

Ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда

С. В. Сало^{1, A, B, F}, В. О. Шумаков^{1, 2, C}, С. С. Шпак^{1, D, E}, В. В. Тохтаров^{1, D, E}

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, ²ДУ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – узагальнити та розширити уявлення про механізми розвитку гострої коронарної недостатності, визначити патофізіологічні особливості реперфузійного пошкодження міокарда.

Згідно з новітніми рекомендаціями щодо ревазуляризації міокарда, при виникненні гострого коронарного синдрому треба виконати черезшкірне коронарне втручання для визначення анатомії ураження коронарних артерій та наступної перкутанної терапії. Однак у деяких пацієнтів після відновлення кровотоку виникає реперфузійне пошкодження, пов'язане насамперед із тривалістю власне ішемії, інфарктним басейном і стійкістю міокарда до ішемії.

Лікування інфаркту міокарда, як і будь-який інший метод, еволюціонував. У 1960-х роках призначали морфін, кисень, варфарин і постільний режим на 4–6 тижнів; у 1970-х – морфін, кисень, лідокаїн, варфарин, постільний режим протягом 2–3 тижнів і, можливо, коронарографію для наступного шунтування. Кінець 1970-х років ознаменований стрімким розвитком тромболізу – спочатку внутрішньовенного, потім інтракоронарного. Від початку 1980-х, коли G. Hartzler здійснив першу балонну ангіопластику гострої оклюзії коронарної артерії, настав етап механічної реперфузії міокарда.

Паралельно поглиблювалися знання про патофізіологію гострої коронарної ішемії. Так, у 1950–1970-х роках Всесвітня організація охорони здоров'я сформулювала ЕКГ-ознаки інфаркту міокарда, ґрунтуючись на результатах популяційних досліджень. Згодом видано чотири нормативні європейські документи з визначенням поняття, ключових пунктів діагностики та можливих ускладнень інфаркту міокарда.

Висновки. Розвиток ішемічно-реперфузійного пошкодження міокарда – стадійний процес, що має комплексний патогенез і власні клінічні прояви, асоційований із негативнішими віддаленими наслідками лікування інфаркту міокарда. Його основні складові – набряк міокарда із залученням кардіоміоцитів, ендотеліоцитів та інтерстиціального простору; порушення цілісності цитоскелета сарколем; підвищення проникності судинної стінки; спазм артеріол; внутрішньосудинне накопичення тромбоцитів і лейкоцитів. Внаслідок цього виникає найтяжча форма міокардального пошкодження – інтраміокардальна геморагія. Клінічно це проявляється феноменом no-reflow під час черезшкірного коронарного втручання.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, стентування, реперфузія, феномен no-reflow, реперфузійне пошкодження.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 455-460

*E-mail: shpaksergey1997@gmail.com

Myocardial ischemia – reperfusion injury

S. V. Salo, V. O. Shumakov, S. S. Shpak, V. V. Tokhtarov

Aim. To summarize and broaden the idea about mechanisms of acute coronary insufficiency development and pathophysiological features of myocardial reperfusion injury.

Today, in the event of acute coronary syndrome, according to the latest recommendations for myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention should be performed to determine the anatomy of coronary artery lesions and further percutaneous therapy. But in some patients, after blood flow restoration, reperfusion injury occurs, which is primarily related to the duration of ischemia, infarct size, and the myocardial resistance to ischemia.

Treatment of myocardial infarction, like any treatment method, has evolved. In the 60s of the previous century, it included morphine, oxygen, warfarin and bed rest for 4–6 weeks. Then, during the 70s, it consisted of morphine, oxygen, lidocaine, warfarin, bed rest for 2–3 weeks and possibly coronary angiography for the further bypass surgery. The late 1970s saw the rapid progress in thrombolysis, first intravenous and then intracoronary. And starting in the early 1980s, since G. Hartzler performed the first balloon angioplasty for acute coronary artery occlusion, the stage of mechanical myocardial reperfusion has come. At the same time, knowledge about the pathophysiology of acute coronary ischemia was deepened. The World Health Organization developed ECG criteria for acute myocardial infarction using population-based studies in the 1950s–1970s, and additional four normative European regulations since then were issued defining concepts, key points of diagnosis and possible complications of myocardial infarction.

