sub>2</sub> в механизме развития МВО.

Обнаружено, что возникновение острого коронарного синдрома связано с изменением вязко-

сти крови [44]. Вязкость крови в левой и правой коронарных артериях у больных ОИМ при низкой и высокой скорости сдвига была соответственно на 29 и 15 % больше, чем у лиц без ОИМ [49]; при наличии у пациентов с ИМпST MBO, определяемой ангиографически и электрокардиографически, вязкость крови как при низкой, так и при высокой скорости сдвига была больше, чем в ее отсутствие [45]. Таким образом, изменение вязкости крови может служить предиктором развития MBO у пациентов с ОИМ.

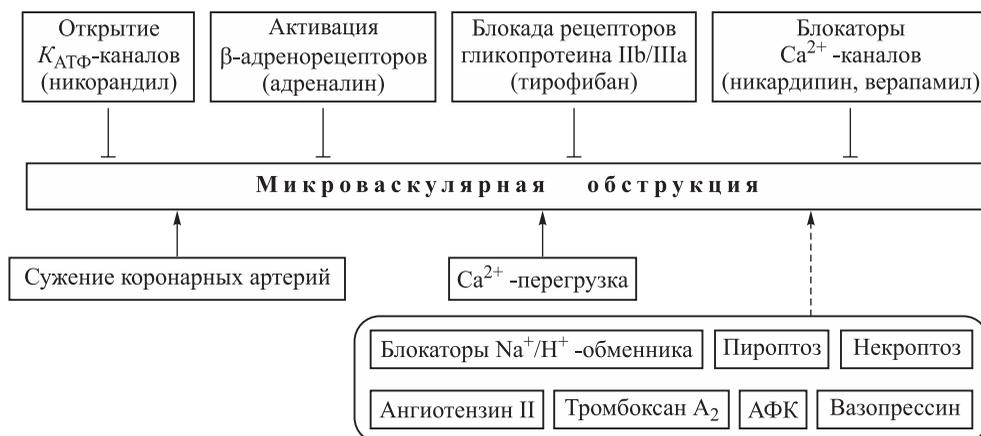
### Эндотелиальная дисфункция и изменение сосудистого тонуса

Роль нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации в развитии MBO на сегодняшний день остается неясной. Прежде всего это связано с тем, что в терапии MBO у больных ОИМ не применялся стандартный эндотелий-зависимый вазодилататор ацетилхолин. В свою очередь, в экспериментах на карликовых домашних свиньях и собаках с окклюзией и реперфузией коронарных артерий использовали эндотелий-независимые вазодилататоры (доноры NO, блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа, никорандил) при лечении MBO [46]. По данным литературы, для релаксации коронарных артерий у животных применяли как эндотелий-независимые, так и эндотелий-зависимые препараты (агонисты  $\beta$ -адренорецепторов, аденозин) [47]. Применение блокаторов  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа способствовало эндотелий-независимому расширению коронарных артерий [48], интракоронарное введение верапамила уменьшало частоту возникновения феномена no-reflow и размер MBO у пациентов с ИМпST [49, 50]. Та-

ким образом, можно предположить, что спазм микрососудов и перегрузка ионами  $Ca^{2+}$  гладких мышц сосудов играет важную роль в развитии MBO. Следовательно, спазм коронарных артерий может быть вовлечен в механизм формирования MBO (рисунок).

При интракоронарном введении донора NO нитропруссид натрия обнаружено улучшение кровотока по индексу TIMI у пациентов с ОИМ и ЧКВ [51]. Согласно другим исследованиям, проведенным на большем количестве больных ОИМ и ЧКВ, нитропруссид натрия не влиял на интенсивность кровотока [52, 53]. Полученные результаты говорят о том, что спазм коронарных артерий может не участвовать в механизме образования MBO.

Обнаружено, что концентрация эндотелина-1 в плазме крови коронарного синуса и в плазме периферической крови у больных стабильной стенокардией меньше, чем у пациентов с ОИМ [54]. Содержание эндотелина-1 в плазме ассоциировано с наличием MBO и уровнем смертности [55]. Следовательно, увеличение содержания эндотелина-1 в крови может играть важную роль в формировании MBO. Известно, что нейропептид Y обладает выраженными вазоконстрикторными свойствами [56]. У добровольцев, которым интракоронарно вводили нейропептид Y, наблюдался спазм коронарных артерий [57]. Его уровень в плазме крови у пациентов с ИМпST и no-reflow (TIMI = 0–2) был выше, чем у пациентов с ИМпST и без MBO [5], однако N. Herring et al. не обнаружили различий в величине индекса TIMI у пациентов с ИМпST в зависимости от содержания нейропептида Y в крови коронарного синуса



Роль различных факторов, влияющих на развитие MBO. АФК – активные формы кислорода  
The role of various factors affecting MVO development

[58]. Необходимы дальнейшие исследования влияния нейротропного фактора и эндотелина-1 на степень МВО.

В исследованиях на крысах обнаружено, что внутривенное введение аргинин-вазопрессина привело к спазму коронарных артерий и подъему сегмента ST [59]. Вазопрессин вызывал сокращение изолированных коронарных артериол, выделенных из сердца пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [60]. Однако роль вазопрессина в формировании МВО ранее не изучалась.

