

DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645



ФЕНОМЕН NO-REFLOW И РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА: МЕХАНИЗМЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

М.Ю. Гиляров^{1,2}, И.И. Иванов², Е.В. Константинова^{1,2}, Н.И. Расчётнова², Н.А. Шостак²

¹ГБУЗ «Государственная клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский пр-кт, 8;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru

В настоящее время одним из ключевых методов лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является как можно более быстрое, полное и устойчивое восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии. Однако в ряде случаев добиться адекватной реперфузии миокарда не удастся, несмотря на восстановление коронарного кровотока. Данный феномен получил название “no-reflow”, или «синдром невосстановленного коронарного кровотока». В связи с отсутствием единого подхода к диагностике no-reflow его встречаемость варьируется в широких пределах – от 2 до 44 %. Недостижение адекватной перфузии миокарда приводит к более высокой летальности – от 7,4 до 30,3 %, а также к более агрессивному ремоделированию миокарда. Длительное время одним из ведущих механизмов считалась дистальная эмболия при чрескожном коронарном вмешательстве. Однако рутинное использование защитных устройств не показало выраженного влияния на исход и прогноз, хотя и является оправданным в отдельных клинических ситуациях. Существенную роль играет непосредственно ишемическое повреждение за счет перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, клеточного отека, некроза и апоптоза, что значительно усугубляется при реперфузии миокарда и формирует обструкцию на уровне микроциркуляторного русла. Все больше данных накапливается об иммуноопосредованном повреждении посредством активации клеточного иммунитета, интенсивного воспаления и тромбоза *in situ*. Несмотря на успехи экспериментов на животных, клиническое применение отдельных групп препаратов показало неоднозначный результат. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC/EACTS) от 2018 г. в случае no-reflow рекомендовано использование ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Кроме того, согласно данным литературы перспективным кажется применение никорандила и нитропруссид натрия, а также антагонистов интерлейкина 1β. В качестве немедикаментозной терапии заслуживает внимания селективная интракоронарная гипотермия, показавшая свою эффективность и безопасность в пилотном исследовании. На сегодняшний день ясно, что феномен no-reflow является проявлением сложного каскада реакций, включающих ишемическое, реперфузионное и иммунное повреждение, а также дистальную эмболию. Учитывая его весомый вклад в частоту неблагоприятных исходов и поздних осложнений, кажется необходимым введение единого подхода к диагностике, профилактике и лечению, что требует проведения качественных клинических исследований.

Ключевые слова: no-reflow, синдром невосстановленного кровотока, патогенез no-reflow, реперфузионное поражение, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Иванов И.И., Константинова Е.В. и др. Феномен no-reflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения. Клиницист 2021;15(1–4)–K645. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645.

No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment

M. Yu. Gilyarov^{1,2}, I. I. Ivanov², E. V. Konstantinova^{1,2}, N. I. Raschetnova², N. A. Shostak²

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Konstantinova *kkatecons@mail.ru*

Currently, one of the key methods of treating a patient with ST-elevation myocardial infarction is to restore blood flow to the infarct-related artery as quickly, completely and steadily as possible. However, in some cases, it is not possible to achieve adequate myocardial reperfusion, despite the restoration of coronary blood flow. This phenomenon was named no-reflow. Due to the lack of a unified approach to the diagnosis of no-reflow, its occurrence varies widely – from 2 to 44 %. Failure to achieve adequate myocardial perfusion leads to a higher mortality rate – from 7.4 to 30.3 %, as well as to more aggressive remodeling of the myocardium. For a long time, distal embolization in percutaneous coronary intervention was considered one of the leading mechanisms. However, the routine use of protective devices did not show a pronounced effect on the outcome and prognosis, although it is justified in certain clinical situations. Ischemic injury directly plays a significant role due to overload of cardiomyocytes with calcium, cellular edema, necrosis and apoptosis, which is significantly aggravated by myocardial reperfusion and forms obstruction at the level of the micro-circulatory bed. More data is being accumulated about immune-mediated injury through activation of cellular immunity, intense inflammation and thrombosis *in situ*. Despite the success in the animal experiment, the clinical use of certain groups of drugs showed an ambiguous results. According to the latest recommendations European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) 2018, GPIIb/IIIa platelet receptor inhibitors are recommended in the case of no-reflow. Besides this, according to the literature nicorandil and sodium nitroprusside, as well as IL-1 β antagonists, seem to be promising. As a non-drug therapy, selective intracoronary hypothermia also has shown its effectiveness and safety in a pilot study. To date, it is clear that the no-reflow phenomenon is a manifestation of a complex cascade of reactions, including ischemic, reperfusion and immune-related injury, as well as distal embolization. Considering its significant contribution to the frequency of adverse outcomes and late complications, it seems necessary to introduce unified approaches to the diagnosis, prevention and treatment of no-reflow, which requires high-quality clinical studies.

Key words: no-reflow, syndrome of non-restored blood flow, no-reflow pathogenesis, reperfusion injury, ST-elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention

For citation: Gilyarov M.Yu., Ivanov I.I., Konstantinova E.V. et al. No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4)–K645. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645.

