

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
«КАРДИОЛОГИЯ»**

УДК 616.127-005.8-06-084/.085:57.089.27

**Савенко Сергей Александрович**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ С  
ДОБАВЛЕНИЕМ ПРОСТАГЛАНДИНА E1 В ПРОФИЛАКТИКЕ И  
ЛЕЧЕНИИ ФЕНОМЕНА НЕВОССТАНОВЛЕННОГО КРОВОТОКА У  
ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ  
СЕКМЕНТА ST.**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск, 2019

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

**Научный руководитель:** **Полонецкий Леонид Захарович** - доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь

**Официальные оппоненты:** **Адзерихо Игорь Эдуардович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Саливончик Дмитрий Павлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФКП и ПК УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 8 октября 2019 года в « \_\_\_\_ » часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по адресу: 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б, телефон ученого секретаря: (017) 222-16-53; e-mail: [info@cardio.by](mailto:info@cardio.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » сентября 2019 г.

Ученый секретарь Совета  
по защите диссертаций Д 03.08.01  
кандидат медицинских наук

М.М.Ливенцева

## ВВЕДЕНИЕ

При обсуждении вопросов терапии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в центре внимания оказывается задача максимально ранней реканализации инфаркт-связанных коронарных артерий (ИСКА). Однако существуют патофизиологические механизмы, влияние которых может нивелировать эффективность успешной реканализации коронарной артерии (КА). Одним из этих механизмов является «феномен невосстановленного кровотока» (ФНВК) или «no-reflow phenomenon».

Суть ФНВК - недостаточность или отсутствие микроциркуляторного кровотока после эффективной реканализации ИСКА. Как следствие, терапия ИМ может оказаться неэффективной либо осложниться замедленным восстановлением, развитием систолической дисфункции и сердечной недостаточности (СН). Поэтому развитие ФНВК прогностически крайне неблагоприятно.

Основной причиной ФНВК считается структурно-функциональное повреждение сосудов микроциркуляторного русла [Hombach V. Et al, 2005, Galitiano L. et al, 2003]. Нарушения микроциркуляции могут быть обусловлены целым рядом патологических процессов, сопряженных с ишемией миокарда при коронарной недостаточности.

ФНВК имеет существенное влияние на ближайший и отдаленный прогноз, являясь независимым предиктором развития неблагоприятных исходов, среди которых немалую роль играет рецидив ИМ. Рефрактерный ФНВК ассоциирован со значительным повышением риска осложнений ИМ (особенно желудочковых аритмий), ухудшением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), развитием СН [Ito H., 2003].

Ранняя диагностика ФНВК, неотложная патогенетическая терапия и успешное восстановление тканевой перфузии миокарда могут существенно снизить количество опасных реперфузионных осложнений, ограничить конечный объем ишемического поражения миокарда, замедлить формирование патологического ремоделирования ЛЖ, уменьшить вероятность развития застойной СН и инвалидизации.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Работа выполнена в рамках тем НИОК(Т)Р № 02.02 “Разработать и внедрить способ диагностики, патогенетически обоснованную стратегию лечения и профилактики феномена невосстановленного кровотока (ФНВК)”, № государственной регистрации 20112792 от 23.08.2011, ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения» 2011-2013б п/п «Сердце и сосуды» и № 02.24 “Метод вторичной профилактики тромботических осложнений у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства с предшествующей тромболитической терапией», №

госрегистрации 20142675 от 22.10.2014, ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», 2016-2020, п/п «Болезни системы кровообращения».

**Цель исследования:** повышение эффективности реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на основе оценки индивидуального риска развития феномена невосстановленного кровотока и применения простагландина E1 для его профилактики.

**Задачи исследования:**

1. Изучить влияние простагландина E1 в сочетании с реперфузионной терапией на частоту развития феномена невосстановленного кровотока и других осложнений на основании ангиографических, электрокардиографических и клинических показателей.
2. Провести сравнение клинико-функциональных и лабораторных показателей у пациентов, которым проводилась реперфузионная терапия с и без простагландина E1.
3. Установить лабораторные маркеры, ассоциированные с развитием феномена невосстановленного кровотока, с учетом его патогенеза при проведении реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
4. Разработать способ профилактики феномена невосстановленного кровотока при проведении реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с использованием простагландина E1.

**Научная новизна**

1. Впервые в отечественной практике на основании 6-летнего проспективного наблюдения белорусской когорты пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST было доказано снижение частоты развития феномена невосстановленного кровотока при проведении реперфузионной терапии с добавлением простагландина E1.
2. Установлено положительное влияние добавления простагландина E1 при проведении реперфузионной терапии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на степень перфузии миокарда, его систолическую функцию и количество осложнений.
3. Определена взаимосвязь между развитием феномена невосстановленного кровотока при поведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с фактором Виллебранда и степенью агрегации эритроцитов, а при проведении фармако-инвазивной реперфузии – со степенью дезагрегации тромбоцитов и уровнем активности супероксиддисмутазы.
4. Доказано отсутствие отрицательного влияния добавления простагландина E1 к реперфузионной терапии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на количество жизнеугрожающих осложнений, госпитальную летальность.

5. Разработан способ профилактики феномена невосстановленного кровотока при остром ИМ с подъемом сегмента ST (патент ВУ 21650С1), который заключается в однократном введении 40 мкг простагландина E1 до или во время реперфузионной терапии.

### **Объект исследования**

Объектом исследования явились 218 пациентов с крупноочаговым ИМ с подъемом сегмента ST с давностью болевого синдрома не более 6 часов до момента рандомизации и не имеющие противопоказаний для проведения реперфузионной терапии (РТ).

### **Предмет исследования**

Предметом исследования является феномен невосстановленного кровотока как осложнение реперфузионной терапии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Проведение РТ с добавлением простагландина E1 при ИМ с подъемом сегмента ST улучшает перфузию и сократительную способность миокарда левого желудочка, снижает частоту ФНБК.

2. Комплексная оценка электрокардиографических, ангиографических и лабораторных показателей позволяет выявить маркеры повышения риска развития ФНБК у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST: при проведении чрескожного коронарного вмешательства - повышение уровня фактора Виллебранда и степени агрегации эритроцитов, а при проведении фармако-инвазивной реперфузии – снижение степени дезагрегации тромбоцитов и повышение уровня активности супероксиддисмутазы.

3. Добавление простагландина E1 к реперфузионной терапии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST приводит к снижению частоты развития феномена невосстановленного кровотока и нормализации лабораторных показателей (снижение уровня фактора Виллебранда и степени агрегации эритроцитов при проведении ЧКВ, повышение активности супероксиддисмутазы и степени дезагрегации тромбоцитов при проведении фармако-инвазивной реперфузии).

### **Личный вклад соискателя**

Проведено 6-летнее проспективное - исследование в когорте пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST со сбором данных и внесением полученных результатов в самостоятельно разработанную базу данных. Соискатель лично осуществил набор клинического материала и участвовал в большинстве процедур РТ. Значительному количеству пациентов, неотложная помощь и курация в отделении реанимации осуществлялась автором. Статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов осуществлены диссертантом лично при консультативной помощи сотрудников лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии РНПЦ «Кардиология». По

материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы, в которых отражены и проанализированы результаты РТ данной категории пациентов. На основании результатов сравнительного анализа разработаны решающие правила для прогнозирования развития ФНБК при проведении различных видов РТ пациентам с ИМ. Соискатель подготовил публикации по результатам исследования к печати. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных этапов исследования. Личное участие автора в данной работе оценивается в 75%.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные результаты проведенного исследования представлены в виде устных и стендовых докладов на международных научно-практических конференциях: Республиканской научно-практической конференции «Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней» (Республика Беларусь, Витебск 2012), VII съезд анестезиологов-реаниматологов (Республика Беларусь, Брест, 2012), V Ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Неотложные и критические состояния» (Россия, Санкт-Петербург, 2014), XXV кардиологический конгресс «Нордик-Балтик» (Эстония, Таллинн, 2015).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертационной работы лично и в соавторстве опубликованы 29 научных работ, в том числе 11 статей, из которых 1 – в единоличном авторстве, в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 7,2 авторского листа; из которых 1 – в единоличном авторстве; 4 работы объемом 0,9 авторского листа в рецензируемых сборниках материалов республиканских и международных конференций, 10 тезисов докладов объемом 1,0 авторский лист в сборниках тезисов международных конгрессов и конференций (Российская Федерация, Эстония, Республика Беларусь). В 5 публикациях диссертант является первым автором. Министерством здравоохранения РБ утверждены инструкции № 224-1213 и № 052-0916. Получен патент ВУ 21650С1.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 91 странице печатного текста, состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 4 глав (аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы собственных исследований), заключения, библиографического списка литературы. Материал иллюстрирован 11 рисунками и содержит 31 таблицу. Библиографический список включает 192 использованный источник: 13 русскоязычных, 150 зарубежных, 29 собственных публикаций автора.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование для определения влияния простагландина E1 (ПГЕ1) на частоту формирования ФНВК у пациентов с ИМ, у которых были использованы различные технологии реперфузионной терапии.