### Роль $\beta$ -адренорецепторов и $K_{ATP}$ -каналов в механизме МВО

Показано, что у 9 из 12 пациентов с ИМпСТ и ЧКВ интракоронарное введение адреналина полностью устраняло феномен no-reflow [61]. Однако в данное исследование было включено всего 12 пациентов, в связи с этим трудно сказать, могут ли действительно агонисты  $\beta$ -адренорецепторов влиять на степень МВО. У пациентов с ИМпСТ и ЧКВ и no-reflow (TIMI = 0–1) интракоронарное введение адреналина значительно улучшало коронарный кровоток [62]. Частота осложнений у пациентов, получавших адреналин, была меньше по сравнению с больными, получавшими аденозин, спустя год после ИМпСТ [63]. В исследованиях, проведенных на мини-свиньях, у которых воспроизводили коронароокклюзию (3 ч) с последующей реперфузией (1 ч), предварительное введение антагониста  $\beta_1/\beta_2$ -адренорецепторов пропранолола не оказало влияния на степень МВО [64]. Таким образом, необходимо выявление корреляционной связи между размером МВО и использованием  $\beta_1$ -адреноблокаторов у пациентов с ОИМ и ЧКВ (см. рисунок).

Продемонстрировано, что применение пинацидила, «открывателя» АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов ( $K_{ATP}$ -каналов), способствует эндотелий-зависимому расширению коронарных артерий [46]. При этом введение никорандила, донора NO и «открывателя»  $K_{ATP}$ -каналов, вызывало эндотелий-независимое расширение коронарных артерий [46]. Помимо этого никорандил также способствовал снижению частоты развития МВО у пациентов с ОИМ [65]. Однако по данным других исследований, введение нитропруссид натрия пациентам с ОИМ и ЧКВ не оказывало влияние на феномен no-reflow [52, 53]. Следовательно, расширение коронарных артерий после воздействия никорандила происходит за счет открытия  $K_{ATP}$ -каналов, которые расположены в этих сосудах, а не за счет увеличения концентрации NO (см. рисунок).

### МВО и постинфарктное ремоделирование сердца

Сообщалось, что объем ЛЖ увеличивается у пациентов с ОИМ и МВО в течение 6 мес. после ОИМ по сравнению с пациентами с ОИМ без МВО [66]. Обнаружена положительная корреляция между размером инфаркта и тяжелой МВО с развитием неблагоприятного ремоделирования миокарда в течение 6 мес. после ОИМ [15]. Эти данные подтверждены и другими исследователями [29, 31, 67]. Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ наблюдалось у 27 % пациентов через 1 год после ИМпСТ и ЧКВ [42]. По результатам МРТ размер инфаркта и МВО были предикторами неблагоприятного ремоделирования сердца [42]. Ремоделирование ЛЖ, которое определяли как увеличение конечного диастолического объема ЛЖ на  $\geq 10$  % от исходного уровня спустя 4 месяца после ИМпСТ и ЧКВ, чаще наблюдалось у пациентов с МВО [68]. По данным МРТ, аспирационная тромбэктомия перед ЧКВ уменьшала размеры инфаркта, площадь МВО и ремоделирование ЛЖ у больных ИМпСТ с высокой тромботической нагрузкой [18]. Однако M.I. Dregoes et al. не обнаружили связи между постинфарктным ремоделированием сердца и МВО [69]. Следует отметить, что в этом исследовании МВО оценивалась с помощью эхокардиографии.

### Связь воспаления и МВО

Показано, что у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ повышение содержания в плазме крови лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ) и креатинфосфокиназы положительно коррелирует с высокой степенью МВО и отрицательно – с высокой фракцией выброса ЛЖ [21, 39]. Обнаружено, что у пациентов с ИМпСТ и МВО пик концентрации моноцитов  $CD^{14+}CD^{16-}$ , а также общее содержание моноцитов и нейтрофилов выше, чем у пациентов без МВО [70]. Повышение уровня СРБ и интерлейкина-6 в плазме крови у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ может являться фактором риска развития МВО [13]. Показано, что содержание интерлейкина-18 в сыворотке крови больше у пациентов с ИМпСТ и МВО, чем у пациентов, у которых МВО не выявлялась [71]. Нами установлено, что у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ при наличии МВО концентрация СРБ в плазме крови на седьмой день после поступления в стационар в 13 раз больше, чем в ее отсутствие (неопубликованные данные). Таким образом, СРБ и интерлейкины могут участвовать в механизме развития МВО.

## Участие сахарного диабета в патогенезе МВО

Обнаружено, что гипергликемия сопровождается МВО у больных сахарным диабетом и ОИМ [72]. Нами также установлено, что сочетание МВО и ВМК чаще встречается у пациентов с гипергликемией и сахарным диабетом (неопубликованные данные). Однако показано, что площадь МВО может быть одинаковой у пациентов с сахарным диабетом и без него [19]. Исследователи не анализировали взаимодействие между сахарным диабетом 2 типа, инсулинозависимым диабетом, частотой возникновения и площадью МВО. Таким образом, молекулярный механизм усугубления МВО при сахарном диабете остается невыясненным.

## Влияние отека миокарда на МВО

Согласно данным, полученным с помощью МРТ, у 50 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ наличие МВО сопровождается интерстициальным отеком миокарда [52, 73, 74]. Отек может вызвать внешнее сдавление коронарных артерий и спровоцировать МВО. В.Н. Chen et al. обнаружили, что объемная фракция внеклеточной жидкости миокарда больше у пациентов с МВО и ВМК [67]. По данным МРТ, отек миокарда у пациентов с ИМпСТ и МВО был больше, чем у пациентов без МВО ( $p < 0,01$ ) [75]. Однако в клинических и экспериментальных исследованиях диуретические средства для лечения МВО не использовались. Таким образом, значение отека миокарда в патогенезе МВО остается неизвестным.