Conclusions. The development of myocardial ischemic-reperfusion injury is a staged process that has a complex pathogenesis, its own clinical manifestations, and an association with more negative long-term outcomes of myocardial infarction treatment. Its main components are myocardial swelling involving cardiomyocytes, endotheliocytes, and the interstitial space; downregulation of cytoskeleton and disruption of sarcolemma integrity; increased vascular wall permeability; spasm of arterioles; intravascular accumulation of platelets and leukocytes, and the resultant the most severe form of myocardial damage is intramyocardial hemorrhage. Clinically, this is manifested by the no-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention.

Key words:

myocardial infarction, acute coronary syndrome, stenting, reperfusion, no-reflow phenomenon, reperfusion injury.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 455-460

Інфаркт міокарда – некроз кардіоміоцитів, спричинений пролонгованою ішемією [1]. Лікування інфаркту міокарда, як і будь-який інший метод, еволюціонував. У 1960-х роках призначали морфін, кисень, варфарин

і постільний режим на 4–6 тижнів; у 1970-х – морфін, кисень, лідокаїн, варфарин, постільний режим протягом 2–3 тижнів і, можливо, коронарографію для наступного шунтування. Кінець 1970-х років ознаменований стрім-

Таблиця 1. Основні історичні етапи вивчення ішемії міокарда

Рік	Подія
1761	Джованні Моргані вперше описав «затвердіння» судин як патологічну ознаку [2].
1858	Рудольф Вірхов запропонував термін «ішемія».
1842	John Erichsen визначив різке припинення серцевих скорочень після перев'язки коронарної артерії [3].
1879	Людвиг Гектоен зробив висновок, що інфаркт міокарда виникає через коронарний тромбоз, який є вторинним щодо склеротичних змін у коронарних артеріях.
Кінець XIX століття	James Herrick виявив, що саме коронарна обструкція є причиною інфаркту міокарда [4].

ким розвитком тромболізу – спочатку внутрішньовенного, потім інтракоронарного. Від початку 1980-х, коли G. Hartzler здійснив першу балонну ангіопластику гострої оклюзії коронарної артерії, настав етап механічної реперфузії міокарда.

З часом поглиблювалися знання про патофізіологію гострої коронарної ішемії (табл. 1). Власне термін «ішемія» у 1858 році запропонував Рудольф Вірхов, котрий згодом описав триаду процесів під час формування тромбозу: пошкодження ендотелію, стаз крові та гіперкоагуляцію.

У 1950–1970-х роках Всесвітня організація охорони здоров'я сформулювала ЕКГ-ознаки інфаркту міокарда, ґрунтуючись на результатах популяційних досліджень. Згодом видано чотири нормативні європейські документи з визначенням поняття, ключових пунктів діагностики та можливих ускладнень інфаркту міокарда.

Через 10–15 хвилин від початку ішемії фіксують ультраструктурні зміни мітохондрій, сарколеми та клітинного глікокаліксу [5]. Пошкодження міокарда визначають за підвищеним рівнем тропоніну, а інфаркт міокарда – один із варіантів міокардального пошкодження. Незважаючи на те, що відновлення кровотоку в ішемізовану ділянку нині є головною метою лікування інфаркту міокарда, реперфузія може парадоксально погіршити це пошкодження.

У цьому огляді пропонуємо вважати ішемічно-реперфузійне пошкодження наслідком інфаркту міокарда першого типу. Тому як патофізіологічні варіанти реперфузійного пошкодження міокарда визначаємо мікрovasкулярну обструкцію, мікрovasкулярне пошкодження, інтраміокардальний крововилив.

Інтраміокардальна кровотеча – незворотна й найтяжча форма мікрovasкулярного пошкодження. Встановили, що 80 % пацієнтів з мікрovasкулярною обструкцією мали інтраміокардальну кровотечу [6]. Вона є наслідком руйнування капілярів внаслідок втрати міжэндотеліальних клітинних з'єднань та екстравазації еритроцитів у периваскулярний простір, надалі руйнується гемоглобін, залізо вивільняється в міокард. Крім заліза, виявили макрофаги, що свідчить про запальну реакцію, яка персистує, в цій зоні [7]. Цей процес уперше описано на собаках при моделюванні 4-годинної ішемії та 1-годинної реперфузії. Цікаво, що в експериментальних моделях без реперфузії інтраміокардальну кровотечу реєструють дуже рідко або не виявляють зовсім [8,9].

