

Азаров А.В.^{1,2}, Журавлев А.С.^{1,2}, Глезер М.Г.^{1,2}, Семитко С.П.², Ковальчук И.А.^{1,2}, Иоселиани Д.Г.²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ МАССИВНОГО КОРОНАРНОГО ТРОМБОЗА ИНФАРКТ-ОТВЕТСТВЕННОЙ АРТЕРИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Цель	Выявить клинические, лабораторные и ангиографические предикторы развития массивного коронарного тромбоза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
Материал и методы	В проспективное одноцентровое исследование были включены 137 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) (средний возраст $66,5 \pm 13,2$ лет). Среди исследуемых пациентов в группе массивного коронарного тромбоза было 59 пациентов, в группе незначительного коронарного тромбоза – 78 пациентов. С целью идентификации предикторов развития массивного коронарного тромбоза были проанализированы анамнестические данные пациентов, клинический, биохимический анализы крови, а также данные коагулограммы и ангиографии. Выполнялось построение предсказательной модели с помощью метода бинарной логистической регрессии, с последующим поиском оптимального значения прогностической функции с помощью ROC-анализа.
Результаты	В исследовании продемонстрирована статистически значимая роль содержания общего билирубина, тромбоцитов, протромбинового отношения (ПТО), активированного частичного тромбомпластинного времени (АЧТВ) и наличия нижнего инфаркта миокарда в прогнозировании массивного коронарного тромбоза при ИМпST. Чувствительность модели составила 71,2%, специфичность 75,6%, общая диагностическая эффективность – 73,7%.
Заключение	Предсказательная модель развития массивного коронарного тромбоза при ИМпST на основе лабораторных и инструментальных данных позволяет до выполнения коронарографии потенциально определить выраженность тромботической нагрузки инфаркт-ответственной коронарной артерии, и определить оптимальную тактику чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ИМпST, что дает возможность снизить вероятность дистальной эмболизации фрагментами разрушенного тромба и позволит улучшить прогноз пациентов с ИМпST как в госпитальном, так и в отсроченном периоде. Согласно результатам данного исследования модель прогноза массивного коронарного тромбоза при ИМпST на основе таких показателей, как количество тромбоцитов, ПТО, АЧТВ, концентрация общего билирубина, наличие нижнего инфаркта миокарда, обеспечивает точность предсказаний в 73,7%. Независимыми предикторами массивного коронарного тромбоза является нижний инфаркт миокарда и уровень общего билирубина.
Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; чрескожное коронарное вмешательство; отсроченное стентирование; массивный коронарный тромбоз
Для цитирования	Azarov A.V., Zhuravlev A.S., Glezer M.G., Semitko S.P., Kovalchuk I.A., Ioseliani D.G. Prediction of massive coronary thrombosis of the infarct-related artery in ST-elevation myocardial infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2022;63(1):36–41. [Russian: Азаров А.В., Журавлев А.С., Глезер М.Г., Семитко С.П., Ковальчук И.А., Иоселиани Д.Г. Прогнозирование развития массивного коронарного тромбоза инфаркт-ответственной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. <i>Кардиология</i> . 2022;63(1):36–41].
Автор для переписки	Азаров Алексей Викторович. E-mail: azarov_al@mail.ru

Введение

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является наиболее тяжелым типом ишемической болезни сердца (ИБС) и остается одной из ведущих причин смертности во всем мире. Основная причина ИМпST – развитие окклюзирующего атеротромбоза вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки. Известно, что тромбоз инфаркт-ответственной коронар-

ной артерии (ИОКА) выявляется в большинстве случаев (до 91%) развития ИМпST [1, 2]. При массивном коронарном тромбозе ИОКА увеличивается риск развития осложнений, среди которых дистальная эмболизация, феномен no-reflow, тромбоз стента [3], а также увеличение риска больших кардиальных осложнений (MACE-Major adverse cardiovascular events) и смертности [1, 2]. Несмотря на новые фармакологические и интервенци-

онные стратегии (блокаторы GP IIb/IIIa, аспирационная тромбэкстракция), внутрикоронарный тромбоз является одним из главных факторов, снижающих выживаемость пациентов при ИМпСТ. Определение факторов риска и разработка прогностических моделей развития массивного коронарного тромбоза при ИМпСТ могут служить основой для персонализированной терапии, потенциально улучшить клинические исходы и снизить вероятность осложнений. С этой целью в настоящей работе исследуется роль различных детерминант, связанных с выраженным тромбозом ИОКА у пациентов с ИМпСТ, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы

Исследуемая популяция

Протокол научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и соответствовал принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Подписанное информированное согласие на проведение процедуры было получено от всех пациентов.