## ВМК

МВО часто сопровождается ВМК, их сочетание встречается у 35–51 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, а площадь кровоизлияния составляет около 3 % от массы ЛЖ [14, 18, 20, 23, 76]. ВМК без МВО наблюдается у 15 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [20]. У свиней с коронароокклюзией (40 мин) и реперфузией (24 ч) площадь ВМК достигала максимума через 24 ч после восстановления коронарной перфузии и составляла около 4 % от площади ЛЖ, тогда как максимальная площадь МВО достигала пика через 120 мин после восстановления коронарного кровотока [74]. Максимальная площадь ВМК обнаружена у крыс с 90-минутной коронароокклюзией и последующей 48-часовой реперфузией [77]. МВО предшествовала повреждению микрососудов и возникновению ВМК, причем появление ВМК коррелировало с негативным исходом и развитием неблагоприятного ремоделирования желудочков. У больных ОИМ большая площадь ВМК была связана с длитель-

ностью ишемии и отсроченной реперфузией [78]. ВМК развивалось у свиней после 40–120-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии [74]. По данным M. Ma et al., ВМК не возникало до успешной реперфузии сердца, а его размер коррелировал с размером инфаркта и площадью МВО [14]. ВМК часто развивается у пациентов с ИМпСТ, имеющих более широкие и глубокие зубцы Q на ЭКГ [78]. Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия может способствовать его формированию у пациентов с ОИМ и ЧКВ [79]. Сообщалось, что применение альтеплазы у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ способствует появлению ВМК [11]. Сочетание МВО и ВМК наблюдалось у 36–44 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ по данным МРТ [14, 23]. Патогенез ВМК остается неясным. Обнаружено, что у пациентов с ВМК увеличено содержание СРБ, интерлейкина-6, фибриногена и нейтрофилов по сравнению с пациентами без ВМК [68, 76]. Нами показано, что возникновение ВМК сопровождается повышением уровня СРБ в плазме крови в 13 раз у пациентов с ИМпСТ и МВО (неопубликованные данные). В целом роль воспаления в развитии ВМК требует дальнейшего изучения.

## Фармакотерапия при МВО

В последние годы в профилактике МВО большое внимание уделяется ДААТ (двойная антиагрегантная терапия, включающая три возможные комбинации: аспирин и клопидогрел; аспирин и прасугрел; аспирин и тикагрелор) [33, 79]. Некоторые исследователи использовали ДААТ в 97 % случаев у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [33]. У больных ИМпСТ и ЧКВ, которые получали антагонист  $P2Y_{12}$ -рецепторов клопидогрел, частота возникновения МВО составляла 66 %, в свою очередь у получавших антагонисты  $P2Y_{12}$ -рецепторов прасугрел или тикагрелор формирование МВО наблюдалось в 49 % случаев [80]. При интракоронарном введении тирофибана (ингибитор рецепторов гликопротеина IIb/IIIa) МВО возникала реже, чем при внутривенном [17]. Эффективность ДААТ зависит от ингибирования агрегации тромбоцитов, в связи с чем требуется оценка ее влияния на агрегацию тромбоцитов. E. Massalha et al. сообщили о низкой чувствительности к аспирину или ингибиторам  $P2Y_{12}$ -рецепторов, которая выявлена у 29 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [79]. Снижение реакции тромбоцитов на ДААТ сопровождалось увеличением выраженности МВО [79].

Ранее описано, что аденозин способен уменьшать частоту возникновения МВО [81]. Однако G. Niccoli et al. обнаружили, что если вводить

аденозин интракоронарно, то снижения частоты формирования МВО не происходит [53]. Схожие данные получены и другими исследователями [52]. Кроме того, известно, что аденозин способен усугублять ишемические и реперфузионные повреждения сердца, вызывая синдром коронарного обкрадывания [82]. Таким образом, использование аденозина для лечения ОИМ и МВО нецелесообразно. Показано, что интракоронарное введение никорандила снижает частоту возникновения МВО (TIMI = 0–2) у пациентов ( $n = 170$ ) с ИМпСТ и ЧКВ по сравнению с группой принимающих плацебо [6].

Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов увеличивали коронарный кровоток у собак без повреждения коронарных артерий и ишемии миокарда [83]. Однако у собак с коронарным стенозом интракоронарное введение норадrenalина повышало потребление кислорода миокардом и вызывало гипоксию [84]. Введение агониста  $\beta_1/\beta_2$ -адренорецепторов изопротеренола (0,1 мкг/кг/мин) увеличивало размер инфаркта у кроликов при коронароокклюзии и реперфузии коронарных артерий [85]. Эти данные свидетельствуют о том, что использование агонистов  $\beta$ -адренорецепторов может еще сильнее ухудшить состояние у пациентов с ОИМ. Несмотря на это, проведены клинические исследования по влиянию адреналина в лечении МВО [62] и обнаружено, что интракоронарная инфузия адреналина уменьшает площадь МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ [63, 64]. Однако в этих исследованиях не проводилась оценка влияния адреналина на маркеры повреждения миокарда тропонин I или креатинфосфокиназу, что затрудняет оценку роли адреналина в отношении реперфузионного повреждения сердца. Таким образом, использование адреналина для лечения МВО возможно, но необходимо дополнительное изучение его негативных эффектов (см. рисунок).

