

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12

ГАЛАГУДЗА М. М.^{1, 2}, СОНИН Д. Л.¹, ПОЧКАЕВА Е. И.^{1, 3}

Постишемическое невосстановление кровотока: механизмы и терапевтические мишени

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9
e-mail: galagoudza@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.12.17; принята к печати 10.01.18

Реферат

Феномен постишемического невосстановления кровотока заключается в отсутствии полноценной перфузии миокарда на уровне микроциркуляторного русла после устранения причины, вызвавшей окклюзию коронарной артерии. Выделяют два основных механизма возникновения феномена невосстановления кровотока, возникающих у пациентов с инфарктом миокарда после первичной чрескожной ангиопластики: проявления ишемического-реперфузионного повреждения микроциркуляторного русла миокарда и эмболизация дистального артериального русла фрагментами тромба и атеросклеротической бляшки. В обзоре описаны факторы, которые способствуют появлению феномена постишемического невосстановления кровотока, механизмы его появления, принципы диагностики и терапевтические мишени.

Ключевые слова: феномен невосстановления кровотока, инфаркт миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение, микроваскулярная обструкция, чрескожное коронарное вмешательство, посткондиционирование, кардиопротекция

Для цитирования: Галагудза М. М. Постишемическое невосстановление кровотока: механизмы и терапевтические мишени. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(1):5–12. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12

UDK 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12

GALAGUDZA M. M.^{1, 2}, SONIN D. L.¹, POCHKAIEVA E. I.^{1, 3}

The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

197341, Russia, Saint Petersburg, Akkuratova street, 2

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8

³ St. Petersburg State University

199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya Emb.7–9

e-mail: galagoudza@mail.ru

Received 14.12.17; accepted 10.01.18.

Abstract

The phenomenon of «no-reflow» refers to a state of myocardial tissue hypoperfusion or absence of perfusion after eliminating the cause of the occlusion of the coronary artery. Two main pathogenetic mechanisms may contribute to the development of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with myocardial infarction: ischemic-reperfusion injury of the microcirculatory vessels and embolization of the distal arterial bed with fragments of thrombus and atherosclerotic plaque. In this review, we describe the pathophysiological mechanisms of no-reflow, risk factors for no-reflow phenomenon, the principles of diagnosis and therapeutic targets.

Key words: no-reflow phenomenon, myocardial infarction, ischemia-reperfusion injury, microvascular obstruction, percutaneous coronary intervention, postconditioning, cardioprotection

For citation: Galagudza M. M. The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(1):5–12. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12

Введение

Феномен постишемического невосстановления кровотока заключается в отсутствии полноценной перфузии миокарда на уровне микроциркуляторного русла после устранения причины, вызвавшей окклюзию коронарной артерии [2, 3, 50].

По различным оценкам, в зависимости от метода оценки перфузии миокарда и характеристик популяции пациентов, феномен no-reflow наблюдается в 5–60 % случаев реваскуляризации миокарда [32, 50]. Наличие no-reflow после реваскуляризации миокарда у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) существенно ухудшает прогноз и ассоциировано с большей частотой развития ранних осложнений ИМ (аритмий, разрыва миокарда, острой сердечной недостаточности), возникновением ремоделирования миокарда и, наконец, более высокой летальностью [36, 38]. При этом следует отметить, что все указанные неблагоприятные исходы коррелируют с наличием и выраженностью no-reflow независимо от размера инфаркта [38].

Механизмы no-reflow

Феномен no-reflow был впервые описан [33] на модели ишемии-реперфузии миокарда у собак после 90-минутной ишемии. Уже тогда были описаны основные морфологические и ультраструктурные характеристики данного феномена, а именно: отек кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, сдавление капилляров, образование фибриновых и тромбоцитарных микротромбов в просвете микрососудов.

Ишемическое и, в особенности, реперфузионное повреждение микроциркуляторного русла миокарда складывается из нескольких компонентов, каждый из которых способствует уменьшению просвета капилляров и нарушению кровотока в них [25, 48] (рис. 1). Одним из наиболее важных факторов является значительный отек эндотелиоцитов, в некоторых клетках сопровождающийся формированием локальных выпячиваний, частично или полностью обтурирующих просвет капилляров [33]. Кроме того, при постишемической реперфузии происходит повреждение и истончение слоя гликокаликса, находящегося в норме на люминальной поверхности эндотелия [11]. Этот процесс ведёт к адгезии лейкоцитов к поврежденному эндотелию и вторичному повреждению микрососудов.