### Клинические критерии включения в исследование:

1. ИМ различной локализации с подъемом сегмента ST продолжительностью болевого синдрома более 20 минут, возникшего  $\leq 6$  часов до момента рандомизации;
2. наличие показаний для реперфузионной терапии.

### Критерии исключения:

1. наличие противопоказаний к реперфузионной терапии;
2. ХСН ФК III-IV по NYHA;
3. хронические заболевания в терминальной стадии.

### Дизайн исследования:

В исследование включено 218 пациентов в возрасте от 28 до 74 лет.

При поступлении у всех пациентов собирался анамнез жизни и заболевания, уточнялись исходные и текущие жалобы, регистрировалась стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, оценивалась динамика по сравнению с ЭКГ снятой бригадой скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе. Набирались общеклинические анализы и кардиоспецифические ферменты.

После подписания информированного согласия пациенты были рандомизированы методом конвертов в следующие группы:

Основная группа 1 (ОГ1) – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с однократным введением 40 мкг ПГЕ1 в течение 15-20 минут (n=32);

Группа сравнения 1 (ГС1) – стандартное ЧКВ без добавления ПГЕ1 (n=81);

Основная группа 2 (ОГ2) – фармако-инвазивная терапия (ФИТ) с однократным введением 40 мкг ПГЕ1 в течение 15-20 минут (n=37);

Группа сравнения 2 (ГС2) - ФИТ без добавления ПГЕ1 (n=68).

Простагландин E1, вводился в отдельную вену через периферический венозный катетер с помощью шприцевого насоса в дозе 40 мкг., разведенных до 20мл натрия хлорида 0,9 % в течение 15-20 минут под непрерывным мониторным наблюдением (ритмограмма, артериальное давление, частота дыхания, сатурация периферической крови).

Среди факторов риска ИБС наиболее часто встречались АГ (89,1 %), гиперхолестеринемия (91,1 %), курение (58,4 %), избыточный вес (78,3 %), сахарный диабет (12,4 %). Средний возраст пациентов составил 53,4 года; 87,9 % пациентов были мужчинами.

Достоверных различий по возрасту, полу и сопутствующей патологии, влияющей на частоту формирования ФНВК при ИМ между основными группами и группами сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ) (таблица 1). Группы исследования были сопоставимы и по исходным клинико-анамнестическим данным.

**Таблица 1.** - Сравнение демографических и клинических показателей в группах

	<b>ОГ1</b>	<b>ГС1</b>	<b>ОГ2</b>	<b>ГС2</b>
<b>Мужской пол (%)</b>	90,3	86,4	88,6	84,9
<b>Возраст (годы)</b> Min-max Me (LQ-UQ)	39-66 53(48-56)	32-70 53 (48-59)	39-67 53(45-59)	28-74 55 (48-60)
<b>АГ (%)</b>	100	89,1	83,3	97,2
<b>СД (%)</b>	11,1	13,0	16,7	9,3
<b>Курение (%)</b>	65,4	56,4	59,7	62,1
<b>ИМТ</b>	32,1	29,7	29,9	31,4
<b>Гиперхолестеринемия (%)</b>	86,9	92,0	81,5	93,8
<b>ЛКА (%)</b>	66,4	71,1	68,7	63,6
<b>Однососудистое поражение (%)</b>	74,2	78,1	69,3	74,1

Всем пациентам регистрировалась стандартная ЭКГ в 12 отведениях не менее 5 раз в течение первых суток, коронароангиографически фиксировались показатели TIMI, MBG, в первые же сутки проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой структурно-функциональных показателей (конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), индекс локальной сократимости (ИЛС), фракция выброса (ФВ)).

Клинико-лабораторные исследования включали определение показателей свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови, активности фактора Виллебранда (фВ) в плазме крови, степени агрегации эритроцитов (СТАЭ), степени агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) (СТАТ<sub>АДФ</sub>) и ристомицином (СТАТ<sub>р</sub>), степень дезагрегации тромбоцитов (СтДТ), активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС)). Также определялся уровень высокочувствительного ц-реактивного белка (hsCRP). С помощью анализа уровней тропонина (ТН) и кардиальной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) оценивали объем поражения миокарда.

#### **Критерии диагностики феномена невосстановленного кровотока**

В процессе исследования разработан комплексный критерий диагностики ФНВК, включающий ангиографические (TIMI и MBG) и электрокардиографические (степень снижения сегмента ST) показатели (таблица 2).



**Таблица 2. - Комплексный критерий диагностики ФНВК**

	Сниж. ST (%)	ТІМІ	МВГ
ФНВК	<50%	2-3	0-1
Восстановление микроциркуляции	>50%	0-1	2-3
Тромботическая окклюзия	<50%	0-1	0-1

### **Методы статистической обработки результатов**

Анализ полученных данных выполнен с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием встроенных математических функций ПЭВМ. Для статистической обработки результатов применялись непараметрические критерии. Количественные данные представлены в виде  $Me$  (LQ; UQ): медианы и квартильного размаха. Номинальные данные сгруппированы в таблицы частот и представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовался критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U – test). Для исследования связи количественных и ранговых признаков использовали корреляционный анализ с вычислением парного коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Связь количественных показателей с бинарным признаком исследовалась с применением точечно-бисериального коэффициента корреляции ( $r_{pb}$ ). Для этого результирующий признак был кодирован как бинарный: 0 – пациенты без ФНВК, 1 – пациенты с ФНВК. Силу связи переменных определялась по шкале Чеддока. Для определения прогностических критериев развития ФНВК при проведении РТ применяли статистический модуль «Деревья классификации» пакета прикладных программ ПЭВМ. Использовали метод одномерного ветвления CART. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При множественных парных сравнениях для устранения ошибки первого рода применяли поправку Бонферрони.

### **Результаты исследования**

**Частота развития феномена невосстановленного кровотока, клинико-инструментальные показатели и уровень кардиоспецифических ферментов у пациентов с инфарктом миокарда после выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства и фармако-инвазивной технологии с и без однократного введения простагландина E1.**

После проведения РТ все пациенты групп сравнения были разделены на подгруппы:

1а - пациенты, которым выполнялось ЧКВ и был выявлен ФНВК.

1б - пациенты, которым выполнялось ЧКВ и не был выявлен ФНВК.

2а - пациенты, которым выполнялась ФИТ и был выявлен ФНВК.

2б - пациенты, которым выполнялась ФИТ и не был выявлен ФНВК.

Оценка степени микроциркуляторного кровотока по MBG у пациентов, которым выполнено первичное ЧКВ показала, что кровоток MBG 2-3, свидетельствующий об отсутствии ФНВК, после ЧКВ с добавлением ПГЕ1 был достигнут у 63,4 % пациентов, после ЧКВ без ПГЕ1 - у 50,5 %.

На основании комплексного анализа степени снижения сегмента ST, значений TIMI и MBG после выполнения первичного ЧКВ были сформированы подгруппы пациентов по наличию и отсутствию ФНВК. В целом в выборке пациентов, перенесших первичное ЧКВ, выявлено 11 случаев ФНВК, что составило 9,7 % от общего числа пациентов. По результатам анализа абсолютных частот в группах исследования выявлено, что ФНВК развился только у 1 пациента ОГ1 и у 10 пациентов ГС1. Относительная частота формирования ФНВК при первичном ЧКВ с ПГЕ1 - 3,1 %, при стандартном первичном ЧКВ - 12,4 %. Различия между относительными частотами ФНВК групп ЧКВ и ЧКВ с ПГЕ1 были достоверными ( $p=0,037$ ).