В ряде исследований продемонстрировано, что блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа способны вызывать дилатацию коронарных артерий [46, 48]. Интракоронарная инфузия верапамила после введения нитроглицерина улучшала степень кровотока по индексу TIMI у 89 % пациентов с ОИМ и ЧКВ [50], а также выраженность МВО [49], частоту возникновения no-reflow (TIMI = 0–1) у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [86].

Следовательно, можно сделать вывод о том, что блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа способны уменьшать частоту возникновения и степень МВО (см. рисунок).

## Заключение

Тромбоциты и  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузка гладкомышечных клеток сосудов коронарных артерий могут участвовать в патогенезе МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Продолжительность ишемии и размер инфаркта являются предикторами формирования МВО. ВМК обнаруживалось у 41–50 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ. Роль воспаления в образовании МВО остается под вопросом. Увеличение вязкости крови также может быть вовлечено в механизм образования МВО. Замедленный кровоток и наличие феномена no-reflow способствуют неблагоприятному ремоделированию миокарда. Остается неясным участие эндогенных катехоламинов в развитии МВО. Аденозин и нитропруссид натрия не оказывают положительного влияния на МВО, в то время как использование никорандила и блокаторов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа может быть перспективным. Применение ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa и антагонистов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов для лечения МВО малоэффективно. Двойная антиагрегантная терапия повышает эффективность ЧКВ в профилактике МВО.

Таким образом, формирование МВО у пациентов с ОИМ является отягчающим фактором и способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений после проведения ЧКВ. На сегодняшний день эффективной терапии данной патологии не существует. Необходимо более тщательное изучение механизмов развития МВО и факторов, способствующих ее возникновению. В связи с этим поиск новых препаратов, способных уменьшать размер МВО, является актуальной задачей современной кардиологии. Углубленное изучение патогенеза МВО могло бы помочь в разработке более эффективной терапии феномена no-reflow. В частности, до сих пор неясно, нарушается ли при МВО продукция NO, тромбоксана A<sub>2</sub>, простаглицлина, которые регулируют тонус коронарных сосудов. Не изучена роль провоспалительных цитокинов и окислительного стресса в механизме формирования феномена no-reflow.

## Список литературы / References

1. Majno G., Ames A., Chaing J., Wright R.L. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet*. 1967;290(7515):569–570. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90552-1
2. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974;54(6):1496–1508. doi: 10.1172/JCI107898

3. Schofer J., Montz R., Mathey D.G. Scintigraphic evidence of the “no reflow” phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985;5(3):593–598. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80381-8
4. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(2):133–135. doi: 10.1093/ehjci/jey159
5. Cuculi F., Herring N., de Caterina A.R., Banning A.P., Prendergast B.D., Forfar J.C., Choudhury R.P., Channon K.M., Kharbanda R.K. Relationship of plasma neuropeptide Y with angiographic, electrocardiographic and coronary physiology indices of reperfusion during ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2013;99(16):1198–1203. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303443
6. Feng C., Liu Y., Wang L., Niu D., Han B. Effects of early intracoronary administration of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung Circ.* 2019;28(6):858–865. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.097
7. Li Q., Zhao Y.G., Wang Z., Jiang H.P., Liu W.B., Cao B.F. Effects of first high-dose atorvastatin loading in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Ther.* 2018;25(3):e291–e298. doi: 10.1097/MJT.0000000000000370
8. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M., Keta D., Seyfarth M., Byrne R.A., Pache J., Alger P., Mehilili J., Schömig A., Kastrati A. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(21):2383–2389. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054
9. Rossington J.A., Sol E., Masoura K., Aznaouridis K., Chelliah R., Cunningham M., Davison B., John J., Oliver R., Hoye A. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart.* 2020;7(2):e001215. doi: 10.1136/openhrt-2019-001215
10. Maznyczka A.M., McCartney P.J., Oldroyd K.G., Lindsay M., McEntegart M., Eteiba H., Rocchiccioli P., Good R., Shaikat A., Robertson K., ... Berry C. Effects of intracoronary alteplase on microvascular function in acute myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(3):e014066. doi: 10.1161/JAHA.119.014066
11. Maznyczka A.M., McCartney P., Duklas P., McEntegart M., Oldroyd K.G., Greenwood J.P., Muir D., Chowdhary S., Gershlick A.H., Appleby C., ... Trial of low-dose adjunctive alteplase during primary PCI) investigators. Effect of coronary flow on intracoronary alteplase: a prespecified analysis from a randomised trial. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-317828. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317828
12. Bonfig N.L., Soukup C.R., Shah A.A., Davidson S.J., Stanberry L.I., Okeson B.K., Traverse J.H. Circadian dependence of microvascular obstruction during ST-segment elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2022;366:25–29. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.012
13. Holzknicht M., Tiller C., Reindl M., Lechner I., Troger F., Hosp M., Mayr A., Brenner C., Klug G., Bauer A., Metzler B., Reinstadler S.J. C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2021;338:30–36. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.06.023
14. Ma M., Diao K.Y., Yang Z.G., Zhu Y., Guo Y.K., Yang M.X., Zhang Y., He Y. 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. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11617. doi: 10.1097/MD.00000000000011617
15. Tarantini G., Razzolini R., Cacciavillani L., Bilato C., Sarais C., Corbetti F., Marra M.P., Napodano M., Ramondo A., Illiceto S. Influence of transmural injury, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(8):1033–1040. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.05.022
16. Berry C., Ibáñez B. Intramyocardial hemorrhage: the final frontier for preventing heart failure post-myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(1):49–51. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.002
17. Ma Q., Ma Y., Wang X., Li S., Yu T., Duan W., Wu J., Wen Z., Jiao Y., Sun Z., Hou Y. Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2020;36(6):1121–1132. doi: 10.1007/s10554-020-01800-0
18. Zajdel W., Miszalski-Jamka T., Zalewski J., Legutko J., Żmudka K., Paszek E. Cardiac magnetic resonance shows improved outcomes in patients with an st-segment elevation myocardial infarction and a high thrombus burden treated with adjuvant aspiration thrombectomy. *J. Clin. Med.* 2022;11(17):5000. doi: 10.3390/jcm11175000
19. Zia M.I., Ghugre N.R., Roifman I., Strauss B.H., Walcarius R., Mohammed M., Sparkes J.D., Dick A.J., Wright G.A., Connelly K.A. Comparison of the frequencies of myocardial edema determined by cardiac magnetic resonance in diabetic versus nondiabetic patients having percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2014;113(4):607–612. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.040
20. Lechner I., Reindl M., Tiller C., Holzknicht M., Fink P., Troger F., Angerer G., Angerer S., Henninger B., Mayr A., ... Reinstadler S.J. Temporal trends in infarct severity outcomes in st-segment-elevation myo-

cardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(15):e028932. doi: 10.1161/JAHA.122.028932

21. Mayr A., Klug G., Schocke M., Trieb T., Mair J., Pedarnig K., Pachinger O., Jaschke W., Metzler B. Late microvascular obstruction after acute myocardial infarction: relation with cardiac and inflammatory markers. *Int. J. Cardiol.* 2012;157(3):391–396. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.12.090

22. Ober C.D., Ober M.C., Iancu A.C. Serial transthoracic coronary Doppler shows complete reversibility of microvascular obstruction pattern at one month after reperfused acute myocardial infarction. *Med. Ultrason.* 2017;19(1):45–50. doi: 10.11152/mu-941

23. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2021;61(5):23–31. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1500

Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Usov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(5):23–31. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1500

24. Abbo K.M., Dooris M., Glazier S., O'Neill W.W., Byrd D., Grines C.L., Safian R.D. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 1995;75(12):778–782. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80410-x

25. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Barouch L.A., Schulman S.P., Blumenthal R.S., Lima J.A. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(8):765–772. doi: 10.1161/01.cir.97.8.765

26. Romano M., Buffoli F., Lettieri C., Aroldi M., Tomasi L., Baccaglioni N., Rosiello R., Zanini R. No reflow in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction at high risk: incidence and predictive factors. *Minerva Cardioangiol.* 2005;53(1):7–14.

27. Kim M.C., Cho J.Y., Jeong H.C., Lee K.H., Park K.H., Sim D.S., Yoon N.S., Youn H.J., Kim K.H., Hong Y.J., ... Ahn Y. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no reflow phenomena following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Korean Circ. J.* 2016;46(4):490–498. doi: 10.4070/kcj.2016.46.4.490

28. Galiuto L., Garramone B., Scarà A., Rebuzzi A.G., Crea F., La Torre G., Funaro S., Madonna M., Fedele F., Agati L. AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left

ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(5):552–559. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.051

29. Klug G., Mayr A., Schenk S., Esterhammer R., Schocke M., Nocker M., Jaschke W., Pachinger O., Metzler B. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012;14(1):46. doi: 10.1186/1532-429X-14-46

30. Kitabata H., Kubo T., Ishibashi K., Komukai K., Tanimoto T., Ino Y., Kashiwagi M., Ozaki Y., Shiono Y., Shimamura K., ... Akasaka T. Prognostic value of microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention on left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(10):1046–1054. doi: 10.1016/j.jcin.2013.05.014

31. Khorramirouz R., Corban M.T., Yang S.W., Lewis B.R., Bois J., Foley T., Lerman L.O., Herrmann J., Oh J.K., Lerman A. Microvascular obstruction in non-infarct related coronary arteries is an independent predictor of major adverse cardiovascular events in patients with ST segment-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2018;273:22–28. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.020

32. Marcos-Garcés V., Perez N., Gavara J., Lopez-Lereu M.P., Monmeneu J.V., Rios-Navarro C., de Dios E., Merenciano-González H., Gabaldon-Pérez A., Cánoves J., ... Bodi V. Risk score for early risk prediction by cardiac magnetic resonance after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2022;349:150–154. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.11.050

33. Pezel T., Besseyre des Horts T., Schaaf M., Croisille P., Bière L., Garcia-Dorado D., Jossan C., Roubille F., Cung T.T., Prunier F., ... Mewton N. Predictive value of early cardiac magnetic resonance imaging functional and geometric indexes for adverse left ventricular remodelling in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction: A report from the CIRCUS study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2020;113(11):710–720. doi: 10.1016/j.acvd.2020.05.024

34. Reindl M., Stiermaier T., Lechner I., Tiller C., Holzknacht M., Mayr A., Schwaiger J.P., Brenner C., Klug G., Bauer A., ... Reinstadler S.J. Cardiac magnetic resonance imaging improves prognostic stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Eur. Heart J. Open.* 2021;1(3):oeab033. doi: 10.1093/ehjopen/oeab033

35. Russo M., Montone R.A., D'Amario D., Camilli M., Canonico F., Santamaria C., Iannaccone G., Pedicino D., Pidone C., Galli M., ... Crea F. Role of perilipin 2 in microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021;10(6):633–642. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa004