Важную роль в патогенезе no-reflow играет закупорка микрососудов лейкоцитарными агрегатами [34]. Этот процесс опосредуется адгезией лейкоцитов к эндотелию в результате усиленной экспрессии адгезионных молекул на поверхности эндотелиоцитов в зоне ишемии-реперфузии. Лейкоциты нарушают нормальный кровоток за счет механического препятствования току крови, а также в силу того, что они являются источником активных форм кислорода (АФК), дополнительно по-

вреждающих эндотелий [5]. В то же время no-reflow может формироваться и без участия лейкоцитов, так как невосстановление кровотока было получено, в том числе, на модели изолированного сердца при перфузии кристаллоидным раствором [18].

При ишемии миокарда начинает формироваться отек интерстиция и внутриклеточный отек кардиомиоцитов, который усиливается во время реперфузии, что приводит к сдавлению микрососудов извне и уменьшению их просвета [26]. Кратковременная постишемическая гиперемия миокарда быстро сменяется нарушением перфузии, что совпадает с появлением повышенной проницаемости сосудов, которая не выражена во время ишемии [14, 24]. Ее усиление в первые минуты реперфузии приводит к резкому нарастанию отека интерстиции и сдавлению микрососудов. Кроме того, проходимость сосудов микроциркуляторного русла в постишемическом периоде страдает в результате образования микротромбов и эритроцитарных агрегатов. На изолированных эндотелиоцитах, полученных из коронарных артерий, а также на изолированном сердце кролика было показано, что ишемия-реперфузия приводит к повышению уровня мРНК тканевого фактора и возрастанию его активности [18]. Повышение активности тканевого фактора устранялось введением супероксиддисмутазы, что доказывает роль АФК в активации тканевого фактора. Поврежденные эндотелиоциты, а также активированные нейтрофилы и тромбоциты служат дополнительным источником таких вазоконстрикторов, как тромбоксан А₂, эндотелин-1 и серотонин. Вазоконстрикторы вызывают спазм пре- и посткапиллярных сфинктеров, дополнительно способствуя нарушениям микроциркуляции в миокарде. Фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), который интенсивно образуется лейкоцитами в зоне ишемии-реперфузии, усиливает вазоконстрикторный эффект серотонина [30].

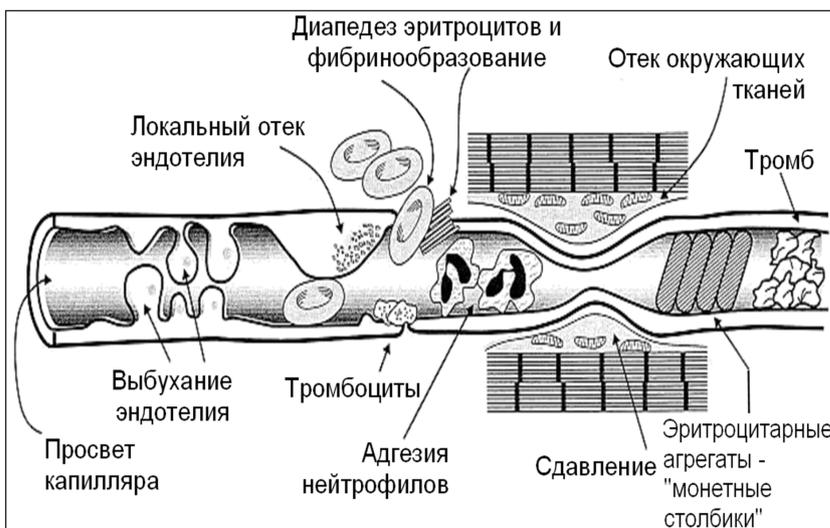


Рис. 1. Основные механизмы развития феномена no-reflow (оригинальный рисунок из статьи: *Reffellmann T., Kloner R. A. The «no-reflow» phenomenon: basic science and clinical correlates// Heart. 2002. № 87(2). P. 162–168*)

Fig. 1. The main mechanisms for the development of the phenomenon no-reflow (original figure from *Reffellmann T., Kloner R. A. The «no-reflow» phenomenon: basic science and clinical correlates. Heart. 2002, 87(2):162–168*)

Выраженность no-reflow прогрессивно нарастает по мере увеличения времени реперфузии миокарда. В экспериментах, выполненных на модели 30-минутной регионарной ишемии с реперфузией у кролика, изучалась динамика изменения объема зон с невосстановлением кровотока в интервале от 2 до 480 мин после реперфузии [46]. Для выявления зон no-reflow применялось внутривенное введение тиофлавина S, который, взаимодействуя с эндотелиоцитами в ткани с нормальной перфузией, обеспечивает нарастание флуоресценции миокарда. Тиофлавин S-негативные участки миокарда учитывались как зоны no-reflow. Примечательно, что объем зоны no-reflow в интервале от 2-й до 120-й мин реперфузии возрастал в 3 раза и становился еще больше через 8 ч реперфузии. Измерения абсолютного коронарного кровотока в зоне риска после реперфузии миокарда подтвердили эти данные. Так, несмотря на возникновение кратковременной постишемической гиперемии, средний кровоток в анатомической зоне риска постепенно снижался и достигал постоянного уровня в интервале от 2 до 8 ч реперфузии, составляя около 50 % от исходного (доишемического) значения [46].