В период с января 2020 г. по февраль 2022 г. на базе НПЦИК (Сеченовский университет) был проведен проспективный отбор 137 пациентов, которым проводилась экстренная первичная ЧКВ по причине ИМпСТ. Диагноз ИМпСТ выставлялся на основании анализа жалоб (типичная загрудинная боль длительностью >30 минут), анамнеза, данных ЭКГ в 12 отведениях (подъем сегмента ST >1 мм в двух и более смежных отведениях или впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса), исследования уровня тропонина I. У пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия в связи с ИМпСТ в течение 24 часов, с кардиогенным шоком при поступлении, с активным инфекционным процессом (в т.ч. COVID-19), в анамнезе имелись системные воспалительные заболевания, злокачественные новообразования, заболевания печени, почечная недостаточность. Пациенты с изначальной анемией (уровень гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин) были исключены из анализа.

Лабораторные и инструментальные данные

Был проведен сбор и анализ таких данных, как возраст, пол, курение, индекс массы тела (ИМТ), семейный анализ по ИБС, уровень глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ), тромбоцитов, лейкоцитов, общего билирубина, протромбиновое отношение, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фи-

бриногена, гемоглобина, а также ангиографических данных (инфаркт-ответственная коронарная артерия, выраженность коронарного тромбоза). Забор крови для проведения анализов происходил при поступлении в стационар.

Терапия и процедура ЧКВ

На догоспитальном этапе все больные получали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) в виде 300 мг ацетилсалициловой кислоты, а также 600 мг клопидогрела. В качестве антикоагулянта использовали гепарин в дозировке 5000 МЕ. Кроме того, пациенты получали бета-блокаторы, статины и другие препараты, согласно современным рекомендациям по лечению ИМпСТ. Первичная коронароангиография (КАГ) проводилась с использованием лучевого доступа. Для визуализации коронарных артерий применялись SF диагностические катетеры с использованием левой и правой косых проекций с каудальной и краниальной ангуляцией. Частота визуализации – 30 кадров/сек. Контрастное вещество (Омнипак 350, GE Healthcare) вводилось вручную в каждой позиции. После проведения КАГ, по результатам которой при сопоставлении с электрокардиографическими (ЭКГ) критериями верифицировали ИОКА, выполнялось первичное ЧКВ. Изначальную выраженность коронарного тромбоза оценивали с использованием ангиографической шкалы Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) thrombus grade (TTG); в случае окклюзионного поражения (TTG5) проводилась реканализация проводником и/или предилатация баллоном малого диаметра (1,5–2,0 мм).

- Степень 0: отсутствие ангиографических признаков тромбоза.
- Степень 1: вероятно наличие тромба, нарушение пристеночного контрастирования, неровность контуров сосуда.
- Степень 2: тромб размером не более 1/2 диаметров ИОКА.
- Степень 3: продольный размер тромба > 1/2, но <2 диаметров ИОКА.
- Степень 4: продольный размер тромба >2 диаметров ИОКА.
- Степень 5: тотальная окклюзия ИОКА.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности коронарного тромбоза. Пациенты с TTG <3 были отнесены в группу незначительного коронарного тромбоза, в то время как пациенты с TTG ≥3 составили группу массивного коронарного тромбоза. Кроме того, у части пациентов из группы массивного коронарного тромбоза первичное ЧКВ выполнялось в два этапа: первый этап – это восстановление просвета и антеградного коронарного крово-

тока, второй этап – имплантация стента. На первом этапе процедуры с целью восстановления кровотока до уровня ТІМІ 3 применялась так называемая минимальная инвазивная механическая стратегия (МИМС) с последующей усиленной антиагрегантной терапией. МИМС подразумевает механическую реканализацию проводником в сочетании с баллонной дилатацией (диаметр баллонного катетера не более 1,5–2 мм) и/или мануальной вакуумной тромбаспирацией (катетер 6 Fr Export). После проведения первичной КАГ все пациенты, подвергнутые МИМС, получали блокаторы ІІb/ІІІa гликопротеиновых рецепторов на срок до 48 часов. В качестве антикоагулянта в процессе ЧКВ применяли непрерывное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг до достижения целевого уровня гепаринизации, который оценивали по определению активированного времени свертывания – АСТ (activated clotting time), целевой показатель составлял 300–350 с. В последующем, по прошествии не менее 6–7 дней проводилась повторная КАГ и при необходимости – стентирование остаточного стеноза. Имплантация стента в остаточный стеноз осуществлялась с учетом его гемодинамической значимости.