Мікрovasкулярна обструкція – зона інфаркту з інфарктною серцевиною. Назва феномена обґрунтована тим, що основний механізм, який, на думку перших дослідників, пояснював ненормальний потік контрасту в артерії, полягав саме в атеротромботичній емболізації, утворенні мікросудинного тромба та позасудинній компресії. Виявляють дистальну емболізацію, адже

реперфузія спричиняє тромботичну емболізацію, а також пришвидшується адгезія лейкоцитів до ендотелію мікроциркуляторного русла. Надалі агрегація цих імунних клітин разом із тромбоцитами може погіршувати коронарний кровотік шляхом блокування власне потоку крові, спричиняючи наступне ендотеліальне пошкодження внаслідок вивільнення прозапальних цитокінів [10]. Ангіографічно це визначають як феномен невідновленого кровотоку, або no-reflow. Загальноприйняте визначення феномена наведено в посібнику «Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology» [11]: застій контрастної речовини у дистальних відділах артерії без явної проксимальної обструкції; ангіографічно діагностують як кровотік TIMI 0/1 (за шкалою Thrombolysis in Myocardial Infarction). Епікардальний кровотік TIMI 2 визначають як slow-flow, TIMI 3 – нормальний кровотік. Частота виникнення цього феномена залежить від виду та об'єкту втручання: 2 % – при балонній ангіопластичі, 7 % – при ротаційній атеректомії, 12 % – під час стентування, 42 % – при черешкірному коронарному втручанні (ЧКВ) на венозних графтах. Наголосимо, що майже у половини пацієнтів із гострим коронарним синдромом та елевацією сегмента ST при кровотоку TIMI 3 на MPT виявляють мікрovasкулярну обструкцію.

Перша згадка про no-reflow належить Sheehan and Davis, які у 1959 році досліджували нирки при синдромі Шихана (післяпологовий гіпотітуїтаризм). В кардіології цей термін належить King, який у 1966 році описав інтерстиціальний набряк міокарда та пошкодження капілярів судин. У 1967 році нейрохірург Majno у журналі «The Lancet» описав подібний феномен у судинах головного мозку. Кілька років потому доктор Kloner також описав no-reflow при інфаркті міокарда; автор наголосив на відсутності перфузії в ділянці реперфузійного міокарда, класифікував як мікрovasкулярне пошкодження [12].

Зазначимо: у низці клінічних випробувань, які були спрямовані на ліквідацію саме внутрішньосудинного компонента обструкції, не одержали позитивних результатів. Це може підтверджувати думку, що справжня дистальна емболізація відіграє лише обмежену роль у реперфузійному пошкодженні [13,14]. Оpubліковано результати дослідження, де показано: в експерименті на тваринах при ізольованому перетисканні судини також виникає no-reflow, навіть без емболізаційного тромботичного компонента [15]. Skyschally et al. також виявили це на експериментальній моделі. Отже, існують інші, можливо, важливіші компоненти патогенезу.

Механізми, що призводять до некрозу міокарда при гострій ішемії, – пошкодження роботи іонних насосів (через відсутність АТФ внаслідок нестачі кисню), ацидоз і перенавантаження кальцієм через порушення натрій-кальцієвого насосу [16]. Під час міокардальної ішемії дисфункція Na⁺/K⁺-АТФази призводить до екстра-

целюлярного накопичення калію, інтрацелюлярного накопичення іонів натрію та хлору, що також реалізується як набряк клітини та наступна деполаризація клітинної мембрани. Кальцій спричиняє активацію фосфоліпаз і підвищення утворення реактивних сполук кисню з пошкоджених мітохондрій.

Під час реперфузії, коли кисень з'являється і стає можливим утворення АТФ, міофібрили починають скорочуватись надмірно та некоординовано [17]. Реперфузійний ендотелій зазнає пошкоджувальної дії кальцію, що викликає м'язові скорочення. Це ще більше посилює розрив клітинних з'єднань [18]. Дисфункція ендотелію призводить до підвищення запальних нейтрофілів, збільшується рівень ендотеліального фактора росту, знижується рівень оксиду азоту [19]. Реперфузія асоційована з підвищенням формування вільних радикалів та активацією кальпаїну, що порушує цитоскелет і саркомеру протеїнів [20].