Крайняя степень нарушения целостности микрососудов миокарда проявляется в возникновении геморрагии, выраженность которой зависит от продолжительности ишемии, длительности реперфузии, а также степени развития коллатерального кровотока [26, 46, 67]. Геморрагия появляется только в том случае, если уровень остаточного кровотока в миокарде в течение ишемии был меньше 21 % от исходного [26]. Видимо, отчасти поэтому размер зоны геморрагии меньше величины зоны некроза, тогда как зона повышенной проницаемости может быть больше зоны некроза [14]. Рост зоны геморрагии начинается со 2-й мин реперфузии и продолжается в течение 24–48 ч [46, 67]. В первые минуты реперфузии повышенная сосудистая проницаемость в зоне геморрагии связана с появлением больших промежутков между эндотелиоцитами и разрывов сосудов, через которые происходит экстравазация плазменных белков и форменных элементов крови [33]. В отдаленные сроки (45 ч.) происходит разрушение сократительных белков гладкомышечных клеток сосудов в зоне некроза [69].

На модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда собаки было показано, что резидентные тучные клетки активируются в начале реперфузии миокарда и быстро высвобождают гистамин, ФНО- α , интерлейкин-1 и простагландины [13]. ФНО- α вызывает экспрессию ICAM-1 на эндотелии, что приводит к миграции нейтрофилов в поврежденный миокард, вызывая его вторичное повреждение. Большие количества гистамина, серотонина, а также протеаз повышают сосудистую проницаемость [60], а также вызывают отек и вазоконстрикцию (в малых дозах – вазодилатацию), усиливая нарушение реперфузии [22].

Нами было показано, что 15-минутная ишемия миокарда крысы приводит к накоплению в миокарде флуорофора индоцианина зеленого, введенного

внутривенно в момент начала реперфузии, тогда как 10-минутная ишемия не вызывает его аккумуляцию и свечение зоны повреждения в инфракрасном свете [43]. По-видимому, 15-минутная ишемия миокарда является пороговой для дегрануляции резидентных тучных клеток крыс, поскольку приводит к выраженным нарушениям метаболизма миокарда и появлению большого количества свободных радикалов [15]. В экспериментах на мезентериальных сосудах крыс было выявлено, что 10-минутная ишемия вызывает нарушение микроциркуляции сосудов брыжейки при минимальном повреждении ткани кишки [21]. Кратковременная ишемия кишки приводила к появлению активных форм кислорода, дегрануляции тучных клеток, инфильтрации FITC-альбумина и адгезии лейкоцитов. В связи с этим процесс дегрануляции тучных клеток является терапевтической мишенью для предупреждения возникновения no-reflow [15].

В настоящее время в клинической практике no-reflow наиболее часто возникает при выполнении плановых и экстренных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Очевидно, что механизмы no-reflow при реваскуляризации миокарда у человека существенно отличаются от рассмотренных выше, поскольку при ЧКВ происходит восстановление кровотока по коронарным артериям с разной степенью атеросклеротического процесса и сопутствующей тромботической окклюзии.

Считается, что при выполнении планового ЧКВ ведущим механизмом no-reflow является дистальная микроэмболия коронарного русла фрагментами разрушенной атеросклеротической бляшки. Микроэмболическая природа перипроцедурного мионекроза, нередко развивающегося при выполнении ЧКВ, была убедительно доказана с помощью интракоронарной ультразвуковой доплерографии [44]. С другой стороны, при экстренном ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома no-reflow может быть связан как с атероземболией, так и с острым ишемическим/реперфузионным повреждением сосудов микроциркуляторного русла миокарда. Таким образом, механизмы no-reflow в клинической практике включают как собственно проявления ишемического-реперфузионного повреждения микроциркуляторного русла миокарда, так и микроэмболию («душ эмболов»). В связи с этим при диагностике невосстановления кровотока у пациентов с инфарктом миокарда после первичной ЧКВ в англоязычной литературе используют термин «interventional no-reflow», или «microvascular obstruction», подразумевая сочетанную природу невосстановления кровотока у этих пациентов [1, 25].