Статистическая обработка результатов

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественный показатель представлялся в виде среднего арифметического (М) со стандартным отклонением ($\pm SD$). При распределении, отличном от нормального, количественные показатели представлялись в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом (Q1–Q3). Межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, а также с помощью U-критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ категориальных переменных использовался с применением χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Для разработки предсказательной модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Рассчитаны значения грубого (ГОШ) и скорректированного отношения шансов (СОШ) для предикторов предсказательной модели. Для коррекции оптимального значения прогностической функции был использован ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости составил $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследовании проанализировано 137 пациентов с ИМпСТ. Средний возраст исследуемых составил 67 лет, 87%- мужчины. Первичные клинические и лабораторные показатели между сравниваемыми группами приведены в таблице 1.

При анализе исходных данных было установлено, что возраст, мужской пол, курение и индекс массы тела были сбалансированы между подгруппами, в то время как отягощенный анамнез по ИБС статистически значимо чаще встречался среди пациентов с выраженным коронарным тромбозом. Кроме того, не было отмечено

Таблица 1. Первичные клинические и лабораторные данные

Показатель	Незначительный коронарный тромбоз (n=78)	Массивный коронарный тромбоз (n=59)	p
Возраст, лет	66,4 $\pm$ 12,6	66,2 $\pm$ 13,2	0,771
Мужской пол, n (%)	68 (87,2)	52 (88,1)	1,000
Курение, n (%)	46 (58,9)	34 (57,6)	0,874
ИМТ, кг/м ²	25,5 (20,6–28,8)	26,3 (21,3–27,4)	0,829
Семейный анамнез ИБС, n (%)	10 (12,8)	16 (27,1)	0,035
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (5,8–8,8)	6,85 (5,46–8,0)	0,944
Гемоглобин, г/л	144 (131–151)	139,5 (130–150)	0,327
Тромбоциты, $\times 10^9$	238 (204–288)	228 (200–263)	0,256
Лейкоциты, $\times 10^9$	9,7 (5,3–18,3)	11 (6,8–20,9)	0,08
Креатинфосфокиназа, ед/л	1229 (612–1855)	787 (338–1822)	0,114
Креатинфосфокиназа-МВ, ед/л	113,3 (57,3–219,1)	116,8 (39,1–210)	0,747
Общий билирубин, мкмоль/л	9,2 (6,4–13,8)	11,0 (7,4–18,6)	0,04*
Протромбиновое отношение	1,07 (1,0–1,13)	1,06 (1,0–1,15)	0,754
МНО	1,08 (1,02–1,15)	1,06 (1,01–1,15)	0,545
АЧТВ, сек	27,2 (25,4–29,7)	28,2 (26,2–31,0)	0,157
Фибриноген, мг/л	3,8 (3,0–4,5)	4,2 (3,08–5,35)	0,088
ТГГ	1,0 (0–2)	4 (3–4)	<0,001*
МИМС, n (%)	–	22 (37,3)	–
Не стентировано, n (%)	–	14 (23,8)	–
Локализация инфаркта			
Передний ИМ, n (%)	32 (41)	16 (27,1)	0,09
Боковой ИМ, n (%)	23 (29,5)	10 (16,9)	0,09
Нижний ИМ, n (%)	7 (9)	30 (50,8)	<0,001*
Задний ИМ, n (%)	1 (1,7)	8 (10,3)	0,077

ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное тромбластиновое время; ТГГ – thrombus grade score; МИМС – минимальная инвазивная механическая стратегия; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 2. Оценка связи предикторов модели (1) с шансами развития массивного коронарного тромбоза

Предиктор	ГОШ (95% ДИ)	p	СОШ (95% ДИ)	p
Тромбоциты	0,997 (0,99–1,00)	0,171	0,99 (0,99–1,00)	0,276
ПТО	1,5 (0,65–3,47)	0,346	1,6 (0,78–3,34)	0,199
АЧТВ	1,03 (0,98–1,09)	0,276	1,04 (0,97–1,12)	0,265
Нижний ИМ	10,5 (4,1–26,6)	<0,001	22,2 (7,3–67,35)	<0,001
Билирубин общий	1,07 (1,02–1,14)	0,011	1,1 (1,03–1,16)	0,006

ПТО – протромбиновое отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

ИМ – инфаркт миокарда; ГОШ – грубое отношение шансов; СОШ – скорректированное отношение шансов.