Введение

Одним из ключевых методов лечения больного с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST является как можно более быстрое, полное и устойчивое восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии, что достигается либо механическими интервенционными методами, либо медикаментозным путем с помощью тромболитических препаратов. Исторически первым был метод тромболитизиса, первое сообщение о применении которого при ИМ появилось в 1958 г. [1].

В 1993 г., когда был накоплен значительный опыт тромболитической терапии, а за рубежом стали активно применяться и интервенционные методы диагностики и лечения, в журнале *Circulation* была опубликована статья А.М. Lincoff и Е.Ж. Topol «Иллюзия реперфузии: кто-нибудь добился адекватной реперфузии при инфаркте миокарда?» [2]. Основное внимание авторы статьи уделили недостаткам тромболитической терапии в плане ее неполной эффективности и возможности возникновения реокклюзионного процесса; также был затронут вопрос отсутствия реперфузии ткани миокарда в ряде случаев, несмотря на восстановленный коронарный кровоток по данным коронароангиографии в инфарктзависимой артерии.

Отсутствие перфузии ранее ишемизированного участка миокарда, несмотря на своевременное восстановление кровотока, начали обсуждать в литературе намного раньше выхода упомянутой статьи. описа-

ния этого феномена, который впоследствии получил название no-reflow, встречаются в работах А. Krug и соавт. еще в 1966 г. [3] и R. Kloner и соавт. в 1974 г. [4].

Термин “no-reflow” был впервые использован в 1968 г. для обозначения продолжающегося повреждения ишемизированного участка ткани, даже с восстановленным кровотоком, в серии фундаментальных работ группы ученых Бостонского университета (Boston University), изучавших ишемические и реперфузионные процессы в ткани головного мозга [5].

Несмотря на более чем полувековую историю изучения и значительное количество работ, анализ данных литературы показывает, что авторы используют различные критерии для определения феномена no-reflow, а значит, под этим названием в различных случаях может скрываться неодинаковое содержание. По-видимому, с целью преодоления подобных разночтений Е. Eeckhout и М.Ж. Kern в 2001 г. предложили оригинальную классификацию феномена no-reflow (см. таблицу) [6].

Эта описательная классификация, хотя не стала общепризнанной, помогает при проведении сравнительного анализа публикаций практикующих врачей и авторов фундаментальных исследований в кардиологии.

Актуальность

По данным литературы, встречаемость no-reflow после успешной реваскуляризации при ИМ варьирует

Классификация no-reflow, предложенная E. Eeckhout и M.J. Kern
 Classification of no-reflow proposed by E. Eeckhout and M.J. Kern

Тип no-reflow No-reflow type	Определение Definition	Механизмы Mechanisms
Экспериментальный Experimental	No-reflow, вызванный в эксперименте No-reflow induced under experimental conditions	<ul style="list-style-type: none"> • Некроз и оглушение миокарда [7, 8]; реперфузионное поражение и продукция свободных радикалов кислорода [9]; • α-адренергическая микро- и макроvasкулярная констрикция [10]; • локальное повышение плотности рецепторов к ангиотензину II [11, 12]; • активация нейтрофилов и их взаимодействие с эндотелием [13, 14] • Myocardial necrosis and stunning [7, 8]; • reperfusion injury and oxygen free radical production [9]; • α-adrenergic micro- and macrovascular constriction [10]; • local increase in angiotensin II receptor density [11, 12]; • neutrophil activation and their interaction with the endothelium [13, 14]
Реперфузионное повреждение при инфаркте миокарда Myocardial infarction reperfusion	No-reflow в условиях медикаментозной или механической реваскуляризации при инфаркте миокарда No-reflow in the setting of pharmacological or mechanical revascularization during myocardial infarction	Такие же, как в эксперименте Same as experimental no-reflow
Ангиографический no-reflow Angiographic no-reflow	No-reflow, ассоциированный с чрескожным коронарным вмешательством No-reflow associated with percutaneous coronary interventions	Дистальная эмболизация атеротромботическими массами [15] и локальное высвобождение вазоконстрикторов [3] Distal embolization with atherothrombotic masses [15] and local release of vasoconstrictors [3]

в чрезвычайно широких пределах – от 2 до 44 % [16–23], а летальность среди этих пациентов колеблется от 7,4 до 30,3 % [24–27]. Вероятно, такой разброс данных связан с различными подходами к диагностике феномена и отсутствием применения во время рутинного выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) высокочувствительных методов диагностики, таких как эхокардиография с контрастированием и магнитно-резонансная томография сердца. Помимо высокой смертности в когорте пациентов с no-reflow, клинически [26, 28] и экспериментально [29] было доказано, что недостижение адекватной реперфузии миокарда также приводит к более агрессивному ремоделированию сердца с формированием хронической сердечной недостаточности.