Большое значение для успешной профилактики no-reflow и оценки риска его возникновения имеет своевременное выявление его предикторов, которые, в свою очередь, подразделяют на предикторы эмболизации дистального русла, ишемического и реперфузионного повреждения, а также предикторы, определяющие индивидуальную предрасположенность к повреждению микрососудистого русла [39]. К первым относят наличие крупного или флотирующего тромба проксимальнее места окклюзии [39, 68]. Выраженность no-reflow прямо коррелирует

с продолжительностью ишемии миокарда [37] и объемом зоны ишемии [28]. Эксперименты [59] на свиньях показали, что более поздняя ревазуляризация миокарда сопровождается прогрессивным нарастанием конечно-диастолической толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) в течение 60 мин реперфузии, что, скорее всего, связано с нарастающим отеком ткани, играющим важную роль в патогенезе no-reflow. Предикторами выраженности реперфузионного повреждения являются повышенное количество нейтрофилов в периферической крови [55], уровень тромбосана A2 [40] и эндотелина-1 [41], а также агрегационная активность тромбоцитов [8]. Предрасположенность к no-reflow может быть связана и с индивидуальными генетическими особенностями пациентов, что делает возможной персонализированную терапию данного осложнения. Так, например, носительство полиморфизма 1976T>C гена A_{2A} аденозиновых рецепторов ассоциировано с повышенной частотой развития no-reflow [64]. К прочим факторам риска развития no-reflow относят сахарный диабет [10], дислипотеинемиию [17] и острую гипергликемию [27].

Диагностика no-reflow

Центральное место в диагностике no-reflow занимает коронароангиография, выполняемая с целью контроля после восстановления проходимости инфарктзависимой коронарной артерии [50]. Для характеристики различных типов коронарного кровотока по данным коронарографии в начале 80-х гг. в клиническом исследовании TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) была предложена следующая классификация: 0 – полное отсутствие кровотока ниже места обструкции; 1 – контрастный материал попадает в зону обструкции, однако контраст не заполняет артерию до конца; 2 – артерия заполняется до конца, но более медленно, чем в норме; 3 – нормальный кровоток. Кровоток по TIMI от 0 до 2, наблюдающийся у 5–10 % пациентов после ревазуляризации, свидетельствует о наличии no-reflow [56]. В то же время no-reflow может присутствовать и у пациентов с кровотоком по TIMI 3, так как коронарная ангиография не отражает состояния микроциркуляторного русла миокарда.

Определенную диагностическую ценность для выявления no-reflow имеет полуколичественная оценка степени вспышки (blush grade) контраста при контрольной коронарографии [62]. Для оценки степени вспышки применяют следующую шкалу: 0 – отсутствие вспышки; 1 – минимальная вспышка; 2 – умеренная вспышка; 3 – яркая (нормальная) вспышка. Чем более интенсивной и кратковременной является вспышка контраста (значения 2–3), тем лучше перфузия миокарда. Вспышка яркости составляет 0 или 1 у 50 % пациентов со значением кровотока 3 по TIMI, что может свидетельствовать о значительной распространенности no-reflow [62].

Кроме того, для диагностики no-reflow используются такие методы, как внутрисосудистая доплеровская флоуметрия [4], контрастная эхокардиография [23] и магнитно-резонансная томография [1].

Электрокардиография в 12 отведениях может косвенно указывать на возможное развитие no-reflow, если выявляет ЭКГ-признаки ишемии миокарда в зоне кровоснабжения артерии с восстановленной проходимостью [51]. В настоящее время в каждом клиническом исследовании по изучению влияния новых методов лечения на течение феномена no-reflow и развитие ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших первичную ЧКВ, используется МРТ [66]. Величина зоны no-reflow, полученная при проведении МРТ сердца, является независимым предиктором возникновения основных сердечно-сосудистых событий и сердечной смерти через 2 года у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [63].

Лечение

Лечение no-reflow, как правило, не преследует цели ограничения размера инфаркта, так как участки невосстановления кровотока формируются в зоне некроза миокарда [42]. Однако восстановление поступления крови к некротизированному миокарду в этой ситуации все равно является необходимым, так как ускоряет процесс заживления и формирования рубца, а следовательно, ограничивает процесс экспансии инфаркта и постинфарктного ремоделирования. Сохранение функционирующих микрососудов необходимо еще и потому, что они являются источником неоваскуляризации и обеспечивают поступление лекарственных веществ в зону некроза [31].