но значимой разницы при анализе других данных: уровня глюкозы, гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов, КФК, КФК-МВ, ПТО, МНО, АЧТВ, уровня фибриногена. Однако удалось установить значимую разницу при анализе уровня общего билирубина между подгруппами ($p=0,04$). Кроме того, было установлено, что в группе массивного коронарного тромбоза статистически значимо чаще встречался инфаркт миокарда нижней локализации ($p<0,001$).

В дальнейшем была предпринята попытка создать математическую модель, позволяющую предсказывать вероятность развития массивного коронарного тромбоза в зависимости от различных клинических и лабораторных показателей. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция (1), включающая 5 предикторов:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -2,93 - 0,003 * X_{\text{тромб}} + 0,478 * X_{\text{ПТО}} + 0,04 * X_{\text{АЧТВ}} + 2,6 * X_{\text{нижний}} + 0,09 * X_{\text{бил_общ}}; (1),$$

где p – вероятность развития массивного коронарного тромбоза (в долях единицы); $X_{\text{тромб}}$ – количество тромбоцитов (109/л); $X_{\text{ПТО}}$ – протромбиновое отношение; $X_{\text{АЧТВ}}$ – активированное частичное тромбопластиновое время (с); $X_{\text{нижний}}$ – нижний инфаркт миокарда (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{бил_общ}}$ – общий билирубин сыворотки крови (мкмоль/л).

Исходя из значений коэффициентов, повышение таких показателей как АЧТВ, ПТО, общего билирубина и наличие нижнего инфаркта, имеют прямую связь с вероятностью возникновения массивного коронарного тромбоза. В то время как повышение числа тромбоцитов в общем анализе крови ассоциируется со снижением вероятности развития массивного коронарного тромбоза.

Полученная прогностическая модель является статистически значимой ($p<0,001$). Согласно коэффициенту детерминации Найдджеркерка модель (1) учитывает 38,5% факторов, определяющих развитие массивного коронарного тромбоза. В таблице 2 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами развития массивного коронарного тромбоза.

С помощью ROC-анализа было определено наиболее оптимальное значение прогностической функции P . Полученная кривая представлена на рисунке 1.

Значение логистической функции P в точке cutoff составило 0,378. Пациентам со значениями P , равными 0,378 или выше, предсказывался высокий риск массивного коронарного тромбоза. При $P < 0,378$ прогнозировался низкий риск массивного коронарного тромбоза. Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cutoff составила 71,2% (42 верных прогноза из 59 случаев наличия массивного коронарного тромбоза), специфичность составила 75,6% (59 верных прогнозов из 78 случаев отсутствия массивного коронарного тромбоза). Общая диагностическая эффективность – 73,7%.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что независимым предиктором массивного коронарного тромбоза является уровень общего билирубина. Подобные результаты подтверждают вывод ранее опубликованного исследования [4]. Повышенная концентрация общего билирубина у пациентов с массивным коронарным тромбозом, вероятно, связана с более выраженным воспалительным процессом, более выраженным повышением в макрофагах активности фермента преобразующего гем – гемоксигеназы-1 (НО-1). Индукция синтеза НО-1 возникает при воздействии разных повреждающих факторов, в том числе при повышении концентрации активных форм кислорода [5]. Сам фермент и его продукты обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [6]. Другой независимый предиктор наличия массивного коронарного тромбоза – наличие нижнего инфаркта миокарда, что в нашем исследовании весьма часто ассоциировалось с поражением правой коронарной артерии в средней трети. Известно, что в средней части ПКА часто располагаются выраженные кальцинированные бляшки [7], которые чувствительны к механическому стрессу, возникающему при каждом сокращении сердца.