Проаналізувавши розвиток набряку міокарда при гострій ішемії в моделях на свинях, зробили висновок, що набряк не є стійким, а акумуляція рідини відбувається спочатку через реперфузійне пошкодження, згодом – завдяки запальній клітинній інфільтрації [21]. Відомо, що процес загоєння після інфаркту міокарда складається з трьох послідовних фаз: запалення, проліферативна, дозрівання. У перші три години від початку інфаркту активність інфламасомних комплексів мінімальна, згодом молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням у некротичному ядрі (кальретикулін, інтерферони), спричиняють збільшення інфламасом [22]. Це може бути ще одним доказом існування терапевтичного вікна внаслідок ранньої ревазуляризації. Коли кількість інфламасомних білків стає драматичною, вони збільшують інфарктну ділянку, запускаючи процес піроптозу, коли в результаті активації каспази-1 порушується цілісність клітинної мембрани, відбувається загибель кардіоміоцитів [23]. У фазі запалення першими клітинами, що мігрують до зони некрозу, є еозинофіли, потім реагують нейтрофіли та мононуклеари. Відомо, що моноцити класифікують як Mon1, Mon2 і Mon3. Саме Mon2 є прозапальною субпопуляцією, що перша з-поміж підвидів реагує на виникнення ішемії міокарда, стимулюючи місцеву імунну відповідь. Крім того, моноцити – основне джерело MMP-9 і Perilipin 2 (PLIN2), що також посилює судинну проникність [24].

В одному з останніх досліджень показано: рівень Perilipin 2 у мононуклеарних клітинах пацієнтів із по-рефлов значно підвищений. PLIN2 може посилювати експресію прозапальних цитокінів у макрофагах, зокрема фактора некрозу пухлини альфа (TNF-альфа) та інтерлейкіну-6. TNF-альфа спричиняє вивільнення активних форм кисню, призводячи до дисбалансу з оксидом азоту, а також локально викликає оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію [25]. Крім того, TNF-альфа спричиняє порушення ендотеліального глікокаліксу, а інтерлейкін-6 підвищує проникність ендотеліальних клітин. В експериментах на щурах встановлено, що бар'єрна функція ендотеліоцитів для прохідності мікросфер діаметром 0,1 мм неможлива після 30-хвилинної ішемії та 60-хвилинної реперфузії, та залишалася незмінною в моделі без реперфузії [26]. При реперфузії підвищується рівень мактриксних металопротеїназ-2/9, що пошкоджу-

ють колаген у базальних мембранах; це також посилює судинну проникність.

Відомо, що переривання антеградного кровотоку та зміна напруження зсуву спричиняють набряк та апоптоз ендотеліоцитів [27]. Тобто фіксуємо, що набряк у разі реперфузії й інтрацелюлярний (внаслідок порушення іонних насосів, які потребують енергії), й інтерстиціальний (через підвищення осмолярності шляхом накопичення метаболітів) [28,29].

У низці досліджень показано: мікроваскулярна обструкція асоціюється з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, включаючи високий рівень С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-6 [30,31]. Активовані тромбоцити також відіграють важливу роль, вивільняючи вазоконстриктори серотонін і тромбоксан A2 [32]. Під час реперфузії коронарної артерії рідина, що надходить знову в ішемізовану ділянку, вимиває вільні радикали та метаболічні продукти, але тільки ті, що містяться екстрацелюлярно, не внутрішньоклітинно. Це також зумовлює зміну осмотичного градієнта, надалі – набряк клітин [33]. Через екстравасальний набряк клітин відбувається компресія капілярів і мікроциркуляторного русла (МЦР), тому адекватний потік крові в дистальні відділи судини не можливий; це є одним із патофізіологічних пояснень по-reflow [34].

Набряк міокарда – акумуляція серцевої рідини в інтерстиції та/або внутрішньоклітинному просторі. Зауважимо, що водний баланс в МЦР регулюється законом Старлінга, який передбачає гідростатичний та онкотичний тиск у капілярах та інтерстиції, що, власне, і регулюють фільтрацію рідини. Міокардальний набряк виникає, коли кількість вільної рідини перевищує фільтраційні можливості лімфатичної системи. При гострій ішемії набряк трансмуральний або більше вражає субендокардальний простір. Ці процеси аналогічні до розвитку гострої ішемії міокарда, коли першими гіпоксії зазнають саме субендокардальні структури міокарда. Тобто набряк супроводжує ішемію та розвивається паралельно з нею.