Для борьбы с эмболией дистального коронарного русла при стентировании коронарных артерий в настоящее время предложен целый ряд противоэмболических устройств, включая устройства дистальной и проксимальной защиты [9, 29]. Масштабный метаанализ применения противоэмболических устройств показал высокую частоту захвата эмболического материала и уменьшение ангиографических признаков дистальной эмболизации [50]. В то же время их применение не сопровождалось улучшением ранних клинических исходов [50]. Между тем ручное удаление тромбов с помощью аспирационных катетеров и аппаратов для тромбэктомии может приводить к улучшению перфузии миокарда и уменьшению летальности на протяжении 12 месяцев после процедуры [65]. Два рандомизированных исследования продемонстрировали, что тромбэктомия у пациентов с ИМ приводит к улучшению динамики ЭКГ и ослаблению проявлений no-reflow по данным контрольной коронароангиографии [7, 54]. При этом тромбэктомия была наиболее эффективна у пациентов с индексом кровотока 0–1 по TIMI и значительным размером тромба [58]. Последние клинические исследования показали нейтральные результаты применения ручного удаления тромбов путем аспирации у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (TATORT-NSTEMI) [58] и поздно госпитализированных от начала симптомов пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (28±12 ч) [12]. В исследовании INFUSE-AMI интракоронарное введение ингибитора IIb/IIIa рецепторов (Абциксимаб) уменьшало размер переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, госпитализиро-

ванных в пределах 4 ч [53], тогда как ручная аспирация не изменяла размер инфаркта. В связи с этим рекомендуется ограничить ручное удаление тромба и использовать в случаях ангиографически визуализируемых тромбов [50]. Также в целях предотвращения дистальной эмболизации не рекомендуется протяженное покрытие стентами атеросклеротической бляшки и использование высокого давления при постановке стента.

В случае диагностики no-reflow необходимо проводить фармакотерапию. Фармакотерапия no-reflow включает следующие основные патогенетически обоснованные подходы:

1) уменьшение потребления миокардом кислорода (Карведилол, Фозиноприл, Валсартан);

2) противодействие активации эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов (ингибиторы Пв/Ша-рецепторов, ингибиторы тромбоксана А₂ и эндотелина-1). Интракоронарное введение ингибитора Пв/Ша-рецепторов Абциксимаба эффективнее внутривенного введения [57];

3) вазодилатация и предотвращение спазма мелких коронарных артерий (Нитропруссид, Никардипин, Аденозин, Верапамил);

4) коррекция состояний, являющихся факторами риска no-reflow (обеспечение эугликемии при СД, назначение статинов).

В последние годы для терапии no-reflow при выполнении ЧКВ рекомендован так называемый «оксфордский» подход, который включает интракоронарное введение Нитроглицерина и Аденозина, а в случае их неэффективности и сохраняющейся артериальной гипотензии – применение внутриаортальной баллонной контрпульсации или интракоронарное введение адреналина (рис. 2). Обнадёживающие результаты лечения постишемической микрососудистой обструкции были получены при интракоронарном введении кристаллоидного раствора с высоким парциальным давлением кислорода (3–10 МПа) [16]. Согласно результатам клинического исследования АМИНОТ, возникающая при этом транзиторная гипероксия сопровождается улучшением сократительной функции ЛЖ, уменьшением размера инфаркта и ослаблением электрокардиографических признаков ишемии у пациентов с инфарктом передней стенки ЛЖ [52].

Поскольку в большинстве исследований была показана прямая корреляция между размером инфаркта и объемом no-reflow, различные препараты, оказывающие инфарктулимитирующий эффект, одновременно ослабляют проявления no-reflow [20]. Однако понижение температуры миокарда в ходе реперфузии практически не влияет на размер инфаркта, но при этом значительно ослабляет проявления