Имплантация стента в средней трети ПКА в участок кальцинированного стеноза повысит жесткость этого участка КА, что может привести к рефрактерному ре-

стенозу. Сообщается об эффективности использования эксимерного лазера при лечении кальцинированных бляшек в средней трети ПКА [8]. В результатах другого исследования указывается, что независимым предиктором массивного коронарного тромбоза может служить толщина эпикардиальной жировой ткани ($>5,3$ мм) [9], однако в нашей работе анализ толщины жировой эпикардиальной ткани не проводился.

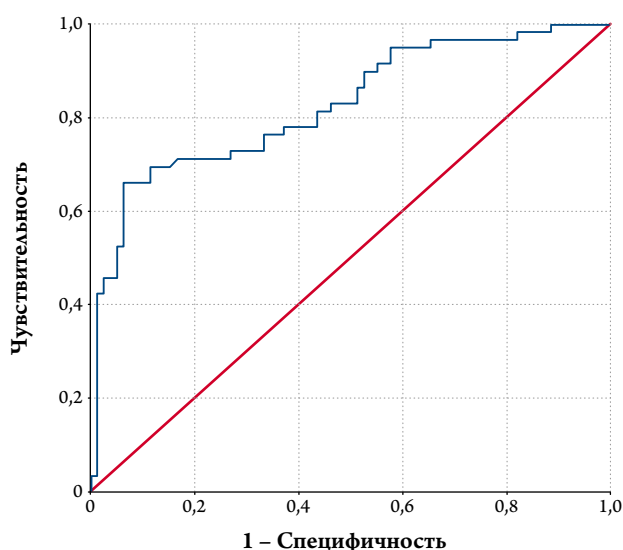
Описанная предсказательная модель развития массивного коронарного тромбоза при ИМпСТ на основе лабораторных и инструментальных данных, позволяет еще до проведения первичной КАГ прогнозировать выраженность тромботической нагрузки ИОКА, тем самым заранее определить оптимальную тактику эндоваскулярного лечения у пациентов с массивной тромботической нагрузкой ИОКА с $TTC \geq 3$. Это даст возможность снизить вероятность дистальной эмболизации фрагментами разрушенного тромба, как следствие развития феномена «no-reflow», что позволит улучшить прогноз пациентов с ИМпСТ как в госпитальном, так и в отсроченном периоде.

Тактика лечения пациентов с массивным тромбозом ИОКА при ИМпСТ имеет некоторые особенности. Даже при использовании аспирационной или реолитической тромбэктомии, нередко в просвете коронарной артерии визуализируется массивный остаточный тромбоз. Имплантация стента в участок массивного остаточного тромбоза сопряжена с риском развития дистальной эмболизации, поражения микроциркуляторного русла (slow-/no-reflow), повышенным риском смерти [10–14]. У таких пациентов перспективной представляется методика профилактики дистальной эмболизации и no-reflow-отсроченного стентирования (двухэтапной реваскуляризации), суть которой состоит в первичном вмешательстве (баллонная предилатация и/или аспирационная тромбэктомия) с целью восстановления кровотока TIMI-3, использовании антиагрегантной (в т.ч. антагонистов GP IIb/IIIa) и антикоагулянтной терапии в промежутке до контрольной КАГ, с последующим вмешательством через 4–7 дней, оценкой остаточного стеноза, и при необходимости имплантацией стента [15, 16].

Ограничения исследования

Представленная работа имеет несколько ограничений. В данном исследовании анализировались пациенты

Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза массивного коронарного тромбоза от значения логистической функции P



Площадь под ROC-кривой составила $0,806 \pm 0,037$ (95% ДИ: 0,733-0,88).

только с первичным ЧКВ, но не рассматривались пациенты, подвергнутые ЧКВ после тромболитической терапии. Исследование одноцентровое и проведено на достаточно небольшой ($n=137$) выборке пациентов. Предсказательная модель не была верифицирована на новой выборке пациентов, что может, вероятно, ограничить некоторые из представленных выводов.