Частота случаев ФНВК в выборке с ФИТ - 39,0 %, что достоверно больше, чем при выполнении первичного ЧКВ (9,7 %,  $p<0,001$ ). При ФИТ в 71,0 % случаев ФНВК развивался после проведения тромботической терапии (ТЛТ). При этом однократное введение ПГЕ1 при проведении ФИТ значительно снижало количество случаев формирования ФНВК: до 16,2 % после ТЛТ (по сравнению с 33,8 % у пациентов без введения ПГЕ1,  $p=0,05$ ) и до 2,7 % при последующем ЧКВ (по сравнению с 16,2 % у пациентов без введения ПГЕ1,  $p=0,04$ ). Таким образом, в данном исследовании наблюдалось достоверное снижение частоты формирования ФНВК у пациентов, получавших однократно 40 мкг ПГЕ1 при выполнении первичного ЧКВ и ФИТ.

Выявлено достоверное ( $p<0,05$ ) различие медианных значений основных групп и групп сравнения средней степени снижения сегмента ST в отведении с максимальным подъемом к 90 минуте от начала, которые составили 74,0 (54; 94) по сравнению с 62,0 (30; 83) % при проведении ЧКВ и 79,0 (56; 100) по сравнению с 66,0 (0; 74) % при проведении ФИТ.

После стандартной ТЛТ в рамках проведения ФИТ достаточная (>50 %) степень восстановления кровотока наблюдалась у 60 % пациентов и лишь у 26,7 % был достигнут оптимальный результат (>70 %). В отличие от ГС2 в ОГ2 преобладали случаи достижения оптимального результата (снижение сегмента ST на 70 % и более): 66,7 % пациентов ( $p=0,001$ ). Очевиден вывод о сопоставимой эффективности применения комбинированной ТЛТ, достоверно отличающейся от изолированного применения тромболитического препарата в рамках ФИТ.

По результатам КАГ доля пациентов, у которых после выполнения ЧКВ была достигнута степень магистрального кровотока TIMI 2-3 при выполнении ЧКВ была 100 % ( $p=0,123$ ), миокардиального MBG 2-3 75,3 и 51,2 % ( $p=0,09$ ) в ОГ1 и ГС1 соответственно. При проведении ФИР критерия TIMI 2-3 после ТЛТ достигли 67,1 % пациентов ОГ2 и 48,6 % ( $p=0,05$ ) пациентов ГС2. MBG 2-3 встречался у 64,7 % пациентов ОГ2 и 41,4 % ( $p=0,044$ ) в ГС2. Это подтверждает

более полное восстановление миокардиального кровотока у пациентов основных групп.

По результатам ЭхоКГ исследований установлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия основных групп от групп сравнения по КСО 63 (45; 72) по сравнению с 68 (60; 81) мл после ЧКВ и 62 (44; 139) по сравнению с 67 (59; 72) мл после ФИР. Аналогично и по показателю ФВ наблюдалось достоверное различие между ОГ и ГС 52 (48; 57) и 48 (45; 60) % после ЧКВ, 53 (47; 59) и 49 (46; 54) % после ФИТ. Показатели КДО и ИЛС в исследуемых группах достоверно не отличались.

Таким образом после комбинированной РТ у пациентов с ИМ менее выражены функциональные нарушения миокарда, выявляемые по результатам ЭхоКГ в первые сутки после РТ.

Было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основными и контрольными группами по уровню тропонина (ТН) на первые сутки после РТ как при проведении ЧКВ (соответственно 11,437 (8,15; 13,32) нг/мл и 16,98 (12,84; 20,13) нг/мл), так и при ФИТ (соответственно 12,15 (8,43; 14,02) нг/мл и 18,98 (13,65; 21,33) нг/мл). Также достоверно отличался уровень сердечной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) на первые сутки после РТ. После ФИТ концентрация КФК-МВ составила 1232 (936; 1408) в Ед/мл в основной группе и 1846 (1315; 1916) Ед/мл в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). После ЧКВ в основной и контрольной группах концентрация данного кардиомаркера составила соответственно 1151 (814; 1366) Ед/мл и 1568 (1298; 1983) Ед/мл. Это свидетельствует о положительном влиянии добавления ПГЕ1 к РТ у пациентов с ИМ.

**Лабораторные показатели функции эндотелия, гемостаза и окислительного стресса у пациентов с инфарктом миокарда и развитием феномена невосстановленного кровотока при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства.**

У пациентов с ФНВК стартовые значения активности фактора Виллебранда были достоверно выше, чем у лиц без ФНВК (235,0 (196,3; 223,0) % и 195,8 (131,6; 220,2) % соответственно,  $p = 0,028$ ).

Анализируемые подгруппы пациентов с ИМ не различались по показателям свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической систем. При выполнении первичного ЧКВ не обнаружено статистически значимых различий подгрупп пациентов с ФНВК и без ФНВК по медианным значениям показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты.

**Лабораторные показатели функции эндотелия, гемостаза, и окислительного стресса у пациентов с инфарктом миокарда и развитием феномена невосстановленного кровотока при проведении ФИТ**

До выполнения ЧКВ ФИТ в подгруппе без ФНВК наблюдалось выраженное подавление агрегационной активности тромбоцитов: медианное значение  $STAT_{адф}$  было ниже, чем в подгруппе с ФНВК (26,5 (16,3; 42,7) и (44,6 (29,7; 64,1) % соответственно,  $p < 0,001$ ) и находилось вне диапазона референтных

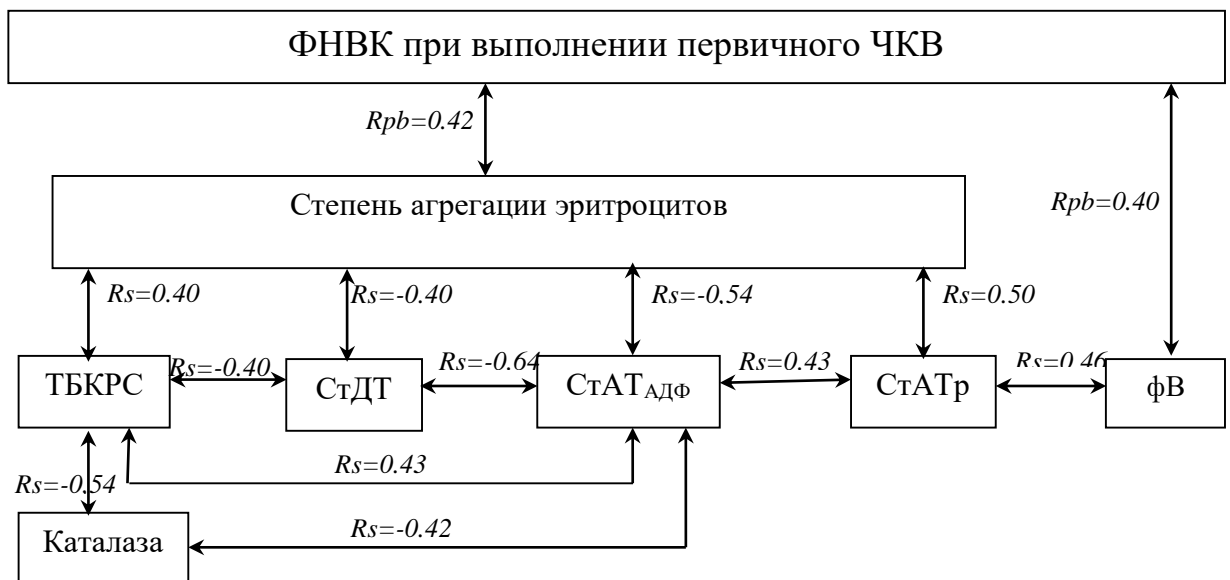
величин. С ответом на антиагрегантную терапию связан и показатель дезагрегационной способности тромбоцитов. У лиц с ФНВК наблюдалась тенденция к более низким исходным значениям данного показателя (17,7 (14,6; 55,4) и 29,2 (19,7; 45,6 % соответственно  $p=0,063$ ), что свидетельствует о более выраженном подавлении фазы вторичной агрегации.

До начала ТЛТ не выявлено различий между подгруппами исследования в тестах плазменного гемостаза, в показателях состояния противосвертывающей и плазминовой систем крови.

У пациентов с развитием ФНВК при проведении ФИТ наблюдалось снижение уровня активности СОД еще до начала ТЛТ (48,8 (33,4; 55,1) Ед/мл по сравнению с 71,7 (67,5; 82,7) Ед/мл при отсутствии признаков ФНВК,  $p<0,001$ ).

### Клинико-лабораторные ассоциации при проведении реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда

Значимые взаимосвязи лабораторных показателей и частоты развития ФНВК при выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ОИМ представлены на рисунке 1.