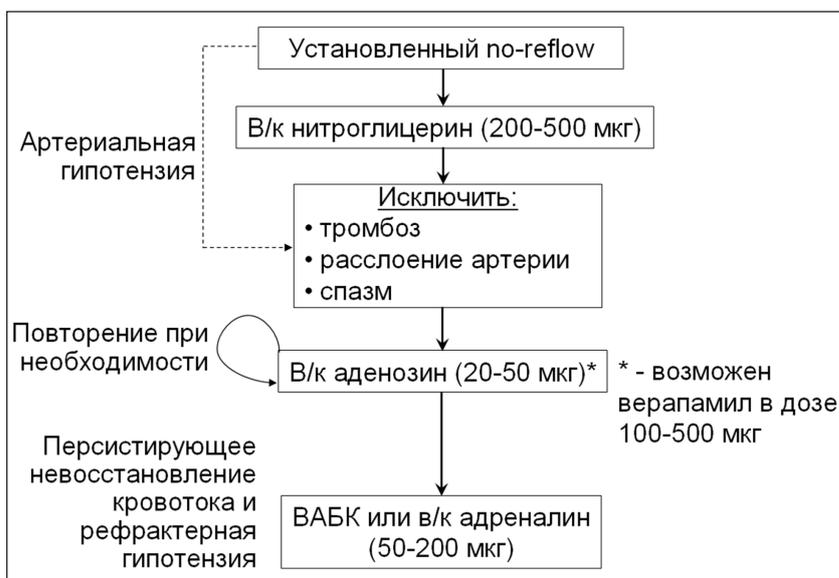


Рис. 2. «Оксфордский» подход к терапии no-reflow (оригинальный рисунок из статьи Van Gaal W. J., Banning A. P. Percutaneous coronary intervention and the no-reflow phenomenon. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2007, 5(4):715–731): ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; в/к – внутрикоронарная инфузия

Fig. 2. «Oxford» approach to no-reflow therapy (original figure from Van Gaal W. J., Banning A. P. Percutaneous coronary intervention and the no-reflow phenomenon. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2007, 5(4):715–731): VABK – intra-aortic balloon counterpulsation; in/to – intracoronary infusion

no-reflow [19]. Кроме того, показано, что введение в реперфузионном периоде супероксиддисмутазы и каталазы, не влияя на размер инфаркта, тем не менее, способствует сохранению проходимости микрососудов миокарда [45]. Следовательно, по крайней мере, некоторые терапевтические подходы уменьшают выраженность no-reflow независимо от влияния на размер инфаркта.

Согласно данным веб-сайта <https://clinicaltrials.gov>, из 58 клинических исследований по теме «Микроваскулярная обструкция» 25 находятся в статусе включения пациентов. Большой интерес представляют исследования, направленные на уменьшение воспалительного ответа, в частности, процесса дегрануляции тучных клеток. Во второй фазе исследования RECONSIDER будет оцениваться эффект гидрокортизона.

Заключение

Таким образом, невосстановление адекватной перфузии микроциркуляторного русла сердца после продолжительного эпизода ишемии нередко осложняет проведение чрескожной реваскуляризации миокарда. Истинная встречаемость и клиническая значимость no-reflow требуют дальнейшего изучения. Очевидно, что общепризнанная концепция «открытой коронарной артерии» в настоящее время актуализируется в виде концепции «открытого микроциркуляторного русла».