Заключение

Согласно результатам данного исследования, модель прогноза массивного коронарного тромбоза при ИМпСТ на основе таких показателей, как тромбоциты, ПТО, АЧТВ, общий билирубин, наличие нижнего инфаркта миокарда обеспечивает точность предсказаний в 73,7%. Независимыми предикторами массивного коронарного тромбоза является нижний инфаркт миокарда и уровень общего билирубина.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sianos G, Papafakis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT et al. Angiographic Stent Thrombosis After Routine Use of Drug-Eluting Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):573–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.059
2. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента

- ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251-310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
3. Choudry FA, Weerackody RP, Jones DA, Mathur A. Thrombus Embolisation: Prevention is Better than Cure. *Interventional Cardiology Review*. 2019;14(2):95–101. DOI: 10.15420/icr.2019.11
4. Hamur H, Duman H, Bakirci EM, Kucukcu Z, Demirelli S, Kalkan K et al. Bilirubin Levels and Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2016;67(6):565–70. DOI: 10.1177/0003319715603899
5. Min K, Lee JT, Joe E, Kwon TK. An IkBa phosphorylation inhibitor induces heme oxygenase-1 (HO-1) expression through the activation of reactive oxygen species (ROS)–Nrf2–ARE signaling and ROS–PI3K/Akt signaling in an NF-κB-independent mechanism. *Cellular Signalling*. 2011;23(9):1505–13. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.05.013
6. Barbagallo I, Galvano F, Frigiola A, Cappello F, Riccioni G, Murabito P et al. Potential Therapeutic Effects of Natural Heme Oxygenase-1 Inducers in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;18(5):507–21. DOI: 10.1089/ars.2011.4360
7. Torii S, Sato Y, Otsuka F, Kolodgie FD, Jinnouchi H, Sakamoto A et al. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(13):1599–611. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.016
8. Nakano H, Kataoka Y, Otsuka F, Nakashima T, Asaumi Y, Noguchi T et al. Refractory In-Stent Restenosis Attributable to Eruptive Calcified Nodule. *JACC: Case Reports*. 2020;2(12):1872–8. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.06.035
9. Uslu A, Kup A, Dogan C, Sari M, Cersit S, Aksu U et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and coronary thrombus burden in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Biomedical Papers*. 2020;164(2):141–6. DOI: 10.5507/bp.2019.038
10. Iskhakov M.M., Tagirova D.R., Gazizov N.V., Nugaybekova L.A., Sayfutdinov R.G. «No-reflow» phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure. *Kazan medical journal*. 2015;96(3):391–6. [Russian: Исхаков М.М., Тагирова Д.Р., Газизов Н.В., Нугайбекова Л.А., Сайфутдинов Р.Г. Феномен «no-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(3):391-6]. DOI: 10.17750/KMJ2015-391
11. Zhuravlev A.S., Azarov A.V., Semitko S.P., Ioseliani D.G. The no-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction due to Massive Coronary Thrombosis. Pathogenesis and Predictors of no-Reflow. *Kardiologiia*. 2021;61(2):99–105. [Russian: Журавлев А.С., Азаров А.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99-105]. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1175
12. Nazarova K.A., Khilkevich O.V., Kiyakbaev G.K., Kobalava Zh.D., Moiseev V.S. Periinterventional cardiovascular risk and the methods for its reduction in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(8):86–95. [Russian: Назарова К.А., Хилькевич О.В., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Факторы периперационного сердечно-сосудистого риска и пути его снижения у больных ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(8):86-95]
13. Galagudza M.M., Sonin D.L., Pochkaeva E.I. The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(1):5–12. [Russian: Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Почкаева Е.И. Постишемическое невосстановление кровотока: механизмы и терапевтические мишени. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018;17(1):5-12]. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12
14. Koval M. “No-reflow” phenomenon – a fly in the ointment of revascularization. *Medicine Review*. 2008;5(5):32–6. [Russian: Коваль М. Феномен «no-reflow» – ложка дегтя в бочке меда реваскуляризации. *Medicine Review*. 2008;5(5):32-6]
15. Azarov A.V., Semitko S.P., Zhuravlev A.S., Ioseliani D.G., Kamolov I Kh., Melnichenko I.S. et al. Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of slow/no-reflow phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):6–13. [Russian: Азаров А.В., Семитко С.П., Журавлев А.С., Иоселиани Д.Г., Камолов И.Х., Мельниченко И.С. и др. Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена “slow/no-reflow”. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):6-13]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2761
16. Vyshlov E.V., Krylov A.L., Syrkina A.G., Alexeeva Ya.V., Demyanov S.V., Baev A.E. et al. Two-Stage Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. *Kardiologiia*. 2019;59(2):5–9. [Russian: Вышлов Е.В., Крылов А.Л., Сыркина А.Г., Алексеева Я.В., Демьянов С.В., Баев А.Е. и др. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии. *Кардиология*. 2019;59(2):5-9]. DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10224