36. Zhang M., Lu Y., Li Z., Shao Y., Chen L., Yang Y., Xi J., Chen M., Jiang T. Value of fast MVO identification from contrast-enhanced cine (CE-SSFP) combined with myocardial strain in predicting adverse events in patients after st-elevation myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;8:804020. doi: 10.3389/fcvm.2021.804020
37. Porto I., Biasucci L.M., de Maria G.L., Leone A.M., Niccoli G., Burzotta F., Trani C., Tritarelli A., Vergallo R., Liuzzo G., Crea F. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur. Heart J.* 2012;33(23):2928–2938. doi: 10.1093/eurheartj/ehs065
38. McCartney P.J., Eteiba H., Maznyczka A.M., McEntegart M., Greenwood J.P., Muir D.F., Chowdhary S., Gershlick A.H., Appleby C., Cotton J.M., ... T-TIME Group. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(1):56–68. doi: 10.1001/jama.2018.19802
39. Jesel L., Morel O., Ohlmann P., Germain P., Faure A., Jahn C., Coulbois P.M., Chauvin M., Bareiss P., Roul G. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Int. J. Cardiol.* 2007;121(2):139–147. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.10.022
40. Bloom J.E., Andrew E., Nehme Z., Dinh D.T., Fernando H., Shi W.Y., Vriesendorp P., Nanayakarra S., Dawson L.P., Brennan A., ... Stub D. Pre-hospital heparin use for ST-elevation myocardial infarction is safe and improves angiographic outcomes. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021;10(10):1140–1147. doi: 10.1093/ehjacc/zuab032
41. Zalewski J., Durak M., Lech P., Gajos G., Undas A., Nessler J., Rostawiecka A., Zmudka K. Platelet activation and microvascular injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2012;70(7):677–684.
42. Basili S., Tanzilli G., Raparelli V., Calvieri C., Pignatelli P., Carnevale R., Dominici M., Placanica A., Arrivi A., Farcomeni A., Barilla F., Mangieri E., Vioi F. Aspirin reload before elective percutaneous coronary intervention: impact on serum thromboxane b2 and myocardial reperfusion indexes. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7(4):577–584. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001197
43. Aitmokhtar O., Paganelli F., Benamara S., Azaza A., Bonello L., Hamza O., Seddiki S., Benathmane T., Saidane M., Bouzid A., ... Benkhedda S. Impact of platelet inhibition level on subsequent no-reflow in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2017;110(11):626–633. doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.017
44. Lee S.R., Jung J.M., Jung L.Y., Lee J.H., Lee S.H., Rhee K.S., Chae J.K., Kim W.H., Ko J.K., Lee D.H., Rosenson R.S. Elevated coronary whole blood viscosity in acute coronary syndrome patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;55(1):85–94. doi: 10.3233/CH-131692
45. Fracassi F., Vetrugno V., Mandurino-Mirizzi A., Cosentino N., Panicale S., Caprari P., Niccoli G., Crea F. Effect of hemorheological parameters on myocardial injury after primary or elective percutaneous coronary intervention. *Coron. Artery Dis.* 2018;29(8):638–646. doi: 10.1097/MCA.0000000000000661
46. Ghaleh B., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Giudicelli J.F., Berdeaux A. Comparisons of the effects of nicorandil, pinacidil, nicardipine and nitroglycerin on coronary vessels in the conscious dog: role of the endothelium. *Br. J. Pharmacol.* 1995;114(2):496–502. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13254.x
47. Abebe W., Makujina S.R., Mustafa S.J. Adenosine receptor-mediated relaxation of porcine coronary artery in presence and absence of endothelium. *Am. J. Physiol.* 1994;266(5 Pt 2):H2018–H2025. doi: 10.1152/ajpheart.1994.266.5.H2018
48. Toda N., Matsumoto T., Yoshida K. Comparison of hypoxia-induced contraction in human, monkey, and dog coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 1992;262(3Pt2):H678–H683. doi: 10.1152/ajpheart.1992.262.3.H678
49. Abdelaziz H.K., Elkilany W., Khalid S., Sabet S., Saad M. Efficacy and safety of intracoronary verapamil versus sodium nitroprusside for the prevention of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2017;28(1):11–16. doi: 10.1097/MCA.0000000000000423
50. Piana R.N., Paik G.Y., Moscucci M., Cohen D.J., Gibson C.M., Kugelmass A.D., Carrozza J.P. Jr., Kuntz R.E., Baim D.S. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1994;89(6):2514–2518. doi: 10.1161/01.cir.89.6.2514
51. Wang H.J., Lo P.H., Lin J.J., Lee H., Hung J.S. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004;63(2):171–176. doi: 10.1002/ccd.20149
52. Nazir S.A., McCann G.P., Greenwood J.P., Kunadian V., Khan J.N., Mahmoud I.Z., Blackman D.J., Been M., Abrams K.R., Shipley L., Wilcox R., Adgey A.A., Gershlick A.H. Strategies to attenuate microvascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur. Heart J.* 2016;37(24):1910–1919. doi: 10.1093/eurheartj/ehw136