$R_s$  – коэффициент корреляции Спирмена ( $p<0,05$ )

$R_{pb}$  – точечно-бисериальный коэффициент корреляции

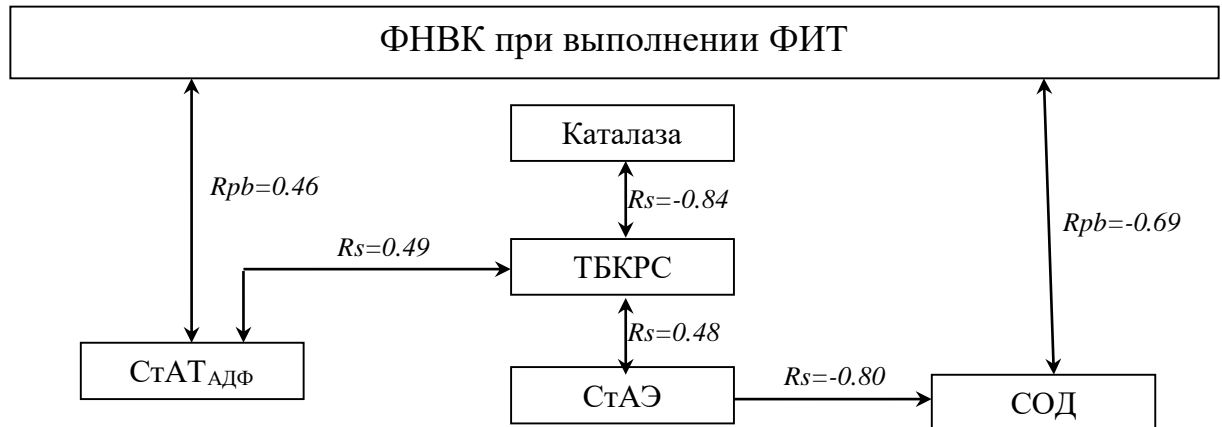
**Рисунок 1. - Взаимосвязи лабораторных показателей и частоты развития ФНВК при выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ИМ**

Умеренная связь с результирующей переменной отмечена для СТАЭ ( $r_{pb}=0,42$ ,  $p=0,034$ ) и активности фВ ( $r_{pb}=0,40$ ,  $p=0,048$ ). В свою очередь значения СТАЭ коррелировали с показателями агрегационной активности тромбоцитов: со СТАТ<sub>АдФ</sub> ( $r_s=0,54$ ,  $p=0,038$ ), ристомицином ( $r_s=0,50$ ,  $p=0,041$ ) и СтДТ ( $r_s=-0,40$ ,  $p=0,049$ ). Значения активности фВ были ассоциированы со СТАТр ( $r_s=0,46$ ,  $p=0,015$ ).

Следует отметить, что как при первичном ЧКВ, так и при ФИТ, значения СТАЭ коррелировали с уровнем ТБКРС (соответственно  $r_s=0,40$  и  $r_s=0,48$ ,

$p < 0,050$ ) (рисунки 1, 2). Одной из причин увеличения содержания ТБКРС может быть снижение антиоксидантной защиты систем организма, что в данном исследовании косвенно подтверждается обратной взаимосвязью показателей ТБКРС и активности каталазы ( $r_s = -0,54$  при первичном ЧКВ и  $r_s = -0,84$  при ФИТ,  $p < 0,001$ ).

Именно со снижением активности СОД наиболее тесно ассоциировано формирование ФНВК при выполнении ФИТ ( $r_s = -0,69$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 2). Кроме того, наблюдалась сильная обратная корреляция показателя СОД и СтАЭ ( $r_s = -0,80$ ,  $p < 0,001$ ).



$R_r$  – коэффициент корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ )

$R_{pb}$  – точно-бисериальный коэффициент корреляции

**Рисунок 2. - Взаимосвязи лабораторных показателей и частоты развития ФНВК при выполнении ФИТ у пациентов с ИМ**

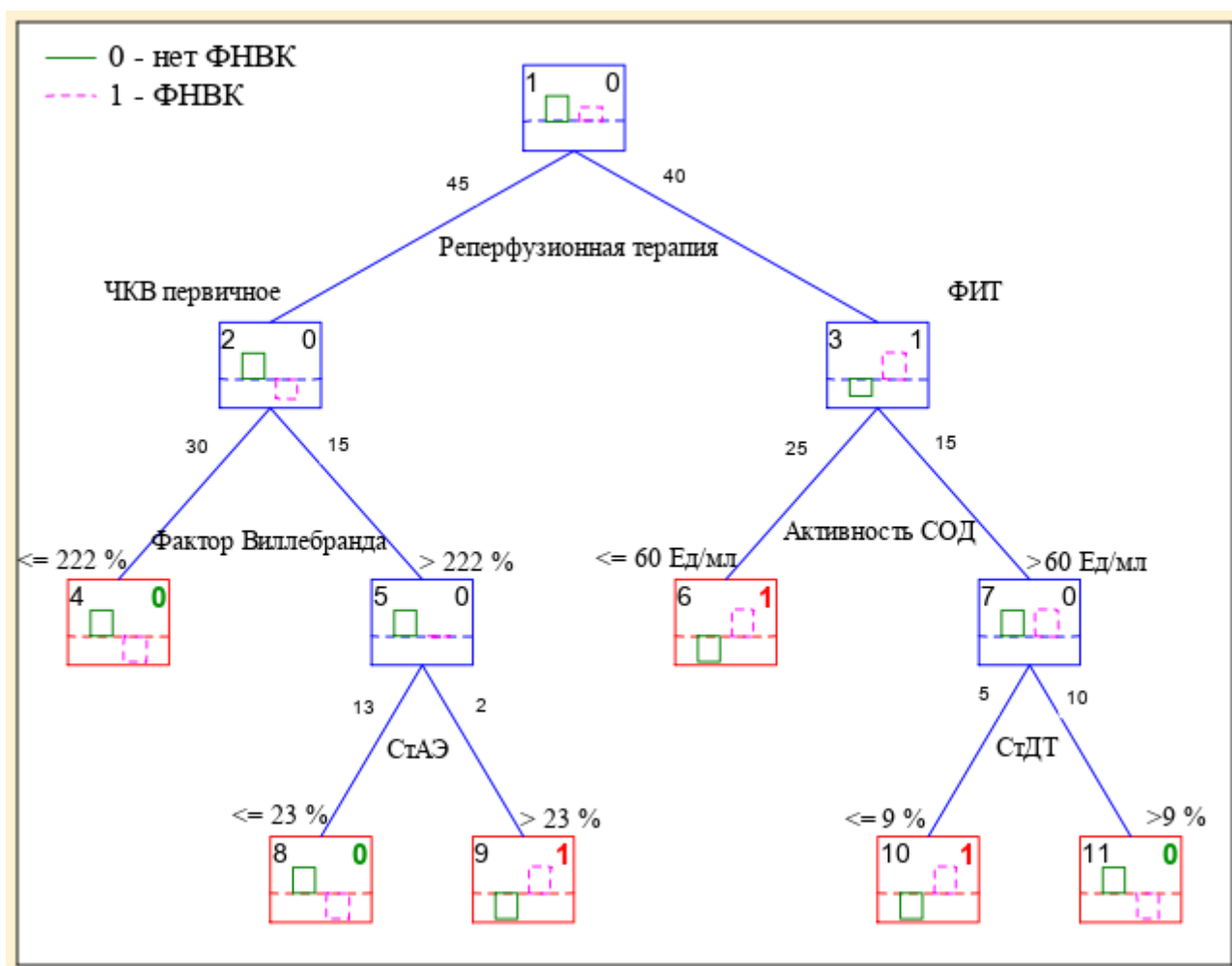
Развитие ФНВК при ФИТ также было умеренно связано с повышением агрегационной способности тромбоцитов ( $r_s = 0,46$ ,  $p = 0,008$ ).

### **Прогностические критерии развития феномена невосстановленного кровотока у пациентов с инфарктом миокарда при проведении реперфузионной терапии**

Для определения комплекса прогностических критериев развития ФНВК у пациентов с ОИМ при выполнении РТ применяли статистический метод многомерного анализа — «Деревья классификации». Оптимальное дерево классификации (ДК) выбиралось с учетом следующих требований: дерево принятия решений должно быть достаточно сложным, чтобы учитывать всю имеющуюся информацию, и одновременно предельно простым, чтобы иметь возможность правильной интерпретации результатов.

Полученное ДК представлено на рисунке 3.