Механизмы no-reflow

Дистальная эмболия

Долгое время одним из наиболее значимых и очевидных механизмов формирования no-reflow считалась дистальная эмболия микроциркуляторного русла миокарда вследствие фрагментации атеротромботических масс во время выполнения тромболитической процедуры ЧКВ. В связи с этим предпринимались попытки использования специальных устройств с целью профилактики no-reflow, таких как тромбоекстракторы

и фильтр-ловушки. В первых работах об их применении демонстрировались обнадеживающие результаты, но впоследствии эффективность и целесообразность рутинного использования подобных устройств оказались сомнительными. Так, результаты рандомизированных исследований EMERALD [30] и MICADO [31] (аспирация тромба перед баллонной ангиопластикой), а также PROMISE [32] и PREMINAR [33] (использование фильтр-ловушек) показали отсутствие выраженного влияния защитных устройств на степень снижения сегмента ST через 30 мин, размер очага и прогноз. Если еще в 2011 г. в протоколах Американского общества кардиологов (American College of Cardiology Foundation, ACCF), рабочей группы по клиническим рекомендациям в составе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) и Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств (Societies of cardiovascular angiography and interventional interventions, SCAI) рутинное выполнение тромбаспирации было рекомендовано всем пациентам (класс IIa, уровень B) [34], то уже в 2015 г. рутинная аспирация была не рекомендована перед ЧКВ (класс III, уровень A) [35]. В отдельных ситуациях, например при выявлении массивного или флотирующего тромба в коронарной артерии, выполнение тромбаспирации целесообразно. Однако

в подавляющем большинстве случаев феномен дистальной эмболии, вероятно, не вносит ключевой вклад в формирование no-reflow и стоит обратить большее внимание на другие патофизиологические механизмы и способы воздействия на них.

Ишемическое и реперфузионное повреждение

Одним из основных механизмов ишемического и реперфузионного поражения кардиомиоцитов является перегрузка ионами кальция (Ca^{++}). Их внутриклеточная концентрация контролируется с помощью активных (требующих энергии и работающих против градиента концентрации) и пассивных ионных каналов. Потенциал действия, обусловленный деполяризацией клетки ионами Na^+ , приводит к открытию L -кальциевых каналов в кардиомиоците, что, в свою очередь, ведет к высвобождению ионов Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума и сокращению клетки. Часть Ca^{++} выводится из клетки с помощью $3\text{Na}^+ / 1\text{Ca}^{++}$ антипорта, другая часть реаккумулируется с помощью саркоплазматической Ca -АТФазы. Избыток Na^+ в дальнейшем удаляется из клетки с помощью Na^+ / K^+ -АТФазы [36, 37]. Ишемия и дефицит энергии в клетке нарушает работу АТФаз и таким образом тормозит удаление натрия из клетки и реаккумулирование кальция в саркоплазматический ретикулум. Переход клетки на анаэробный гликолиз приводит к ацидозу с накоплением лактата и ионов H^+ , что активирует Na^+ / H^+ и $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^-$ -обменники с поступлением Na^+ в клетку. В этих условиях $3\text{Na}^+ / 1\text{Ca}^{++}$ антипорт меняет свое направление, выводя ионы натрия из клетки в обмен на кальций. При реперфузии восстановление внеклеточного рН и увеличение градиента ионов H^+ еще больше стимулирует выведение протонов из клетки в обмен на натрий и драматически повышает уровень внутриклеточного Ca^{++} [38].

Помимо контрактуры кардиомиоцитов, внутриклеточная гиперкальциемия вызывает разрушение митохондрий и активацию митохондриального пути апоптоза. Энергия трансмембранного потенциала митохондрии, поддерживаемая с помощью АТФ-зависимых H^+ -транспортеров, в условиях ишемии полностью расходуется вследствие неконтролируемого поступления кальция внутрь митохондрии и отсутствия источников энергии для восстановления [39]. Высокая концентрация Ca^{++} , утрата мембранного потенциала митохондрии и свободные радикалы кислорода стимулируют открытие митохондриальных пор переходной проницаемости. При их открытии происходит осмотическое поступление воды в митохондрии, их набухание и разрыв мембран. В норме данный механизм служит для избавления клетки от опасных, поврежденных митохондрий. Однако митохондриальные поры переходной проницаемости чувствительны к рН среды – при нарастании ацидоза они закрываются. Быстрая реперфузия с восстановлением внутриклеточ-

ного рН, восстановлением мембранного потенциала с эскалацией поступления Ca^{++} внутрь митохондрии за счет энергии трансмембранного потенциала и продукцией радикалов кислорода вновь открывает митохондриальные поры переходной проницаемости, что вызывает гибель митохондриальной сети, выход ее содержимого в цитозоль, активацию каспаз и апоптоз клетки [40, 41].

Накопление промежуточных продуктов окисления вследствие прерывания дыхательной цепи активирует перекисное окисление липидов, усиливает повреждение клетки и дезорганизует клеточную мембрану [42].

Повреждение эндотелия, как известно, является триггером для активации тромбоцитов и запуска воспалительной реакции, а экстравазация эритроцитов через разрушенные стенки сосуда может приводить к образованию интрамиокардиальной гематомы [43].

Последствия вышеизложенных процессов были описаны R.A. Kloner и соавт. при гистологическом исследовании и электронной микроскопии миокарда, испытавшего феномен no-reflow. Было обнаружено, что просвет сосудов малого калибра и микроциркуляторное русло в зоне реперфузии были заблокированы деформированными вовнутрь мембранами отекавшего эндотелия, конгломератами форменных элементов крови, а также сдавлены извне кардиомиоцитами в состоянии контрактуры и отека [44].