53. Niccoli G., Rigattieri S., de Vita M.R., Valgimigli M., Corvo P., Fabbiochi F., Romagnoli E., de Caterina A.R., La Torre G., Lo Schiavo P., ... Crea F. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(6):580–589. doi: 10.1016/j.jcin.2013.02.009
54. Taylor A.J., Bobik A., Richards M., Kaye D., Raines G., Gould P., Jennings G. Myocardial endothelin-1 release and indices of inflammation during angioplasty for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2004;148(2):e10. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.018
55. Eitel I., Nowak M., Stehl C., Adams V., Fierman G., Hildebrand L., Desch S., Schuler G., Thiele H. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am. Heart J.* 2010;159(5):882–890. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.019
56. Tan C.M.J., Green P., Tapoulal N., Lewandowski A.J., Leeson P., Herring N. The role of neuropeptide Y in cardiovascular health and disease. *Front. Physiol.* 2018;9:1281. doi: 10.3389/fphys.2018.01281
57. Clarke J.G., Davies G.J., Kerwin R., Hackett D., Larkin S., Dawbarn D., Lee Y., Bloom S.R., Yacoub M., Maseri A. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet.* 1987;1(8541):1057–1059. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90483-1
58. Herring N., Tapoulal N., Kalla M., Ye X., Borysova L., Lee R., Dall'Armellina E., Stanley C., Ascione R., Lu C.J., ... Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2019;40(24):1920–1929. doi: 10.1093/eurheartj/ehz115
59. Gutstein W.H., Anversa P., Guideri G. Coronary artery spasm: involvement of small intramyocardial branches. *Atherosclerosis.* 1987;67(1):1–7. doi: 10.1016/0021-9150(87)90258-9
60. Sellke N., Kuczmarowski A., Lawandy I., Cole V.L., Ehsan A., Singh A.K., Liu Y., Sellke F.W., Feng J. Enhanced coronary arteriolar contraction to vasopressin in patients with diabetes after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;156(6):2098–2107. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.090
61. Aksu T., Guler T.E., Colak A., Baysal E., Durukan M., Sen T., Guray U. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:10. doi: 10.1186/s12872-015-0004-6
62. Navarese E.P., Frediani L., Kandzari D.E., Caiazzo G., Cennamo A.M., Cortese B., Piva T., Mućaj A., Tumscitz C., Papani F., ... Kubica J. 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. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;97(4):602–611. doi: 10.1002/ccd.29113
63. Darwish A., Frere A.F., Abdelsamie M., Awady W.E., Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Ann. Saudi. Med.* 2022;42(2):75–82. doi: 10.5144/0256-4947.2022.75
64. Zhao J., Yang Y., You S., Cui C., Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Int. J. Cardiol.* 2007;115(3):334–341. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.017
65. Ito H., Taniyama Y., Iwakura K., Nishikawa N., Masuyama T., Kuzuya T., Hori M., Higashino Y., Fujii K., Minamino T. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(3):654–660. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00604-4
66. Bolognese L., Carrabba N., Parodi G., Santoro G.M., Buonamici P., Cerisano G., Antoniucci D. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(9):1121–1126. doi: 10.1161/01.CIR.0000118496.44135.A7
67. Chen B.H., An D.A., He J., Xu J.R., Wu L.M., Pu J. Myocardial extracellular volume fraction allows differentiation of reversible versus irreversible myocardial damage and prediction of adverse left ventricular remodeling of ST-elevation myocardial infarction. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020;52(2):476–487. doi: 10.1002/jmri.27047
68. Tiller C., Reindl M., Holzknicht M., Lechner I., Schwaiger J., Brenner C., Mayr A., Klug G., Bauer A., Metzler B., Reinstadler S.J. Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2022;11(2):113–123. doi: 10.1093/ehjacc/zuab110
69. Dregoes M.I., Iancu A.C., Ober C.D., Homorodean C., Bălănescu Ș., Bolboacă S. In ST-segment elevation myocardial infarction, the echocardiographic parameters of microvascular obstruction are not associated with left ventricular remodeling at five years of follow-up. *Echocardiography.* 2019;36(6):1103–1109. doi: 10.1111/echo.14371
70. Tsujioka H., Imanishi T., Ikejima H., Tanimoto T., Kuroi A., Kashiwagi M., Okochi K., Ishibashi K.,