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Кухарчик Г. А., Павлова А. М., Митрофанов Н. А. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при инфаркте миокарда // *Вестн. Санкт-Петербург. ун-та: Медицина.* – 2012. – Т. II. – № 2. – С. 73–81 [Kukharchik GA, Pavlova AM, Mitrofanov NA. Potentials of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Myocardial Infarction. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2012;11(2):73–81. (In Russ).]
2. Сидоренко Г. И., Островский Ю. П. Феномен «невозобновления кровотока» (no-reflow) и его клиническое значение // *Кардиология.* – 2002. – № 5. – С. 74–80 [Sidorenko GI, Ostrovskiy YUP. Fenomen «nevozobnovleniya krovotoka» (no-reflow) i yego klinicheskoye znachenije. *Kardiologiya.* 2002;5:74–80. (In Russ).]
3. Alfayoumi F, Srinivasan V, Geller M, et al. The no-reflow phenomenon: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approach. *Rev Cardiovasc Med.* 2005;6(2):72–83.
4. Bahrman P, Werner GS, Heusch G, et al. Detection of coronary microembolization by Doppler ultrasound in patients with stable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2007;115(5):600–608. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660779
5. Bertuglia S, Giusti A. Microvascular oxygenation, oxidative stress, NO suppression and superoxide dismutase during postischemic reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(3):H1064–H1071. doi: 10.1007/0-387-26206-7_4.
6. Burzotta F, Testa L, Giannico F, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Cardiol.* 2008;123(3):313–321. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.018.
7. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:371–376. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.057.
8. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et al. Value of platelet reactivity in predicting response to treatment and clinical outcome in patients undergoing primary coronary intervention: insights into the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2178–2185. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.085.
9. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Safety and feasibility of the use of a distal filter protection device in percutaneous revascularization of small coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;61(3):360–363. doi: 10.1002/ccd.10791.
10. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2005;2:136–143. doi: 10.3132/dvdr.2005.021.
11. Czarnowska E, Karwatowska-Prokopczuk E. Ultrastructural demonstration of endothelial glycocalyx disruption in the reperfused rat heart. Involvement of oxygen free radicals. *Basic Res Cardiol.* 1995;90:357–364. https://doi.org/10.1007/BF00788496.
12. Desch S, Stiermaier T, de Waha S, et al. Thrombus Aspiration in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Presenting Late After Symptom Onset. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(2):113–22. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.010.
13. Frangiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, et al. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation.* 1998;98(7):699–710. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.7.699.
14. Gao XM, Wu QZ, Kiriazis H, et al. Microvascular leakage in acute myocardial infarction: characterization by histology, biochemistry, and magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(5):H1068–H1075. doi: 10.1152/ajpheart.00073.2017.
15. Gilles S, Zahler S, Welsch U, et al. Release of TNF-alpha during myocardial reperfusion depends on oxidative stress and is prevented by mast cell stabilizers. *Cardiovasc Res.* 2003;60:608–616. https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.08.016.
16. Glazier JJ. Attenuation of reperfusion microvascular ischemia by aqueous oxygen: experimental and clinical observations. *Am Heart J.* 2005;149(4):580–584. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.009.
17. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation.* 1987;75:292–298. https://doi.org/10.1161/01.CIR.75.1.292.
18. Golino P, Ragni M, Cirillo P et al. Effects of tissue factor induced by oxygen free radicals on coronary flow during reperfusion. *Nat Med.* 1996;2(1):35–40. doi: 10.1038/nm0196-35.
19. Hale SL, Dae M, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits “no-reflow” injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2003;59(3):715–722. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00456-5.
20. Hale SL, Kloner RA. The antianginal agent, ranolazine, reduces myocardial infarct size but does not alter anatomic no-reflow or regional myocardial blood flow in ischemia/reperfusion in the rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol Therap.* 2008;13(3):226–232. doi: 10.1177/1074248408320278.
21. Han JY, Horie Y, Fan JY et al. Potential of 3,4-dihydroxy-phenyl lactic acid for ameliorating ischemia-reperfusion-induced microvascular disturbance in rat mesentery. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(1):G36–44. doi: 10.1152/ajpgi.90284.2008.
22. Harris NR, Rumbaut RE. Age-related responses of the microcirculation to ischemia-reperfusion and inflammation. *Pathophysiology.* 2001;1:1–10. https://doi.org/10.1016/s0928-4680(01)00064-5
23. Hayat SA, Senior R. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J.* 2008;29:299–314. URL: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm621.
24. Hervas A, de Dios E, Forteza MJ, Micana G, Nucez J et al. Intracoronary Infusion of Thioflavin-S to Study Microvascular Obstruction in a Model of Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(11):928–34. doi: 10.1016/j.rec.2015.04.016.
25. Heusch G. The Coronary Circulation as a Target of Cardioprotection. *Circ Res.* 2016;118(10):1643–58. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308640.
26. Higginson LA, White F, Heggveit HA, et al. Determinants of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. *Circulation.* 1982;65:62–69. https://doi.org/10.1161/01.CIR.65.1.62.
27. Iwakura K, Ito H, Ikushima M et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02626-8.
28. Iwakura K, Ito H, Kawano S et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:472–477. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01405-X.
29. Kereiakes DJ, Turco MA, Breall J et al. A novel filter-based distal embolic protection device for percutaneous in-