Втім думка, що виникнення по-reflow залежить від розміру інфаркту міокарда, не завжди підтверджується. В моделях на свинях заходи з ішемічного кондиціонування зменшували ділянку інфаркту міокарда, але не зону по-reflow [35], а відстрочена гіпотермія протягом реперфузії може зменшити по-reflow і не зменшити інфарктну ділянку [36]. Показано, що розвиток набряку при інфаркті міокарда відбувається протягом перших 5–7 днів, а потім зменшується [20].

У більшості клінічних досліджень наведено такі лабораторні ознаки, що найбільше асоційовані з виникненням феномена по-reflow: гіперглікемія, гіпертромбоцитопенія, нейтрофілія, моноцитоз, анемія, підвищений рівень активності тромбоцитів [37], високий рівень С-реактивного протеїну.

Окремими ланками в патогенезі по-reflow є два паралельні процеси: спазм артеріол і внутрішньосудинне накопичення фібрину, тромбоцитів. У віддаленому періоді пацієнти, які перенесли реперфузійне пошкодження, візуалізоване як феномен по-reflow, мають вищі ризики повторної госпіталізації, негативного ремоделювання лівого шлуночка, виникнення злоякісних аритмій, а також підвищений ризик повторного інфаркту



Рис. 1. «Порочне» коло в патофізіології феномена невідновленого кровотоку (no-reflow phenomenon).

міокарда та смерті [38]. За даними окремих досліджень, компонент реперфузійного пошкодження може становити до 50 % кінцевого розміру інфаркту в моделях на тваринах [39]. Після реперфузії некротична зона може збільшуватися протягом 3–6 годин [40]. Зазначимо також, що локальний набряк міокарда, підтверджений за допомогою МРТ-дослідження, виявляють не тільки при ішемічно-реперфузійному пошкодженні, але й при таких станах, як гіпертрофічна кардіоміопатія, синдром Такоцубо, саркоїдоз, хвороба Фабрі, вірусний міокардит, COVID-19, сепсис, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, легенева артеріальна гіпертензія, хіміотерапія раку молочної залози [41].

Нині, на жаль, немає такої моделі лікування реперфузійного пошкодження, що була б затверджена провідними профільними організаціями світу. Продовжуються пошуки оптимального варіанта втручання – механічного чи медикаментозного. Американська асоціація кардіоваскулярної ангіографії та інтервенції запропонувала свою схему лікування при виникненні феномена невідновленого кровотоку, що передбачає введення вазодилататорів: верапамілу, нікардипіну, аденозину, нітропрусиду. Їх застосовують для розширення мікроциркуляторного русла, сподіваючись, з одного боку, що він функціонуватиме як дренаж для внутрішньосудинних конгломератів тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів, з іншого, – як захід для пригнічення спазму. В одному з останніх досліджень порівняли ефективність препарату першої лінії аденозину з адреналіном при no-reflow, виявили переваги останнього засобу [42].

Щодо шляху введення фармакотерапії, то в більшості настанов з інтервенційної кардіології наводять саме інтракоронарний шлях при феномені невідновленого кровотоку, тобто безпосередньо в зону виникнення

ускладнення. Більше того, для цільового впливу на судину рекомендують введення медикаментів через аспіраційний мікрокатетер, заведений у дистальні відділи інфаркт-залежної судини, щоб ще більше звузити зону впливу препарату.

Нині продовжується пошук нових препаратів, що могли би вплинути саме на набряковий компонент ішемічно-реперфузійного пошкодження, яке є одним із найважливіших факторів патогенезу цього ускладнення.

Висновки

1. Час виникнення ангінозного синдрому – важливий предиктор реперфузійного пошкодження, адже чим довше триває ішемія, тим більше прогресує набряк клітин.
2. Набряк кардіоміоцитів, ендотеліоцитів та інтерстиціального простору є рушійним фактором патогенезу реперфузійного пошкодження – виникнення феномена невідновленого кровотоку.
3. Патологічне запалення, що прогресує, – компонент реперфузійного пошкодження не тільки внаслідок некротизованих, але й навколишніх пошкоджених клітин, оскільки вони продовжують секрецію запальних молекул.
4. Найтяжчий прояв мікроvasкулярного пошкодження – інтраміокардіальна геморагія.
5. Компонентами патогенезу no-reflow є спазм артеріол як реакція на вазоконстрикторні медіатори запалення та прогресивне накопичення фрагментів тромбоцитів і лейкоцитів, що є внутрішньосудинним емболізаційним компонентом.
6. Ішемічна хвороба серця, а саме гострий коронарний синдром, – край актуальна проблема в Укра-