Понимание этих процессов и их микроскопическое подтверждение указывает на то, что даже в отсутствие дистальной эмболии при реперфузии происходит значительное повреждение эндотелия и миокарда, обуславливающее обструкцию микроциркуляторного русла.

Иммуноопосредованное повреждение

Установлена значительная роль процессов некроза и апоптоза, воспаления и иммунного ответа, разрушения и перестройки внеклеточного матрикса, которые составляют сложную сеть взаимопереплетающихся каскадов. Многие иммунные реакции, наблюдаемые в стерильных условиях при ишемии/реперфузионном повреждении, сходны с таковыми при инфекционных процессах. Высвобождаемые из клеток в зоне ишемии биологически активные вещества активируют тканевые тучные клетки и макрофаги. Те, в свою очередь, продуцируют целый ряд различных медиаторов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и другие цитокины, ангиотензин II, фактор адгезии тромбоцитов и лейкотриен B4). Активность антиадгезивной сигнальной молекулы NO снижена вследствие продукции свободных радикалов кислорода и подавления NO-синтазы в условиях ишемии [45]. Все это вызывает адгезию и инфильтрацию миокарда прибывающими при реперфузии лейкоцитами, активацию тромбоцитов и тромбообразование *in situ*. Высвобождаемые лейкоцитами

гидролитические ферменты и миелопероксидазы разрушают не только погибшие клетки, но и жизнеспособные ткани, а **вновь поступающий кислород** стимулирует образование свободных радикалов.

Одним из ключевых компонентов иммунного ответа является активация Toll-like рецепторов. Будучи одним из важнейших звеньев в первичном распознавании чужеродных антигенов при инфекции, они также участвуют в развитии некоторых хронических воспалительных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [46]. Эти рецепторы были обнаружены и на поверхности большинства клеток сердечно-сосудистой системы, включая эндотелий, гладкую мускулатуру и миокард [47]. В эксперименте на мышах блокада Toll-like рецепторов 2 и 4 существенно снизила интенсивность воспаления в миокарде, размер инфарктного очага и сохранила функцию левого желудочка [48, 49]. Такие же данные были получены в опыте на мышах с генетически обусловленной недостаточностью этих рецепторов [50].

Была доказана роль NOD-подобных рецепторов NLRP3 в развитии и модуляции воспаления при остром ИМ. В ответ на так называемые DAMP и PAMP (сигнальные комплексы опасности и патогена) происходит активация соответствующих инфламмасом с последующей активацией прокаспазы-1 и серии провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-18 и др. [51, 52]. Блокада NLRP3 в эксперименте на животных уменьшила зону некроза при ИМ, а также интенсивность ишемического/реперфузионного повреждения [53–55]. Имеются также данные о прямом участии активированной NLRP3 инфламмосомы в венозном тромбозе *in situ* в условиях гипоксии [56].

Другим изученным к настоящему времени компонентом иммунной реакции является активация белка NOD1 – цитозольного NOD-подобного рецептора, в норме участвующего в антибактериальном ответе. Было отмечено его негативное влияние на развитие хронической сердечной недостаточности [57] и диабетической кардиомиопатии [58]. Чувствительность к нарушению гомеостаза Ca⁺⁺ внутри клетки [59, 60] была использована в эксперименте на мышах: активация этого сигнального пути приводила к существенному увеличению зоны ишемического/реперфузионного повреждения и ускорению апоптоза кардиомиоцитов [61].

Проведенные исследования доказывают значительную роль иммунного воспаления при повреждении миокарда после реперфузии и позволяют выявить новые мишени для терапевтического воздействия.

Несомненно, описанные выше механизмы не являются исчерпывающими и составляют лишь часть сложного каскада реакций. Несмотря на более чем полувековую историю изучения, до сих пор нет точного и целостного понимания механизмов формирования феномена и их взаимосвязи между собой.

Коррекция no-reflow

С открытием механизмов реперфузионного повреждения и иммуновоспалительных реакций при ИМ возлагались большие надежды на отдельные группы препаратов. Несмотря на определенные успехи в эксперименте, клинические исследования показали неоднозначный результат.

Аденозин

Известно, что, связываясь с A₂⁻, A_{2A}⁻, A_{2B}⁻-субтипами аденозиновых рецепторов, аденозин вызывает повышение уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, подавляя активность тромбоцитов, образование свободных радикалов кислорода и стимулируя вазодилатацию в микроциркуляторном русле [62, 63]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AMISTAD-I [64] было показано, что использование аденозина при тромболизисе у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST значительно уменьшает площадь инфаркта. Однако в следующем исследовании – AMISTAD-II [65] – не было получено данных об улучшении кратко- и долгосрочных клинических исходов у этих пациентов, в том числе при применении ЧКВ. В метаанализе K. Aung Naing и соавт., включающем 9 рандомизированных клинических исследований с применением аденозина, также не было получено доказательств о снижении смертности и частоты no-reflow у пациентов с ИМ [66].