Дерево решений имело 5 ветвлений, 5 решающих и 6 замыкающих узлов и включало 5 параметров: вид РТ, активность фВ, СтАЭ, СтДТ и активность защиты СОД.



**Рисунок 3. - Дерево классификации пациентов с ОИМ в зависимости от наличия ФНВК при проведении реперфузионной терапии**

На первом этапе все пациенты разделены на 2 класса: пациенты, которым проведено первичное ЧКВ и лица, которым ЧКВ выполнено после ТЛТ. Для следующих левого и правого ветвлений входными переменными являлись соответственно показатели активности фактора Виллебрандта и СОД.

При первичном ЧКВ лица с активностью фВ  $\leq 222\%$  классифицированы как пациенты без ФНВК, если при активности фВ  $> 222\%$  СтАЭ не превышала 23%, то пациент относился к классу с отсутствием ФНВК, если СтАЭ была больше 23 % - к классу с ФНВК.

При ФИТ случаи ФНВК распределены в замыкающие вершины 6 и 10. В Вершину 6 вошли пациенты с активностью СОД  $\leq 60$  Ед/мл, в вершину 10 - пациенты со сниженной способностью тромбоцитов к дезагрегации (СтДТ  $\leq 9\%$ ).

Общая прогностическая точность построенного ДК – 96,5 % при чувствительности 91,4 % и специфичности 100 %. Трехкратная кросс-проверка подтвердила адекватность полученного ДК: средняя цена кросс-проверки для тестовых выборок ( $0,039 \pm 0,011$ ) не превышала таковую для исходной выборки ( $0,040$ ).

На основании построенного ДК разработаны следующие решающие правила для прогнозирования возникновения ФНВК при выполнении РТ пациентам ОИМ:

- Если пациенту выполняется первичное ЧКВ, то развитие ФНВК ассоциируется с активностью фВ > 222 % в сочетании со значением степени агрегации эритроцитов > 23 %.

- Если выполняется ФИТ, то формирование ФНВК связано с недостаточной СтДТ  $\leq 9$  % на фоне применяемой антиагрегантной терапии или со снижением активности фермента антиоксидантной защиты в организме СОД  $\leq 60$  Ед/мл.

**Влияние первичного чрескожного коронарного вмешательства с однократным введением простагландина Е1 и без введения простагландина Е1 на показатели функции эндотелия, гемостаза, окислительного стресса и воспаления у пациентов с инфарктом миокарда**

В проведенном исследовании на 1-е сутки после первичного ЧКВ без введения ПГЕ1 (ГС1) увеличивалась активность фВ в плазме крови, о чем свидетельствовало достоверное повышение медианы данного показателя с 132 (122; 198) % до 189 (136; 219) % ( $p \leq 0,010$ ). На последующих этапах обследования наблюдалась устойчивая положительная динамика активности фВ с достижением исходных значений к моменту выписки (140 (129; 176),  $p \leq 0,01$ ).

Наиболее значимые изменения после первичного ЧКВ отмечены при анализе показателей тромбоцитарного гемостаза. Интенсивность агрегационного ответа тромбоцитов на АДФ-индуктор достоверно ( $p < 0,001$ ) уменьшилась. На 3 сутки после реперфузионной терапии снизились СтАТ<sub>АДФ-в</sub> 3,4 раза (с 42,3 (24,4; 70,2) % до 12,4 (8,4; 24,0) % соответственно). Регистрировалось значительное усиление дезагрегации тромбоцитов (с 48,1 (6,6; 67,2) % до 74,2 (49,3; 78,3) % соответственно,  $p < 0,010$ ), что свидетельствовало об угнетения фазы высвобождения внутриклеточных индукторов агрегации под влиянием антиагрегантной терапии.

На 1-е сутки после первичного ЧКВ выявлено значительное увеличение концентрации hsCRP в сыворотке крови: с 4,1 (3,2; 10,9) мг/мл до 10,7 (5,2; 13,7) мг/мл ( $p < 0,010$ ). Отмечена тенденция к снижению уровня данного маркера в течение 3-14 суток после первичного ЧКВ.

В течение 1 суток после ЧКВ достоверно ( $p = 0,013$ ) снизилась величина активности СОД (с 95,5 (59,5; 124,9) до 48,5 (39,8; 87,2) Ед/мл). На заключительном этапе стационарного обследования на фоне нормализации активности ферментов-антиоксидантов СОД (99,5 (55,5; 122,2) Ед/мл) и каталазы (8,3 (4,3; 20,3) ммоль/сек/л по сравнению с 3,1 (1,5; 4,9) при поступлении в стационар) достоверно ( $p \leq 0,01$ ) снижалось и содержание ТБКРС (с 0,138 (0,101; 0,223) до 0,052 (0,040; 0,090) Ед /мл соответственно).

При исследовании динамика показателей функции эндотелия и клеточного гемостаза после первичного ЧКВ с однократным введением ПГЕ<sub>1</sub> (ОГ1), активность фВ в течение первых суток после интервенционного вмешательства увеличивалась с 127 (118; 137) % до 154 (93; 177) % с последующим снижением к моменту выписки из стационара до исходных значений (129 (111; 136) %).

Агрегационные кривые на 1 сутки после ЧКВ с ПГЕ1 качественно не изменялись, но степень агрегации уменьшалась в 2,8 раз (с 35,3 (19,1; 62,6) до 12,6 (6,1; 24,9) %,  $p < 0,010$ ), усиливалась СтДТ с 38,2 (21,8; 65,6) до 79,9 (50,0; 92,9) %. По сравнению с исходными данными на первые сутки после интервенционного вмешательства уменьшались и значения СтАТр (с 62,5 (47,9; 37,1) до 39 (20,8; 47)%,  $p < 0,010$ ). В ОГ1 гипоагрегационный ответ тромбоцитов на АДФ сохранялся на протяжении всего госпитального периода, центральное значение СтАТр возвращалось к исходному уровню уже на 3 сутки наблюдения. Показатели агрегации эритроцитов у пациентов, получавших ПГЕ1 при выполнении ЧКВ, в большинстве случаев не претерпевали существенных и достоверных изменений после интервенционного вмешательства.

При динамическом наблюдении за состоянием свертывающей системы крови не выявлено значимых изменений результатов тестов АЧТВ и ПВ. На протяжении стационарного наблюдения после ЧКВ состояние противосвертывающей и плазминовой систем крови в ОГ1 характеризовалось стабильностью.

**Влияние реперфузионной терапии в рамках фармако-инвазивной технологии с однократным введением простагландина E1 и без введения простагландина E1 на показатели функции эндотелия, гемостаза, окислительного стресса и воспаления у пациентов с инфарктом миокарда**

Не выявлено значимых колебаний показателей функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов при ФИТ без введения ПГЕ1 (ГС2). Не обнаружено и статистически значимых изменений маркера дисфункции эндотелия (активность фВ). В ГС2 не наблюдалось и значимых изменений коагуляционного потенциала крови в сторону гипо; или гиперкоагуляции. Показатели противосвертывающей системы крови также характеризовались стабильностью на всех этапах исследования.

На 1 сутки после введения тромболитического препарата и последующего выполнения ЧКВ выявлено увеличение hsCRP в сыворотке крови, сохраняющееся на всех сроках стационарного обследования. Показатели состояния ферментативной антиоксидантной защиты и окислительного стресса в процессе стационарного наблюдения после выполнения ФИТ не изменялись.

Значимые изменения при ФИТ с однократным введением ПГЕ1 (ОГ2) выявлены в показателе интенсивности агрегационного ответа тромбоцитов на АДФ-индуктор: медиана СтАТ<sub>АДФ</sub> в течение 1 суток после проведения РТ снизилась с 45,0 (41,9; 61,9) % до 27,5 (20,4; 38,3) % ( $p < 0,010$ ). При проведении стартовых исследований у всех пациентов с ИМ на фоне сниженной функциональной активности тромбоцитов фиксировалась умеренная дезагрегация тромбоцитов (не более 50 %), что явилось следствием введения препаратов с антиагрегантным действием. В течение суток после терапии регистрировалось значительное усиление дезагрегации тромбоцитов (СтДТ увеличивалась с 28,6 (13,5; 38,2) до 75,4 (59,3; 83,4) % ( $p = 0,002$ )), что свидетельствовало об угнетения фазы высвобождения внутриклеточных индукторов агрегации под влиянием ПГЕ1 и сопутствующей антиагрегантной



терапии. Не наблюдалось достоверных изменений параметров ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов и агрегации красных клеток крови.