їні. Питання щодо надання допомоги при виникненні феномену no-reflow є показником отримання саме висококваліфікованої медичної допомоги, яка зменшить прояв реперфузійного пошкодження, а відтак і смертність пацієнтів, покращить безпосередні та віддалені результати лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 12.06.2023

Відомості про авторів:

Сало С. В., канд. мед. наук, зав. відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-5456-1418

Шумаков В. О., д-р мед. наук, професор, науковий керівник відділу інфаркту міокарда та кардіореабілітації, ДУ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-5130-8759

Шпак С. С., лікар-стажист відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-1522-9265

Тохтаров В. В., лікар-хірург серцево-судинний, відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-4621-6355

Information about authors:

Salo S. V., MD, PhD, Head of the Department of Urgent Endovascular Surgery with Catheterization Laboratory, National M. Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Shumakov V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Myocardial Infarction and Cardiac Rehabilitation, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Shpak S. S., MD, Trainee Physician of the Department of Urgent Endovascular Surgery with Catheterization Laboratory, National M. Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Tokhtarov V. V., MD, Cardiac Surgeon of the Department of Urgent Endovascular Surgery with Catheterization Laboratory, National M. Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

References

- Sandoval, Y., & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1846-1860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>
- Souilhol, C., Harmsen, M. C., Evans, P. C., & Krenning, G. (2018). Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis. *Cardiovascular research*, 114(4), 565-577. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx253>
- Heusch, G. (2019). Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what?. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 316(6), H1439-H1446. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00139.2019>
- Herrick, J. B. (1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *Journal of the American Medical Association*, LIX(23), 2015-2022. <https://doi.org/10.1001/jama.1912.04270120001001>
- Khalfallah, M., Allaithy, A., & Maria, D. A. (2022). Impact of the Total Ischemia Time on No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Anatolian journal of cardiology*, 26(5), 382-387. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.846>
- Dharmakumar, R. (2017). Colors of Myocardial Infarction: Can They Predict the Future?. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 10(12), e007291. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007291>
- Konijnenberg, L. S. F., Damman, P., Duncker, D. J., Kloner, R. A., Nijveldt, R., van Geuns, R. M., Berry, C., Riksen, N. P., Escaned, J., & van Royen, N. (2020). Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 116(4), 787-805. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301>
- Bochaton, T., Lassus, J., Paccalet, A., Derimay, F., Rioufol, G., Prieur, C., Bonnefoy-Cudraz, E., Crola Da Silva, C., Bernelin, H., Amaz, C., Espanet, S., de Bourguignon, C., Dufay, N., Cartier, R., Croisille, P., Ovize, M., & Mewton, N. (2021). Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PLoS one*, 16(1), e0245684. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245684>
- Bejnink, C. W. H., van der Hoeven, N. W., Konijnenberg, L. S. F., Kim, R. J., Bekkers, S. C. A. M., Kloner, R. A., Everaars, H., El Messaoudi, S., van Rossum, A. C., van Royen, N., & Nijveldt, R. (2021). Cardiac MRI to Visualize Myocardial Damage after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Review of Its Histologic Validation. *Radiology*, 301(1), 4-18. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204265>
- Caiazzo, G., Musci, R. L., Frediani, L., Umińska, J., Wanha, W., Filipiak, K. J., Kubica, J., & Navarese, E. P. (2020). State of the Art: No-Reflow Phenomenon. *Cardiology clinics*, 38(4), 563-573. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.07.001>
- Nguyen, T. N., Colombo, A., Hu, D., Grines, C. L., & Saito, S. (2009). *Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology: Tips and Tricks. Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology: Tips and Tricks* (pp. 1-616). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781444312584>
- Sezer, M., van Royen, N., Umman, B., Bugra, Z., Bulluck, H., Hausenloy, D. J., & Umman, S. (2018). Coronary Microvascular Injury in Reperused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*, 7(21), e009949. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009949>
- McCartney, P. J., Eteiba, H., Maznyczka, A. M., McEntegart, M., Greenwood, J. P., Muir, D. F., Chowdhary, S., Gershlick, A. H., Appleby, C., Cotton, J. M., Wragg, A., Curzen, N., Oldroyd, K. G., Lindsay, M., Rocchiccioli, J. P., Shaikat, A., Good, R., Watkins, S., Robertson, K., Malkin, C., ... T-TIME Group (2019). Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(1), 56-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19802>
- Alkhalil, M., Borlotti, A., De Maria, G. L., Gaughran, L., Langrish, J., Lucking, A., Ferreira, V., Kharbanda, R. K., Banning, A. P., Channon, K. M., Dall'Armellina, E., & Choudhury, R. P. (2018). Dynamic changes in injured myocardium, very early after acute myocardial infarction, quantified using T1 mapping cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 20(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0506-3>
- Heusch, G. (2020). Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nature reviews. Cardiology*, 17(12), 773-789. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y>
- Schirone, L., Forte, M., D'Ambrosio, L., Valenti, V., Vecchio, D., Schiavon, S., Spinosa, G., Sarto, G., Petrozza, V., Frati, G., & Sciarretta, S. (2022). An Overview of the Molecular Mechanisms Associated with Myocardial Ischemic Injury: State of the Art and Translational Perspectives. *Cells*, 11(7), 1165. <https://doi.org/10.3390/cells11071165>
- Bork, N. I., & Nikolaev, V. O. (2018). cGMP Signaling in the Cardiovascular System-The Role of Compartmentation and Its Live Cell Imaging. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 801. <https://doi.org/10.3390/ijms19030801>
- Niccoli, G., Montone, R. A., Ibanez, B., Thiele, H., Crea, F., Heusch, G., Bulluck, H., Hausenloy, D. J., Berry, C., Stiermaier, T., Camici, P. G., & Eitel, I. (2019). Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation research*, 125(2), 245-258. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344>
- Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A. S., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2021). Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*, 9(7), 781. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>
- Masci, P. G., Pavon, A. G., Muller, O., Iglesias, J. F., Vincenti, G., Monney, P., Harbaoui, B., Eeckhout, E., & Schwitter, J. (2018). Relationship between CMR-derived parameters of ischemia/reperfusion injury and the timing of CMR after reperused ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 20(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0474-7>