Нитропруссид

Являясь прямым донатором оксида азота, нитропруссид вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов, снижает пред- и постнагрузку на сердце и улучшает его функцию в условиях гипоксии. Q. Su и соавт. [67] в метаанализе, включающем 4 рандомизированных клинических исследования, подтвердили статистически значимое снижение частоты no-reflow и улучшение клинических исходов при интракоронарной инфузии нитропруссида при ЧКВ. К таким же выводам пришли также S. Zhao и соавт.: их метаанализ включал 7 исследований [68]. Тем не менее в связи с методологическими ограничениями исследований авторы считают, что необходимы крупные высококачественные рандомизированные клинические исследования для подтверждения полученных данных.

Блокаторы кальциевых каналов

В работе N. Siminovic и соавт. в эксперименте на крысах было показано, что прекондиционирование блокаторами кальциевых каналов – как верапамилем, так и амлодипином – существенно улучшает коронарный кровоток после реперфузии [69]. Вероятно, это достигается посредством снижения перегрузки кальцием во время ишемии и реперфузии, а также вазодилатацией микроциркуляторного русла.

Однако систематический обзор Cochrane Library не обнаружил достоверных данных об улучшении исхода или снижении частоты no-reflow у пациентов с ИМ при использовании верапамила [66].

Никорандил

Куда более позитивные данные были получены для никорандила: метаанализ, включивший в себя 10 исследований и суммарно 1105 пациентов, показал, что при применении никорандила частота развития no-reflow была снижена на 34,3 %, а частота внутригоспитальных больших событий (Major Cardiac Events, MACE) на 15,6 % [70]. Будучи донатором NO и активатором АТФ-зависимых калиевых каналов, никорандил вызывает вазодилатацию, а также снижает активность тромбоцитов, нейтрофилов и макрофагов [71].

Ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов

Относящиеся к ингибиторам GPIIb/IIIa-рецепторов тирофибан, абциксимаб и эптифибатид блокируют гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на мембране тромбоцитов, тем самым предотвращая их связывание с фибриногеном и фактором Виллебранда и агрегацию тромбоцитов.

В эксперименте на животных применение ингибиторов GPIIb/IIIa показало значимое улучшение микроциркуляции и уменьшение площади инфаркта [72]. Однако в случае выполнения планового ЧКВ клинические исследования не выявили дополнительной пользы от применения этих препаратов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в условиях двойной антиагрегантной терапии, включая использование нагрузочной дозы клопидогрела [73, 74]. Метаанализ D.E. Winchester и соавт. показал, что рутинная терапия ингибиторами GPIIb/IIIa снижает частоту нефатальных ИМ, повышая частоту малых геморрагических событий и не оказывая влияния на смертность [75].

Таким образом, согласно последним на момент написания обзора рекомендациям по реваскуляризации миокарда (ESC/EACTS, 2018) применение ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов может рассматриваться только в критических ситуациях, включающих развитие массивного интраоперационного интракоронарного тромбоза, синдром замедленного кровотока или отсутствие кровотока с окклюзией стентированной коронарной артерии.

Антагонисты ИЛ-1 β

Одним из перспективных направлений лечения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST является иммуномодуляция: так, было проведено клиническое исследование применения анакинры (фаза II) [76]. И хотя у пациентов в этом клиническом исследовании не наблюдалось значимого увеличения коронарного кровотока, были значительно снижены смертность,

частота развития хронической сердечной недостаточности и госпитализаций по этому поводу в сравнении с плацебо. Похожие результаты были получены в исследовании CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) (фаза III) с применением канакинумаба у пациентов, перенесших ИМ. Полученные данные демонстрируют значительный вклад иммуноопосредованного повреждения миокарда у пациентов с ИМ и открывают новые возможности для лечения и профилактики сердечно-сосудистых событий [77].

Все вышеперечисленные исследования предусматривали применение одного препарата в дополнение к существующим стандартам терапии. Учитывая комплексность и тесную взаимосвязь механизмов повреждения микроциркуляторного русла и миокарда, при применении комбинации препаратов, возможно, могут быть получены более позитивные результаты. Так, исследование S.S. Zhou и соавт. с участием 621 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST показало значительное преимущество применения комбинированной терапии (стандартная терапия + тирофибан, тромбоаспирация, аденозин и аторвастатин) по сравнению со стандартной [78]. Частота no-reflow была снижена до 2,8 % против 35,2 % в контрольной группе, а частота MACE составила 6,3 % против 13,2 % ($p < 0,005$) [78].

Терапевтическая гипотермия

В исследованиях M.J. Herring и соавт. [79], а также W. Dai [80] в моделях на животных было показано, что использование терапевтической гипотермии значительно уменьшает зону no-reflow независимо от размера инфарктного очага. Клинические исследования, в которых проводилось системное охлаждение при ЧКВ, не выявили уменьшения размера инфарктного очага, при том что оценка влияния на реперфузионное повреждение и частоту no-reflow не проводилась [81, 82]. Однако пилотные исследования, в которых применялась селективная интракоронарная гипотермия, продемонстрировали уменьшение инфарктного очага и безопасность методики [67, 83]. Возможно, неудача при системном охлаждении связана с недостаточно быстрым достижением целевой температуры, усилением адренергической активации [84], увеличенной преднагрузкой на сердце и системными побочными эффектами. Использование селективной гипотермии может быть эффективным и безопасным дополнением к протоколам ЧКВ, однако требуются крупные рандомизированные исследования.