В ОГ2 не выявлено статистически значимых изменений тестов свертывающей и противосвертывающей систем крови, показателей, связанных с развитием окислительного стресса.

### **Влияние простагландина E1 на безопасность при проведении чрескожного коронарного вмешательства и фармако-инвазивной реперфузии у пациентов с инфарктом миокарда**

Сопоставлена частота развития жизнеугрожающих аритмий (ЖА), случаев кардиогенного шока (КШ), синдрома Дресслера (сД), больших кровотечений, повторных коронарных событий, а также длительность пребывания в анестезиологическо-реанимационном отделении (АРО) в основных группах и группах сравнения.

Достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались частота развития КШ 12,9 и 6,2 % в ОГ1 и ГС1, 14,1 и 6,9 % в ОГ2 и ГС2. Частота встречаемости ЖА также была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в основных группах: 12,4 и 5,1 % в ОГ1 и ГС1, 17,9 и 8,6 % в ОГ2 и ГС2. Это является прямым следствием позитивного влияния ПГЕ1 на целый ряд звеньев патогенеза ФНБК, что проявляется значимым снижением его частоты и, соответственно, частоты развития осложнений. Это подтверждается достоверным ( $p < 0,05$ ) уменьшением времени пребывания пациентов, которым вводился ПГЕ1, в условиях АРО: 3,9 и 3,1 суток ОГ1 и ГС1, 4,9 и 3,7 суток в ОГ2 и ГС2.

Не выявлено достоверного различия между основными группами по частоте развития осложнений при исследовании безопасности. Отмечена тенденция ( $p > 0,05$ ) к более частому развитию сД 13,4 % и 21,7 % в ОГ1 и ГС1, 19,3 и 24,7 % в ОГ2 и ГС2. Также выявлена тенденция к уменьшению количества случаев повторных коронарных событий после РТ с добавлением ПГЕ1: 11,1 и 12,9 % в ОГ1 и ГС1, 12,1 и 14,5 % в ОГ2 и ГС2. Больших кровотечений, ни в одной из исследуемых групп выявлено не было.

### **Оценка частоты развития повторных инфарктов миокарда в периоды после реперфузионной терапии с дополнительным введением простагландина E1**

В течение 30 суток после развития ОИМ и проведения РТ ни в одной из исследуемых групп не отмечено случаев повторных ИМ, экстренных госпитализаций, реваскуляризации миокарда и коронарной смерти.

При анализе данных в отдаленном периоде выявлен один случай летального исхода у пациента с повторным ОИМ, развившимся через 7 месяцев после выписки из стационара.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты

1. Частота формирования ФНВК у пациентов с ИМ при выполнении стандартного первичного ЧКВ составила 12,4 %, при проведении ЧКВ в рамках ФИТ – 16,2 % ( $p=0,508$ ). При первичном ЧКВ ФНВК развивался на фоне повышенной активности фактора Виллебранда (235 (196; 223) % по сравнению с 196 (132; 220) % у пациентов без ФНВК,  $p=0,028$ ) и снижения устойчивости эритроцитов к индуктору агрегации: степень агрегации эритроцитов у пациентов с ФНВК выше, чем у лиц без ФНВК (соответственно 25,7 (16,6; 27,3) % и 18,7 (13,2; 28,6) % ,  $p=0,006$ ). Формирование ФНВК при проведении ФИТ связано с повышенными значениями степени АДФ-индуцированной агрегации (44,6 (29,7; 64,11) % по сравнению с 26,5 (16,3; 42,7) % у пациентов без ФНВК,  $p<0,001$ ) и снижением активности фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутаза (48,8 (33,4; 55,1) Ед/мл по сравнению с 71,7 (67,5; 82,7) Ед/мл у пациентов без ФНВК,  $p<0,001$ ).

2. Добавление ПГЕ1 к РТ достоверно ( $p<0,05$ ) увеличивало степень снижения сегмента ST в отведении с максимальным подъемом к 90 минуте от начала, которые составили 74,0 (54; 94) по сравнению с 62,0 (30;83) % при проведении ЧКВ и 79,0 (56; 100) по сравнению с 66,0 (0; 74) % при проведении ФИТ. По результатам ЭхоКГ исследований установлены достоверные ( $p <0,05$ ) различия основных групп от групп сравнения по КСО 63 (45; 72) по сравнению с 68 (60; 81) мл после ЧКВ и 62 (44; 139) по сравнению с 67 (59; 72) мл после ФИТ. Аналогично и по показателю ФВ наблюдалось достоверное различие между ОГ и ГС 52 (48; 57) и 48(45; 60) % после ЧКВ, 53 (47; 59) и 49 (46; 54) % после ФИР. Выявлено достоверное ( $p<0,05$ ) различие между основными и контрольными по уровню тропонина на первые сутки после РТ как при проведении ЧКВ (13,981 и 12,437 нг/мл), так и при ФИТ (15,983 и 14,149 нг/мл). Также достоверно отличался уровень КФК-МВ на первые сутки после РТ. После ЧКВ 1,846, после ТЛТ – 1568 Ед/мл.

3. Для пациентов с первичным ЧКВ и ФИТ характерна статистически значимая ( $p<0,05$ ) взаимосвязь значений агрегационной активности клеток крови и показателей, ассоциированных с состоянием прооксидантной и антиоксидантной систем: при первичном ЧКВ – корреляция степени агрегации эритроцитов, степени агрегации тромбоцитов и степени дезагрегации тромбоцитов с уровнем соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой; при ФИТ – связь уровня соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой со степенью эритроцитарной и тромбоцитарной агрегации, тесная связь ( $r_s = 0,70-0,89$ ) степени агрегации эритроцитов и уровня активности супероксиддисмутаза.

4. Прогностическими критериями развития ФНВК при проведении реперфузионной терапии, являются: при первичном ЧКВ – сочетание исходных значений активности фактора Виллебранда  $>222$  % и степени агрегации эритроцитов  $>23\%$ ; при ФИТ - уровень активности супероксиддисмутаза  $\leq 60$  Ед/м или степень дезагрегации тромбоцитов  $\leq 9$  %.

5. Однократное введение ПГЕ1 при проведении реперфузионной терапии значительно снижало количество случаев формирования ФНВК: при первичном ЧКВ до 3,1 % (по сравнению с 12,4 % у пациентов без введения ПГЕ1,  $p=0,037$ ), при ФИТ – до 16,2 % после ТЛТ (по сравнению с 33,8 % у пациентов без введения ПГЕ1,  $p=0,050$ ) и до 2,7 % при последующем ЧКВ (по сравнению с 16,2 % у пациентов без введения ПГЕ1,  $p=0,04$ ).

6. Введение ПГЕ1 пациентам с ИМ при проведении РТ способствовало более раннему (на 1 сутки) уменьшению интенсивности агрегационного ответа тромбоцитов на АДФ-индуктор (с 35,3 (19,1; 62,6) до 12,6 (6,1; 24,9) % при ЧКВ и с 45,0 (41,9; 61,9) % до 27,5 (20,4; 38,3) % при ФИТ ( $p<0,01$ )) и увеличению дезагрегации тромбоцитов (с 31,2 (21,8; 65,6) до 79,9 (50,0; 92,9) ( $p<0,01$ ) при ЧКВ и с 28,6 (13,5; 38,2) до 75,4 (59,3; 83,4) % ( $p=0,002$ ) при ФИТ). После реперфузионной терапии без применения ПГЕ1 статистически значимые изменения показателей первичной и вторичной АДФ-агрегации тромбоцитов наступали на 3 сутки. Простагландин Е1 при первичном ЧКВ оказывал протективное влияние на функцию эндотелия и фермент антиоксидантной защиты СОД, что подтверждали менее выраженное увеличение активности фактора Виллебранда (с 132 (122; 198) до 189 (136; 219) % без ПГЕ1 и с 127 (118; 137) до 154 (93; 177) % с ПГЕ1) и отсутствие снижения активности СОД в течение первых суток после интервенционного лечения (86,3 (48,5; 97,1) и 74,2 (41,8; 85,2) Ед/мл соответственно ( $p\leq 0,01$ )).