21. Toldo, S., Mauro, A. G., Cutter, Z., & Abbate, A. (2018). Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 315(6), H1553-H1568. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2018>
22. Fan, J., Ren, M., Adhikari, B. K., Wang, H., & He, Y. (2022). The NLRP3 Inflammasome as a Novel Therapeutic Target for Cardiac Fibrosis. *Journal of inflammation research*, 15, 3847-3858. <https://doi.org/10.2147/JIR.S370483>
23. Chen, X., Tian, P. C., Wang, K., Wang, M., & Wang, K. (2022). Pyroptosis: Role and Mechanisms in Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 897815. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897815>
24. Konijnenberg, L. S. F., & van Royen, N. (2021). Perilipin 2 – another piece in the big jigsaw puzzle of coronary no reflow. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 10(6), 643-644. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab035>
25. Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., Lee, S. R., & Yang, S. H. (2021). The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
26. Mehanna, R. A., Essawy, M. M., Barkat, M. A., Awaad, A. K., Thabet, E. H., Hamed, H. A., Elkafrawy, H., Khalil, N. A., Sallam, A., Kholief, M. A., Ibrahim, S. S., & Mourad, G. M. (2022). Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. *World journal of stem cells*, 14(1), 1-40. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i1.1>
27. Hausenloy, D. J., Chilian, W., Crea, F., Davidson, S. M., Ferdinandy, P., Garcia-Dorado, D., van Royen, N., Schulz, R., & Heusch, G. (2019). The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovascular research*, 115(7), 1143-1155. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy286>
28. Heusch, G. (2018). Protection of the human coronary circulation by remote ischemic conditioning. *International journal of cardiology*, 252, 35-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.044>
29. Feger, J. (2023, June 25). Myocardial edema. *Radiopaedia.org*. <https://doi.org/10.53347/rID-78755>
30. Zorzi, A., Mattesi, G., Baldi, E., Toniolo, M., Guerra, F., Cauti, F. M., Cipriani, A., De Lazzari, M., Muser, D., Stronati, G., Marcantoni, L., Manfrin, M., Calò, L., Lanzillo, C., Perazzolo Marra, M., Savastano, S., & Corrado, D. (2021). Prognostic Role of Myocardial Edema as Evidenced by Early Cardiac Magnetic Resonance in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter Study. *Journal of the American Heart Association*, 10(22), e021861. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021861>
31. Zhu, Q., Wang, S., Huang, X., Zhao, C., Wang, Y., Li, X., Jia, D., & Ma, C. (2022). Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: Recent advances. *Trends in cardiovascular medicine*, S1050-1738(22)00142-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.12.001>
32. Gómez, R. M., López Ortiz, A. O., & Schattner, M. (2021). New roles of platelets in inflammation. *Current Opinion in Physiology*, 19, 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.08.017>
33. Dreidi, M., Asmar, I., Jaghama, M., Alrimawi, I., & Atout, M. (2023). Electrolyte Imbalance Among Patients With and With No ST-Elevation Myocardial Infarction: A Cohort Study. *Critical care nursing quarterly*, 46(2), 136-144. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000446>