Заключение

В настоящее время считается, что феномен no-reflow является проявлением каскада патологических реакций, включающих в себя дистальную эмболию, ишемическое и следующее за ними реперфузионное повреждение, а также активный иммунный ответ,

который становится тем выраженнее, чем дольше продолжается ишемия.

Несмотря на достигнутые значительные успехи в медикаментозном и интервенционном лечении пациентов с ИМ, феномен no-reflow и стоящие за ним вышеописанные процессы по-прежнему вносят значительный вклад в неблагоприятные исходы и прогноз у пациентов с ИМ. Учитывая существенно различающиеся статистические данные касательно no-reflow, кажется целесообразным введение единых подходов к прогнозированию, диагностике и предупреждению данного осложнения.

В настоящее время нет однозначно убедительных данных об эффективности применения тех или иных препаратов. Наиболее надежным, эффективным и доказанным подходом к профилактике no-reflow и улучшению клинического исхода является максимально быстрое достижение реперфузии. Тем не менее некоторые работы показывают обнадеживающие результаты, а наблюдающиеся расхождения в результатах исследований могут быть связаны с их недостаточно высоким качеством и различием в протоколах. Для получения однозначных выводов необходимы дальнейшие крупные клинические рандомизированные исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Fletcher A.P., Alkjaersig N., Smyrniotis F.E. et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958;71:287–96.
- Lincoff A.M., Topol E.J. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;88(3):1361–74. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.1361.
- Krug A., Du Mesnil de Rochemont null, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966;19(1):57–62. DOI: 10.1161/01.res.19.1.57.
- Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54(6):1496–508. DOI: 10.1172/JCI107898.
- Ames A., Wright R.L., Kowada M. et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968;52(2):437–53.
- Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22(9):729–39. DOI: 10.1053/eurh.2000.2172.
- Hearse D.J., Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res* 1992;26(2):101–8. DOI: 10.1093/cvr/26.2.101.
- Kloner R.A. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):537–45. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90700-b.
- Kloner R.A., Przyklenk K., Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion. Resolved and unresolved issues. *Circulation* 1989;80(5):1115–27. DOI: 10.1161/01.cir.80.5.1115.
- Gregorini L., Marco J., Kozáková M. et al. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99(4):482–90. DOI: 10.1161/01.cir.99.4.482.
- Lefroy D.C., Wharton J., Crake T. et al. Regional changes in angiotensin II receptor density after experimental myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28(2):429–40. DOI: 10.1006/jmcc.1996.0039.
- Lyons D., Webster J., Benjamin N. Angiotensin II. Adrenergic sympathetic constrictor action in humans. *Circulation* 1995;91(5):1457–60. DOI: 10.1161/01.cir.91.5.1457.
- Murohara T., Buerke M., Lefer A.M. Polymorphonuclear leukocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. Role of selectins. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol* 1994;14(9):1509–19. DOI: 10.1161/01.atv.14.9.1509.
- Seydoux C., Goy J.J., Davies G. Platelet and neutrophil imaging techniques in the investigation of the response to thrombolytic therapy and the no-reflow phenomenon. *Am Heart J* 1993;125(4):1142–7. DOI: 10.1016/0002-8703(93)90127-u.
- Piana R.N., Paik G.Y., Moscucci M. et al. Incidence and treatment of “no-reflow” after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89(6):2514–8. DOI: 10.1161/01.cir.89.6.2514.
- Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117(24):3152–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312.
- Gupta S., Gupta M.M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J* 2016;68(4):539–51. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.006.
- Wang L., Cheng Z., Gu Y. et al. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMed Res Int* 2015;2015:382086. DOI: 10.1155/2015/382086.
- Abu Arab T., Rafik R., El Etriby A. Efficacy and safety of local intracoronary drug delivery in treatment of no-reflow phenomenon: A pilot study. *J Intervent Cardiol* 2016;29(5):496–504. DOI: 10.1111/joic.12318.
- Assali A.R., Sdringola S., Ghani M. et al. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of “no reflow” phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2000;51(1):27–31. DOI: 10.1002/1522-726x(200009)51:1<27::aid-ccd7>3.0.co;2-0.
- Niccoli G., Rigattieri S., De Vita M.R. et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (intracoronary nitroprusside versus adenosine in acute myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(6):580–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.02.009.
- Prati F., Romagnoli E., Limbruno U. et al. Randomized evaluation of intracoronary versus intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction: The COCTAIL II trial. *Am Heart J* 2015;170(6):1116–23. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.020.
- Sakakura K., Funayama H., Taniguchi Y. et al. The incidence of slow flow after rotational atherectomy of calcified coronary arteries: A randomized study of low speed versus high speed. *Catheter*

- Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv 2017;89(5):832–40. DOI: 10.1002/ccd.26698.
24. Hahn J.Y., Song Y.B., Kim E.K. et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation* 2013;128(17):1889–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001690.
 25. Harrison R.W., Aggarwal A., Ou F.S. et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;111(2):178–84. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.015.
 26. Choo E.H., Kim P.J., Chang K. et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis* 2014;25(5):392–8. DOI: 10.1097/MCA.000000000000108.
 27. Resnic F.S., Wainstein M., Lee M.K.Y. et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145(1):42–6. DOI: 10.1067/mhj.2003.36.
 28. Galiuto L., Garramone B., Scarà A. et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(5):552–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.051.
 29. Reffelmann T., Hale S.L., Dow J.S. et al. No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation* 2003;108(23):2911–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000101917.80668.E1.
 30. Webb J., Cox D.A. et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(9):1063–72. DOI: 10.1001/jama.293.9.1063.
 31. Matsuo A., Inoue N., Suzuki K. et al. Limitations of using a GuardWire temporary occlusion and aspiration system in patients with acute myocardial infarction: multicenter investigation of coronary artery protection with a distal occlusion device in acute myocardial infarction (MICADO). *J Invasive Cardiol* 2007;19(3):132–8. PMID: 17341781.
 32. Gick M., Jander N., Bestehorn H.P. et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Circulation* 2005;112(10):1462–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545178.
 33. Cura F.A., Escudero A.G., Berrocal D. et al. Protection of distal embolization in high-risk patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (PREMIAR). *Am J Cardiol* 2007;99(3):357–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.038.
 34. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124(23):574–651. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.
 35. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2016;133(11):1135–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000336.
 36. Bers D.M. Cardiac excitation – contraction coupling. *Nature* 2002;415(6868):198–205. DOI: 10.1038/415198a.
 37. Eisner D.A., Choi H.S., Díaz M.E. et al. Integrative analysis of calcium cycling in cardiac muscle. *Circ Res* 2000;87(12):1087–94. DOI: 10.1161/01.res.87.12.1087.
 38. Jennings R.B., Shen A.C. Calcium in experimental myocardial ischemia. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1972;1:639–55.
 39. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev* 2008;88(2):581–609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007.
 40. Barrabés J.A., Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M. et al. Myocardial segment shrinkage during coronary reperfusion in situ. Relation to hypercontracture and myocardial necrosis. *Pflugers Arch* 1996;431(4):519–26. DOI: 10.1007/BF02191898.
 41. Ruiz-Meana M., Inserte J., Fernandez-Sanz C. et al. The role of mitochondrial permeability transition in reperfusion-induced cardiomyocyte death depends on the duration of ischemia. *Basic Res Cardiol* 2011;106(6):1259–68. DOI: 10.1007/s00395-011-0225-5.
 42. Gaschler M.M., Stockwell B.R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482(3):419–25. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
 43. Amier R.P., Tijssen R.Y.G., Teunissen P.F.A. et al. Predictors of intramyocardial hemorrhage after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 6(8):e005651. DOI: 10.1161/JAHA.117.005651.
 44. Kloner R.A., Rude R.E., Carlson N. et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62(5):945–52. DOI: 10.1161/01.cir.62.5.945.
 45. Lasukova T.V., Zykova M.V., Belousov M.V. et al. The role of NO synthase in the cardioprotective effect of substances of humic origin on the model of ischemia and reperfusion of isolated rat heart. *Bull Exp Biol Med* 2019;166(5):598–601. DOI: 10.1007/s10517-019-04399-y.
 46. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(4):506–18. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.10.009.
 47. Vallejo J.G. Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci Lond Engl* 2011;121(1):1–10. DOI: 10.1042/CS20100539.
 48. Shimamoto A., Chong A.J., Yada M. et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 with eritoran attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2006;114(1):1270–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000901.
 49. Arslan F., Smeets M.B., O'Neill L.A.J. et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury is mediated by leukocytic toll-like receptor-2 and reduced by systemic administration of a novel anti-toll-like receptor-2 antibody. *Circulation* 2010;121(1):80–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.880187.
 50. Shishido T., Nozaki N., Yamaguchi S. et al. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(23):2905–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000101921.93016.1C.
 51. He Y., Hara H., Núñez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci* 2016;41(12):1012–21. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002.
 52. Mangan M.S.J., Olhava E.J., Roush W.R. et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(8):588–606. DOI: 10.1038/nrd.2018.97.
 53. Liu Y., Lian K., Zhang L. et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2014;109(5):415. DOI: 10.1007/s00395-014-0415-z.
 54. Van Hout G.P.J., Bosch L., Ellenbroek G.H.J.M. et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017;38(11):828–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw247.
 55. Marchetti C., Chojnacki J., Toldo S. et al. A novel pharmacologic inhibitor