- tervention of saphenous vein graft lesions: results of the AM-Ethyst randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(3):248–257. doi: 10.1016/j.jcin.2008.03.009.
30. Kleinbongard P, Bose D, Baars T et al. Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. *Circ Res.* 2011;108(3):344–352. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.235713.
31. Kloner R. A. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharm Ther.* 2011;16(3–4):244–250. doi: 10.1177/1074248411405990.
32. Kloner R. A. No-reflow: Basic science to clinical phenomenon. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(9):357–358. <https://doi.org/10.1136/heart.87.2.162>.
33. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496–1508. doi: 10.1172/JCI107898.
34. Kloner RA, Rude RE, Carlson N et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation.* 1980;62:945–952. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.62.5.945>.
35. Limbruno U, De Carlo M, Pistoletti S et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. *Am Heart J.* 2005;150:102–108. doi: 10.1016/j.ahj.2005.01.016.
36. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1215–1223. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.053.
37. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2007;357:1631–1638. doi: 10.1056/NEJMra065985.
38. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M et al. 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):2383–9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
39. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):281–292. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
40. Niccoli G, Giubilato S, Russo E et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2008;29:1843–1850. doi: 10.1093/eurheartj/ehn325.
41. Niccoli G, Lanza G A, Shaw S et al. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2006;27:1793–1798. doi: 10.1093/eurheartj/ehl119.
42. Niccoli G, Marino M, Spaziani C et al. Prevention and treatment of no-reflow. *Acute Card Care.* 2010;12(3):81–91. doi: 10.3109/17482941.2010.498919.
43. Pochkaeva EI, Sonin DL, Larionov AA et al. Fluorescent indocyanine green imaging enables in vivo and ex vivo quantification of myocardial infarct size. [abstract] *European Heart Journal.* 2016;37(1):50.
44. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ et al. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation.* 2006;114(7):662–669. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593210.
45. Przyklenk K, Kloner RA. Reperfusion injury by oxygen-free radicals? Effect of superoxide dismutase plus catalase, given at the time of reperfusion on myocardial infarct size, contractile function, coronary microvasculature, and regional myocardial blood flow. *Circ Res.* 1989;64(1):86–96. <https://doi.org/10.1161/01.RES.64.1.86>.
46. Reffelmann T, Kloner RA. Microvascular reperfusion injury: rapid expansion of anatomic no-reflow during reperfusion in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(3):H1099–H1107. doi: 10.1152/ajpheart.00270.2002.
47. Reffelmann T, Kloner RA. The «no-reflow» phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart.* 2002;87(2):162–168. <http://dx.doi.org/10.1136/heart.87.2.162>.
48. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol.* 2006;101:359–372. doi: 10.1007/s00395-006-0615-2.
49. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:950–957. doi: 10.1002/ccd.21715.
50. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J et al. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):215–223. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.059.
51. Bolognese Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C 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;26:667–674. doi: 10.1093/eurheartj/ehi167.
52. Stone GW, Martin JL, de Boer MJ et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(5):366–375. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.840066.
53. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *INFUSE-AMI Investigators. JAMA.* 2012;307(17):1817–26. doi: 10.1001/jama.2012.421.
54. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358:557–567. doi: 10.1056/NEJMoa0706416.
55. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2007;100:35–40. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.049.
56. The TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312:932–936. doi: 10.1056/NEJM198504043121437.
57. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation.* 2008;118(1):49–57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747642.
58. Thiele H, de Waha S, Zeymer U et al. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1117–24. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.064.
59. Turschner O, D’Hooge J, Dommke C et al. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion

and the resultant expression of reperfusion injury. *Eur Heart J*. 2004; 25:794–803. doi: 10.1016/j.ehj.2004.01.006.

60. Valent P, Sillaber C, Baghestanian M et al. What have mast cells to do with edema formation, the consecutive repair and fibrinolysis? *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;115(1):2–8. <https://doi.org/10.1159/000023823>.

61. Van Gaal WJ, Banning AP. Percutaneous coronary intervention and the no-reflow phenomenon. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(4):715–731. doi: 10.1586/14779072.5.4.715.

62. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H et al. Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation*. 1998;97:2302–2306. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.23.2302>.

63. Van Kranenburg M, Magro M, Thiele H et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):930–9. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010.

64. Vignali L, Talanas G, Saia F et al. Genetic association between the 1976T_C polymorphism in the adenosine A2 receptor and angiographic no-reflow phenomenon. [abstract] *Il Giornale italiano di Cardiologia Invasiva*, 2007;3(1):109.

65. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1915–1920. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60833-8.

66. Wong DT, Leung MC, Richardson JD et al. Cardiac magnetic resonance derived late microvascular obstruction assessment post ST-segment elevation myocardial infarction is the best predictor of left ventricular function: a comparison of angiographic and cardiac magnetic resonance derived measurements. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(8):1971–81. doi: 10.1007/s10554-012-0021-9.

67. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:68. doi: 10.1186/1532-429X-14-68.

68. Yip HK, Chen MC, Chang HW et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest*. 2002;122:1322–1332. <https://doi.org/10.1378/chest.122.4.1322>.

69. Zaman AK, French CJ, Spees JL et al. Vascular rehexis in mice subjected to non-sustained myocardial ischemia and its therapeutic implications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011;236(5):598–603. doi: 10.1258/ebm.2011.011026.

Информация об авторах

Галагуза Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Сонин Дмитрий Леонидович – кандидат медицинских наук, заведующий НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Почкаева Евгения Игоревна – младший научный сотрудник НИЛ математического моделирования и НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, аспирант ГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: pochkaeva_ei@almazovcentre.ru.

Author information

Galagudza Michael M. – MD, Dr. Med. Sci., Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Sonin Dmitry L. – MD, Candidate of medical sciences, Head of the Division of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Pochkaeva Evgeniya I. – Junior Researcher of Laboratory of Mathematical Modeling, Division of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine of Almazov National Medical Research Centre, Postgraduate student of Saint Petersburg State University, e-mail: pochkaeva_ei@almazovcentre.ru.