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для повышения эффективности реперфузионной терапии у пациентов с ИМ необходима оценка прогноза развития ФНВК.
2. Для выявления пациентов с высоким риском развития ФНВК необходимо использовать в комплексе электрокардиографические, ангиографические и лабораторные критерии с определением при проведении ЧКВ – фВ и СтАТ, а при проведении ФИР – СтДТ и СОД.
3. Рекомендовано однократное введение 40 мкг ПГЕ1 внутривенно в течение 15-20 минут до или во время проведения РТ (ЧКВ или ФИТ) для профилактики развития ФНВК у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах и сборниках

1. Новая технология терапии острого инфаркта миокарда / Л. Полонецкий, В. Мирончик, Т. Денисевич, С. Савенко // Наука и инновации. – 2012. – № 2. – С. 12–14.
2. Эволюция реперфузионных стратегий лечения острого инфаркта миокарда / Л. З. Полонецкий, В. В. Мирончик, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко, О. Л. Полонецкий, В. И. Стельмашок, Д. В. Романовский, О. И. Харкевич // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5. – С. 152–161.
3. Место стрептокиназы в фармакологической реперфузии при остром инфаркте миокарда. Критерии контроля и эффективности / Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, Т. Л. Денисевич, В. И. Стельмашок, О. Л. Полонецкий, Д. В. Романовский, О. И. Харкевич // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 5. – С. 115–122.
4. Патогенетические аспекты феномена невосстановленного кровотока с учетом лабораторных показателей и способы его предупреждения при чрезкожном коронарном вмешательстве / Т. Л. Денисевич, Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, В. В. Мирончик // Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 89–95.
5. Фармакоинвазивная реперфузия как современная стратегия неотложной патогенетической терапии острого инфаркта миокарда / С. А. Савенко, Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, В. В. Мирончик // Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 245–250.
6. Диагностика, патогенетически обоснованная стратегия лечения и профилактики феномена невосстановленного кровотока / Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, Т. Л. Денисевич, В. И. Стельмашок, О. Л. Полонецкий, Д. В. Романовский // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегод. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед. библиотека ; ред. совет: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. XIX. – С. 33–34.
7. Полонецкий, Л. З. Факторы риска и профилактика развития феномена невосстановленного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда при чрезкожном коронарном вмешательстве / Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко // Мед. новости. – 2014. – № 12. – С. 59–63.
8. Савенко, С. А. Применение простагландина E1 при реперфузионной терапии острого инфаркта миокарда / С. А. Савенко // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 5. – С. 126–132.
9. Полонецкий, Л. З. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда: факторы эффективности и механизмы развития осложнений / Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 2. – С. 20–29.

10. Состояние системы гемостаза перед чрескожным коронарным вмешательством при применении фармако-инвазивной технологии у пациентов с острым инфарктом миокарда / Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко, М. Г. Колядко, Е. А. Коренева // I Международный конгресс кардиологов и терапевтов : сб. науч. тр., Минск, 12–13 мая 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Нац. акад. наук Беларуси, Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. Н. П. Митьковской, редкол.: Е. А. Григоренко [и др.]. – Минск, 2016. – С. 222–226.

11. Савенко, С. А. Эволюция патогенетического лечения инфаркта миокарда / С. А. Савенко, Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич // Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 545–558.

### **Материалы конференций**

12. Денисевич, Т. Л. Механизмы развития и способы предупреждения феномена невосстановленного кровотока при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с острым инфарктом миокарда / Т. Л. Денисевич, Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Витебск, 23 нояб. 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2012. – С. 55–58.

13. Фармако-инвазивная стратегия лечения острого инфаркта миокарда. Критерии эффективности / Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, О. Л. Полонецкий, В. И. Стельмашок, В. В. Мирончик // Материалы I съезда кардиологов-аритмологов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5. – С. 185.

14. Течение острого инфаркта миокарда у пациентов различных возрастных групп / Т. Л. Денисевич, Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, О. А. Трухан // Актуальные вопросы диагностики и терапии пациентов старших возрастных групп : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 27 сент. 2013 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: Ю. Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2013. – С. 64–67.

15. Патогенетически обоснованная стратегия лечения и профилактики феномена невосстановленного кровотока при остром инфаркте миокарда с использованием простагландина E1 [Электронный ресурс] / Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, Т. Л. Денисевич, В. И. Стельмашок, О. Л. Полонецкий, Д. В. Романовский // Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Неотложные и критические состояния : материалы V ежегод. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 17–18 окт. 2014 г. – СПб., 2014. – С. 77–78. – Режим доступа: <http://conference2014.ir-nwr.ru/files/Theses.pdf>. – Дата доступа: 06.04.2019.

### Тезисы докладов

16. Влияние чрезкожного коронарного вмешательства в сочетании с введением алпростадилла на показатели функции эндотелия и клеточного гемостаза у пациентов с острым инфарктом миокарда / Т. Л. Денисевич, Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, В. В. Мирончик, О. А. Трухан // Вопросы неотложной кардиологии – 2012 : тез. V Всерос. форума, Москва, 28–29 нояб. 2012 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс. – М., 2012. – С. 9.

17. Комбинированный тромболизис стрептокиназой и алпростадиллом – новая технология повышения эффективности и безопасности реперфузионной терапии при инфаркте миокарда / С. А. Савенко, Л. З. Полонецкий, В. В. Мирончик, Т. Л. Денисевич, Д. В. Романовский, О. И. Харкевич // Вопросы неотложной кардиологии – 2012 : тез. V Всерос. форума, Москва, 28–29 нояб. 2012 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс. – М., 2012. – С. 13.

18. Размеры ишемического поражения сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда с наличием и отсутствием феномена невосстановленного кровотока после эндоваскулярных вмешательств / В. В. Мирончик, Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко // Вопросы неотложной кардиологии – 2012 : тез. V Всерос. форума, Москва, 28–29 нояб. 2012 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс. – М., 2012. – С. 22.

19. Симультанный тромболизис с использованием стрептокиназы и алпростадилла – новая технология повышения эффективности и безопасности реперфузии при остром инфаркте миокарда / С. А. Савенко, Л. З. Полонецкий, В. В. Мирончик, Т. Л. Денисевич, Д. В. Романовский, О. И. Харкевич // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии : тез. докл. VII съезда анестезиологов-реаниматологов, Минск, 31 мая–1 июня 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. о-во анестезиологов-реаниматологов, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; под ред. Г. В. Илюкевича. – Минск, 2012. – Вып. 7. – С. 288–289.

20. Денисевич, Т. Л. Лабораторные предикторы развития феномена невосстановленного кровотока при реперфузионной терапии инфаркта миокарда / Т. Л. Денисевич, Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко // Достижения современной кардиологии : тез. юбил. Всерос. науч.-практ. конф. (54 ежегод. сес. Рос. кардиол. науч.-произв. комплекса), Москва, 9–10 июня 2014 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс, Рос. мед. о-во по артериал. гипертензии. – М., 2014. – С. 25.

21. Денисевич, Т. Л. Патогенетические аспекты феномена невосстановленного кровотока при чрезкожном коронарном вмешательстве у пациентов с острым инфарктом миокарда / Т. Л. Денисевич, Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко // III Евразийский конгресс кардиологов : тез., Москва, 20–21 февр. 2014 г. / Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс [и др.]. – М., 2014. – С. 26.

22. Новый подход к лечению и профилактике феномена невосстановленного кровотока / Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко, В. И. Стельмашок, О. Л. Полонецкий, Д. В. Романовский // III Евразийский конгресс кардиологов : тез., Москва, 20–21 февр. 2014 г. / Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс [и др.]. – М., 2014. – С. 67.

23. Савенко, С. А. Реперфузионная терапия с добавлением простагландина E1 – новая технология профилактики и лечения феномена невосстановленного кровотока при остром инфаркте миокарда / С. А. Савенко, Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич // III Международный форум кардиологов и терапевтов : материалы форума, Москва, 24–26 марта 2014 г. / Всемир. федерация сердца [и др.]. – [Опубл.] Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2014. – Спец. вып. – С. 102.

24. Денисевич, Т. Л. Профилактика феномена невосстановленного кровотока при реперфузии острого инфаркта миокарда / Т. Л. Денисевич, Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко // Вопросы неотложной кардиологии 2016 : тез. IX Всерос. форума, Москва, 23–25 нояб. 2015 г. / Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс [и др.]. – М., 2016. – С. 28–29.

25. Фармако-инвазивная технология реперфузии миокарда с внутривенным введением редуцированной дозы фибринолитического препарата в сочетании с аллпростадиллом, антиоксидантом и последующего ЧКВ / Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко, М. Г. Колядко, О. Л. Полонецкий, В. И. Стельмашок, Д. В. Романовский // IV Евразийский конгресс кардиологов : тез., Ереван, 10–11 окт. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 174.