34. d'Entremont, M. A., Alazzoni, A., Dzavik, V., Sharma, V., Overgaard, C. B., Lemaire-Paquette, S., Lamelas, P., Cairns, J. A., Mehta, S. R., Natarajan, M. K., Sheth, T. N., Schwalm, J. D., Rao, S. V., Stankovic, G., Kedev, S., Moreno, R., Cantor, W. J., Lavi, S., Bertrand, O. F., Nguyen, M., ... Jolly, S. S. (2023). No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: an angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial. *EuroIntervention*, EIJ-D-23-00112. Advance online publication. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00112>
35. Kleinbongard, P., Lieder, H. R., Skyschally, A., Alloosh, M., Gödecke, A., Rahmann, S., Sturek, M., & Heusch, G. (2022). Non-responsiveness to cardioprotection by ischaemic preconditioning in Ossabaw minipigs with genetic predisposition to, but without the phenotype of the metabolic syndrome. *Basic research in cardiology*, 117(1), 58. <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00965-0>
36. Kohlhauser, M., Pell, V. R., Burger, N., Spiroski, A. M., Gruszczuk, A., Mulvey, J. F., Mottahedini, A., Costa, A. S. H., Frezza, C., Ghaleh, B., Murphy, M. P., Tissier, R., & Krieg, T. (2019). Protection against cardiac ischemia-reperfusion injury by hypothermia and by inhibition of succinate accumulation and oxidation is additive. *Basic research in cardiology*, 114(3), 18. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0727-0>
37. Schanze, N., Hamad, M. A., Nührenberg, T. G., Bode, C., & Dierschmied, D. (2023). Platelets in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Hamostaseologie*, 43(2), 110-121. <https://doi.org/10.1055/a-1739-9351>
38. Tasar, O., Karabay, A. K., Oduncu, V., & Kirma, C. (2019). Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coronary artery disease*, 30(4), 270-276. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000726>
39. Bøtker, H. E., Hausenloy, D., Andreadou, I., Antonucci, S., Boengler, K., Davidson, S. M., Deshwal, S., Devaux, Y., Di Lisa, F., Di Sante, M., Efentakis, P., Femminò, S., García-Dorado, D., Gircz, Z., Ibanez, B., Iliodromitis, E., Kaludercic, N., Kleinbongard, P., Neuhäuser, M., Ovize, M., Heusch, G. (2018). Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic research in cardiology*, 113(5), 39. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0696-8>
40. Halim, S. A. S. A., Ghafar, N. A., Jubri, Z., & Das, S. (2018, November 1). Induction of myocardial infarction in experimental animals: A review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research. Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/36997.12221>
41. Vasques-Nóvoa, F., Angélico-Gonçalves, A., Alvarenga, J. M. G., Nobrega, J., Cerqueira, R. J., Mancio, J., Leite-Moreira, A. F., & Roncon-Albuquerque, R., Jr (2022). Myocardial oedema: pathophysiological basis and implications for the failing heart. *ESC heart failure*, 9(2), 958-976. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13775>
42. Khan, K. A., Qamar, N., Saghir, T., Sial, J. A., Kumar, D., Kumar, R., Qayyum, D., Yasin, U., Jalbani, J., & Karim, M. (2022). Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). *Circulation. Cardiovascular interventions*, 15(2), e011408. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408>