- Komukai K., Ino Y., Kitabata H., Akasaka T. Post-reperfusion enhancement of CD14(+)CD16(-) monocytes and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2010;74(6):1175–1182. doi: 10.1253/circj.cj-09-1045
71. Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P., Seljeflot I., Gran J.M., Eritsland J., Andersen G.Ø. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(2):187–198. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.053
72. Ota S., Tanimoto T., Orii M., Hirata K., Shiono Y., Shimamura K., Matsuo Y., Yamano T., Ino Y., Kitabata H., ... Akasaka T. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Cardiol.* 2015;65(4):272–277. doi: 10.1016/j.jcc.2014.10.013
73. Beijniuk C.W.H., van der Hoeven N.W., Konijnenberg L.S.F., Kim R.J., Bekkers S.C.A.M., Kloner R.A., Everaars H., El Messaoudi S., van Rossum A.C., van Royen N., Nijveldt R. Cardiac MRI to visualize myocardial damage after ST-segment elevation myocardial infarction: a review of its histologic validation. *Radiology.* 2021;301(1):4–18. doi: 10.1148/radiol.2021204265
74. Fernández-Jiménez R., Galán-Arriola C., Sánchez-González J., Agüero J., López-Martín G.J., Gomez-Talavera S., Garcia-Prieto J., Benn A., Molina-Iracheta A., Barreiro-Pérez M., ... Ibanez B. Effect of ischemia duration and protective interventions on the temporal dynamics of tissue composition after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2017;121(4):439–450. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310901
75. Bonfig N.L., Soukup C.R., Shah A.A., Olet S., Davidson S.J., Schmidt C.W., Peterson R., Henry T.D., Traverse J.H. Increasing myocardial edema is associated with greater microvascular obstruction in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022;323(4):H818–H824. doi: 10.1152/ajpheart.00347.2022
76. Bochaton T., Lassus J., Paccalet A., Derimay F., Rioufol G., Prieur C., Bonnefoy-Cudraz E., Crola Da Silva C., Bernelin H., Amaz C., ... Mewton N. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245684. doi: 10.1371/journal.pone.0245684
77. Xu Z., Chen W., Zhang R., Wang L., Chen R., Zheng J., Gao F. Human recombinant apyrase therapy protects against myocardial ischemia/reperfusion injury and preserves left ventricular systolic function in rats, as evaluated by 7T cardiovascular magnetic resonance imaging. *Korean J. Radiol.* 2020;21(6):647–659. doi: 10.3348/kjr.2019.0853
78. Ibanez B., Aletras A.H., Arai A.E., Arheden H., Bax J., Berry C., Bucciarelli-Ducci C., Croisille P., Dall'Armellina E., Dharmakumar R., ... Fuster V. Cardiac MRI endpoints in myocardial infarction experimental and clinical trials: JACC scientific expert panel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(2):238–256. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.024
79. Massalha E., Oren D., Goitein O., Brodov Y., Fardman A., Younis A., Berkovitch A., Raibman-Spector S., Konen E., Maor E., ... Matetzky S. Post-ST-segment-elevation myocardial infarction platelet reactivity is associated with the extent of microvascular obstruction and infarct size as determined by cardiac magnetic resonance imaging. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(3):e020973. doi: 10.1161/JAHA.121.020973
80. Khan J.N., Greenwood J.P., Nazir S.A., Lai F.Y., Dalby M., Curzen N., Hetherington S., Kelly D.J., Blackman D., Peebles C., ... McCann G.P. Infarct size following treatment with second- versus third-generation P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> antagonists in patients with multivessel coronary disease at ST-segment elevation myocardial infarction in the CvLPRIT study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(6):e003403. doi: 10.1161/JAHA.116.003403
81. Naghshtabrizi N., Sajedi M., Naghshtabrizi B., Mozayanimonfared A., Ali Seif Rabiei M., Kanonisa-bet A. Randomized trial of intracoronary adenosine as adjunctive therapy for prevention of the no-reflow phenomenon. *Coron. Artery Dis.* 2020;31(6):527–529. doi: 10.1097/MCA.0000000000000863
82. Aetesam-Ur-Rahman M., Brown A.J., Jaworski C., Giblett J.P., Zhao T.X., Braganza D.M., Clarke S.C., Agrawal B.S.K., Bennett M.R., West N.E.J., Hoole S.P. Adenosine-induced coronary steal is observed in patients presenting with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(13):e019899. doi: 10.1161/JAHA.120.019899
83. Knabb R.M., Ely S.W., Bacchus A.N., Rubio R., Berne R.M. Consistent parallel relationships among myocardial oxygen consumption, coronary blood flow, and pericardial infusate adenosine concentration with various interventions and beta-blockade in the dog. *Circ. Res.* 1983;53(1):33–41. doi: 10.1161/01.res.53.1.33
84. Buffington C.W., Feigl E.O. Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog. *Circ. Res.* 1981;48(3):416–423. doi: 10.1161/01.res.48.3.416
85. Golino P., Maroko P.R., Carew T.E. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation.* 1987;75(1):292–298. doi: 10.1161/01.cir.75.1.292
86. Fu Q., Lu W., Huang Y.J., Wu Q., Wang L.G., Wang H.B., Jiang S.Z., Wang Y.J. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cell. Biochem. Biophys.* 2013;67(3):911–914. doi: 10.1007/s12013-013-9581-0

**Сведения об авторах:**

**Завадовский Константин Валерьевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1513-8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru  
**Мухомедзянов Александр Валерьевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1808-556X, e-mail: sasha\_m91@mail.ru  
**Маслов Леонид Николаевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru  
**Вышлов Евгений Викторович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru  
**Мочула Ольга Витальевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7502-7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com  
**Сиротина Мария Александровна**, ORCID: 0000-0002-4502-0836, e-mail: sirotina\_maria@mail.ru  
**Рюмшина Надежда Игоревна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru  
**Максимова Александра Сергеевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4871-3283, e-mail: asmaximova@yandex.ru  
**Кан Артур Семенович**, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com  
**Слидневская Алиса Сергеевна**, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com

**Information about the authors:**

**Konstantin V. Zavadovsky**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1513-8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru  
**Alexandr V. Mukhomedzyanov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1808-556X,  
e-mail: sasha\_m91@mail.ru  
**Leonid N. Maslov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru  
**Evgeny V. Vyshlov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3699-4807, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru  
**Olga V. Mochula**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7502-7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com  
**Maria A. Sirotina**, ORCID: 0000-0002-4502-0836, e-mail: sirotina\_maria@mail.ru  
**Nadezhda I. Ryumshina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru  
**Aleksandra S. Maksimova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4871-3283, e-mail: asmaximova@yandex.ru  
**Artur S. Kan**, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com  
**Alisa S. Slidnevskaya**, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com

*Поступила в редакцию 02.12.2023*

*После доработки 22.01.2024*

*Принята к публикации 26.01.2024*

*Received 02.12.2023*

*Revision received 22.01.2024*

*Accepted 26.01.2024*