- of the NLRP3 inflammasome limits myocardial injury after ischemia-reperfusion in the mouse. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63(4):316–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000053.
56. Gupta N., Sahu A., Prabhakar A. et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(18):4763–8. DOI: 10.1073/pnas.1620458114.
 57. Val-Blasco A., Piedras M.J.G.M., Ruiz-Hurtado G. et al. Role of NOD1 in Heart Failure Progression via Regulation of Ca²⁺ Handling. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(4):423–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.073.
 58. Prieto P., Vallejo-Cremades M.T., Benito G. et al. NOD1 receptor is up-regulated in diabetic human and murine myocardium. *Clin Sci Lond Engl* 2014;127(12):665–77. DOI: 10.1042/CS20140180.
 59. Mendez J.M., Kolora L.D., Lemon J.S. et al. Activation of the Endoplasmic Reticulum Stress Response Impacts the NOD1 Signaling Pathway. *Infect Immun* 2019;87(8):00826–18. DOI: 10.1128/IAI.00826-18.
 60. Molinaro R., Mukherjee T., Flick R. et al. Trace levels of peptidoglycan in serum underlie the NOD-dependent cytokine response to endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2019;294(22):9007–15. DOI: 10.1074/jbc.RA119.007997.
 61. Yang H., Li N., Song L.N. et al. Activation of NOD1 by DAP contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury via multiple signaling pathways. *Apoptosis Int J Program Cell Death* 2015;20(4):512–22. DOI: 10.1007/s10495-015-1089-1.
 62. Linden J. Adenosine in tissue protection and tissue regeneration. *Mol Pharmacol* 2005;67(5):1385–7. DOI: 10.1124/mol.105.011783.
 63. Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ* 2007;14(7):1315–23. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402132.
 64. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A. et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1711–20. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00418-0.
 65. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al. AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1775–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.061.
 66. Aung Naing K., Li L., Su Q. et al. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009503. DOI: 10.1002/14651858.CD009503.pub2.
 67. Su Q., Li L., Naing K.A. et al. Safety and effectiveness of nitroprusside in preventing no-reflow during percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Cell Biochem Biophys* 2014;68(1):201–6. DOI: 10.1007/s12013-013-9690-9.
 68. Zhao S., Qi G., Tian W. et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Intervent Cardiol* 2014;27(4):356–64. DOI: 10.1111/joic.12133.
 69. Simonovic N., Jakovljevic V., Jeremic J. et al. Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem* 2019;450(1–2):175–85. DOI: 10.1007/s11010-018-3384-y.
 70. Li J., Xu X., Zhou X. et al. Cardiovascular events associated with nicorandil administration prior to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevated myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(6):537–47. DOI: 10.1080/14740338.2019.1617848.
 71. Zhao N., Xu J., Singh B. et al. Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD010726. DOI: 10.1002/14651858.CD010726.pub2.
 72. Kunichika H., Ben-Yehuda O., Lafitte S. et al. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):276–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.040.
 73. Kastrati A., Mehilli J., Schühlen H. et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350(3):232–8. DOI: 10.1056/NEJMoa031859.
 74. Valgimigli M., Percoco G., Barbieri D. et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):14–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.042.
 75. Winchester D.E., Wen X., Brearley W.D. et al. Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during elective coronary revascularization: A meta-analysis of randomized trials performed in the era of stents and thienopyridines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(10):1190–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.030.
 76. Abbate A., Trankle C.R., Buckley L.F. et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):014941. DOI: 10.1161/JAHA.119.014941.
 77. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
 78. Zhou S.S., Tian F., Chen Y.D. et al. Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol JGC* 2015;12(2):135–42. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.003.
 79. Herring M.J., Dai W., Hale S.L. et al. Rapid induction of hypothermia by the thermosuit system profoundly reduces infarct size and anatomic zone of no reflow following ischemia-reperfusion in rabbit and rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20(2):193–202. DOI: 10.1177/1074248414535664.
 80. Dai W., Hale S., Kloner R.A. Delayed therapeutic hypothermia protects against the myocardial no-reflow phenomenon independently of myocardial infarct size in a rat ischemia/reperfusion model. *Int J Cardiol* 2017;236:400–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.079.
 81. Erlinge D., Götzberg M., Lang I. et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(18):1857–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.027.
 82. Dixon S.R., Whitbourn R.J., Dae M.W. et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(11):1928–34. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02567-6.
 83. Wang Y.S., Zhang J., Li Y.F. et al. A pilot clinical study of adjunctive therapy with selective intracoronary hypothermia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2018;92(7):433–40. DOI: 10.1002/ccd.27864.

84. Nichol G., Strickland W., Shavelle D. et al. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(3):001965. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001965.

Вклад авторов:

Гиляров М.Ю.: концепция статьи, редактирование;
 Иванов И.И.: анализ англоязычной литературы, написание текста;
 Константинова Е.В.: концепция и дизайн статьи, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи;
 Расчётнова Н.И.: анализ англоязычной литературы, сбор и обработка материала;
 Шостак Н.А.: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions:

Gilyarov M.Yu.: concept of the article, editing;
 Ivanov I.I.: analysis of English-language scientific literature, writing the text;
 Konstantinova E.V.: concept and design of the article, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article;
 Raschetnova N.I.: analysis of English-language scientific literature, collection and processing of data;
 Shostak N.A.: editing, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Гиляров / M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>
 И.И. Иванов / I.I. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3438-069X>
 Е.В. Константинова / E.V. Konstantinova: <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>
 Н.И. Расчётнова / N.I. Raschetnova: <https://orcid.org/0000-0002-0268-6961>
 Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.