26. New modalities to treatment and prevention of no-reflow phenomenon / S. Savenko, L. Polonetsky, T. Denisevich, O. Polonetsky, V. Stelmashok, D. Romanovsky, A. Kursakov // Abstracts and program XXV Nordic-Baltic congress of cardiology, Tallinn, 4–6 June 2015. – [Publ.] Cardiology. – 2015. – Vol. 131, suppl. 1. – P. 23.

### **Патенты**

27. Способ лечения и профилактики феномена невосстановленного кровотока при остром инфаркте миокарда : пат. ВУ 21650 / Л. З. Полонецкий, Т. Л. Денисевич, С. А. Савенко, В. И. Стельмашок, О. Л. Полонецкий. – Опубл. 28.02.2018.

### **Инструкции по применению, учебно-методические пособия**

28. Метод диагностики феномена невосстановленного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда : инструкция по применению № 224-1213 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.07.2014 / ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Кардиология» ; Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, Т. Л. Денисевич, О. Л. Полонецкий, В. И. Стельмашок. – Минск, 2013. – 5 с.

29. Метод вторичной медицинской профилактики тромботических осложнений у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства с предшествующей тромболитической терапией : инструкция по применению № 052-0916 : утв. М-вом здравоохранения

Респ. Беларусь 28.10.2016 / ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Кардиология» ; Л. З. Полонецкий, С. А. Савенко, В. И. Стельмашок. Т. Л. Денисевич, Е. А. Коренева, М. Г. Колядко, О. Л. Полонецкий, Д. В. Романовский. – Минск, 2016. – 4 с.



**РЕЗЮМЕ**

Савенко Сергей Александрович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ С ДОБАВЛЕНИЕМ ПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>1</sub> В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ФЕНОМЕНА НЕВОССТАНОВЛЕННОГО КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, реперфузионная терапия, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство, феномен невосстановленного кровотока, реперфузия миокарда, простагландин E<sub>1</sub>, агрегация эритроцитов, дезагрегация тромбоцитов, супероксиддисмутаза, фактор Виллебранта.

**Цель исследования:** Повышение эффективности реперфузионной терапии инфаркта миокарда на основе оценки индивидуального риска развития феномена невосстановленного кровотока и применения простагландина E<sub>1</sub> для его профилактики.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, статистические.

**Результаты:** Впервые на основании 6 летнего проспективного исследования белорусской когорты изучена частота развития феномена невосстановленного кровотока при проведении различных видов реперфузионной терапии пациентам с инфарктом миокарда. Впервые установлена связь частоты развития феномена с уровнем фактора Виллебранта и снижением устойчивости эритроцитов к индуктору агрегации при проведении чрескожного коронарного вмешательства, и повышением степени аденозин-индуцированной агрегации и снижением уровня активности фермента супероксиддисмутаза при проведении фармако-инвазивной реперфузии. Впервые доказано, что при проведении реперфузионной терапии для пациентов характерна статистически значимая взаимосвязь значений агрегационной активности клеток крови и показателей, ассоциированных с состоянием прооксидантной и антиоксидантной систем. Впервые выявлены прогностические критерии развития феномен невосстановленного кровотока.

Доказано, что однократное введение простагландина E<sub>1</sub> при проведении реперфузионной терапии значительно снижало количество случаев формирования феномена. Установлено, что введение простагландина E<sub>1</sub> пациентам при проведении фармако-инвазивной терапии способствовало более раннему уменьшению интенсивности агрегационного ответа тромбоцитов на индуктор и увеличению дезагрегации тромбоцитов, а при чрескожном коронарном вмешательстве оказывало протективное влияние на функцию эндотелия и супероксиддисмутаза.

**Область применения:** кардиология.

## РЭЗІЮМЭ

Савенка Сяргей Аляксандравіч

### ДЫЯГНОСТЫКА І ЛЯЧЭННЕ ФЯНОМЕНУ НЕАДНОУЛЕННАГА КРЫВАЦЕКУПРЫ ПРАВЯДЗЕННІ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЭРАПІІ ЗДАДАННЕМ ПРАСТАГЛАНДЫНУ E1 У ПАЦЫЕНТАУ З ИНФАРКТАМ МІЯКАРДА

**Ключавыя словы:** ішэмічная хвароба сэрца, інфаркт міякарда, рэперфузійная тэрапія, тромбалітычная тэрапія, праскурнае каранарнае ўмяшанне, фяномен неадноўленагаі крывацёку, рэперфузія міякарда, простагландын E1, агрэгация эрытрацытаў, дэагрэгация трамбацытаў, супераксіддзісмутаза, фактар Виллебранта.

**Мэта даследавання:** Павышэнне эфектыўнасці рэперфузійнай тэрапіі інфаркту міякарда на аснове ацэнкі індывідуальнага рызыкі развіцця феномена неадноўленага крывацёку і прымянення простагландыну E1 для яго прафілактыкі.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя, статыстычныя.

**Вынікі:** Упершыню на падставе 6 гадовага праспектыўнага даследавання беларускай кагорты вывучана частата развіцця феномена неадноўленага крывацёку пры правядзенні розных відаў рэперфузійнай тэрапіі пацыентам з інфарктам міякарда. Упершыню ўстаноўлена сувязь частаты развіцця фяномену з узроўнем фактару Виллебранта і зніжэннем ўстойлівасці эрытрацытаў да індуктара агрэгатыі пры правядзенні праскурнага каранарнага ўмяшання, і павышэннем ступені адэназін-індукаванай агрэгатыі і зніжэннем ўзроўню актыўнасці фярмента супераксіддзісмутазы пры правядзенні фармако-інвазіўнай рэперфузіі. Упершыню даказана, што пры правядзенні рэперфузійнай тэрапіі для пацыентаў характэрна статыстычна значная ўзаемасувязь значэнняў агрегацыйнага актыўнасці клетак крыві і паказчыкаў, асацыяраваных са станам прааксідантнай і анціаксідантнай сістэм. Упершыню выяўлены прагнастычныя крытэрыі развіцця фяномену неадноўленагаі крывацёку.

Даказана, што аднаразовае ўвядзенне простагландыну E1 пры правядзенні рэперфузійнай тэрапіі значна зніжала колькасць выпадкаў фарміравання фяномену. Устаноўлена, што ўвядзенне простагландыну E1 пацыентам пры правядзенні фармака-інвазіўнай тэрапіі спрыяла больш ранняму памяншэнню інтэнсіўнасці агрегацыйнага адказу трамбацытаў на індуктар і павелічэнню дэагрэгатыі трамбацытаў, а пры праскурным каранарным ўмяшанні аказвала захоўваючы ўплыў на функцыю эндатэлю і супераксіддзісмутазу.

**Вобласць ужывання:** кардыялогія.

## SUMMARY

Sergey Aleksandrovich Savenko

### DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE NO-REFLOW PHENOMENON DURING PERFORMING REPERFUSION TREATMENT WITH ADDITION OF PROSTAGLANDIN E1 IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

**Key words:** ischemic heart disease, myocardial infarction, reperfusion therapy, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention, the no-reflow phenomenon, myocardial reperfusion, prostaglandin E1, erythrocyte aggregation, platelet disaggregation, superoxide dismutase, von Willebrand factor.

**Objective:** Improving the effectiveness of reperfusion therapy of myocardial infarction based on an individual risk assessment of the no-reflow phenomenon and the use of prostaglandin E1 for its prevention.

**Research methods:** clinical, instrumental, statistical.

**Results:** For the first time, on the basis of a 6-year comprehensive study of the Belarusian cohort, the incidence of the no-reflow phenomenon was studied when conducting various types of reperfusion therapy in patients with myocardial infarction. For the first time, a relationship was established between the frequency of the phenomenon development and the level of Willebrand factor and a decrease in erythrocyte resistance to an aggregation inducer during percutaneous coronary intervention, and an increase in adenosine-induced aggregation and a decrease in the level of superoxide dismutase enzyme during pharmaco-invasive reperfusion. For the first time it was proved that during reperfusion therapy for patients, there is a statistically significant relationship between the values of aggregation activity of blood cells and indicators associated with the state of the prooxidant and anti-oxidant systems. For the first time, prognostic criteria for the development of the no-reflow phenomenon were revealed.

It was proved that a single injection of prostaglandin E1 during reperfusion therapy significantly reduced the number of cases of the formation of the phenomenon. It was found that the introduction of prostaglandin E1 to patients during pharmaco-invasive therapy contributed to an earlier decrease in the intensity of platelet aggregation response to the inducer and an increase in platelet disaggregation, and with percutaneous coronary intervention had a protective effect on endothelium and superoxide dismutase.

**Areas of application:** cardiology.