Комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220036, Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

Аннотация

Введение. В настоящее время не существует общепринятой стратегии по ограничению реперфузионного повреждения (РП), наступающего после восстановления коронарного кровотока у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). В данной статье исследована эффективность одного из перспективных методов кардиопротекции.

Материал и методы. Настоящее исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Пациенты с диагнозом: ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) были распределены в контрольную группу (КГ, $n = 44$), где выполнялось стандартное первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), и основную группу (ОГ, $n = 43$), где на фоне пЧКВ проводилось дистантное ишемическое перекондиционирование (ДИперК) в комбинации с посткондиционированием (ДИпостК). Эффективность ДИК оценивалась по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Результаты. Медианы объема зоны некроза (ЗН) миокарда ЛЖ были достоверно выше у пациентов КГ: 44,8 (33,6; 55,5) против 52,7 (35,5; 73,9) мл в ОГ, $p = 0,039$ на 10-е сут ИМ и через 6 мес. (34,0 (25,8; 39,8) мл и 46,0 (32,8; 55,0) мл соответственно, $p = 0,004$). Пациенты обеих групп не различались по показателю зоны рискованного миокарда (ЗР) относительно объема миокарда (ОМ) ЛЖ: 40 (35; 45)% и 43 (34; 49)% в ОГ и КГ соответственно, $p = 0,232$. Группы статистически значимо различались по показателю ЗН/ЗР: 70,3 (65,1; 86,6)% в КГ и 63,5 (52,7; 72,0)% в ОГ, $p = 0,014$, индексу спасенного миокарда (ИСМ): 29,7 (13,5; 34,9)% в КГ и 36,5 (28,0; 47,3)% в ОГ, $p = 0,014$. Выявлена тенденция к большей сохранности ОМ ЛЖ в ОГ по сравнению с КГ к 6-му мес. наблюдения ($p = 0,073$). Группы статистически значимо различались по медиане объема микроваскулярной обструкции (МВО): 1,9 (1,4; 2,9) мл в ОГ и 2,5 (1,8; 8,1) мл в КГ, $p = 0,049$ и доле МВО в ОМ ЛЖ: 0,94 (0,79; 1,37)% в ОГ; 1,50 (0,89; 3,66)% в КГ, $p = 0,046$.

Заключение. Метод ДИК способствует ограничению размера инфаркта и МВО, а также связан с увеличением ИСМ у пациентов с ИМпST.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение, дистантное ишемическое кондиционирование, зона некроза, зона риска, микроваскулярная обструкция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование было выполнено за счет бюджетного финансирования.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 7 от 19.12.2016 г.).
Для цитирования:	Коренева Е.А., Денисевич Т.Л., Мрочек А.Г., Стельмашок В.И. Комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):76–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-76-83 .

Combined protocol for remote ischemic conditioning as the method of cardioprotection in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Eugenia A. Koreneva, Tatiana L. Denisevich, Alexander G. Mrochek, Valery I. Stelmashok

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology",
110B, R. Luxemburg str., Minsk, 220036, Belarus

Abstract

Background. There is currently no commonly accepted strategy for limiting the reperfusion injury that occurs after revascularization in patients with myocardial infarction. This study aimed to investigate the efficacy of a promising cardioprotective method.

Material and Methods. Patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) ($n = 87$) were included in an open-label prospective randomized controlled trial. Control group comprised patients with STEMI who underwent only primary percutaneous coronary intervention (PPCI) ($n = 44$). Patients of intervention group ($n = 43$) underwent PPCI and remote ischemic preconditioning combined with postconditioning (RIC). The efficacy of RIC was assessed based on cardiac magnetic resonance (CMR) imaging data.

Results. The medians of left ventricular (LV) infarct size were significantly higher in patients of control group: 44.8 (33.6; 55.5) versus 52.7 (35.5; 73.9) mL ($p = 0.039$) at day 10 after STEMI and 34.0 (25.8; 39.8) mL versus 46.0 (32.8; 55.0) mL six months after STEMI in control and intervention groups, respectively ($p = 0.004$). The groups of patients did not differ in the sizes of area at risk relative to the total LV myocardial volume: 40 (35; 45) and 43 (34; 49)% in control and intervention groups, respectively ($p = 0.232$). The groups significantly differed in the ratios of infarct size to area at risk: 70.3 (65.1; 86.6)% in control group versus 63.5 (52.7; 72.0)% in intervention group ($p = 0.014$) as well as in the myocardial salvage indexes: 29.7 (13.5; 34.9)% in control group versus 36.5 (28.0; 47.3)% in intervention group ($p = 0.014$). The study showed the tendency to greater LV myocardial salvage in intervention group versus control group at six-months follow-up ($p = 0.073$). The groups significantly differed in the medians of microvascular obstruction volume: 1.9 (1.4; 2.9) mL in intervention group versus 2.5 (1.8; 8.1) mL in control group ($p = 0.049$) as well as in the proportions of microvascular obstruction in the LV myocardium: 0.94 (0.79; 1.37)% in intervention group versus 1.50 (0.89; 3.66)% in control group ($p = 0.046$).

Conclusion. The RIC method combined with PPCI contributed to the limitation of infarct and microvascular obstruction sizes and was associated with an increase in the myocardial salvage index in STEMI patients.

Keywords:	myocardial infarction, remote ischemic conditioning, ischemia-reperfusion injury, infarct size, area at risk, microvascular obstruction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was carried out at the expense of budgetary funding.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (protocol No. 7 from 19.12.2016).
For citation:	Koreneva E.A., Denisevich T.L., Mrochek A.G., Stelmashok V.I. Combined protocol for remote ischemic conditioning as the method of cardioprotection in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):76–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-76-83 .

Введение

Острый инфаркт миокарда (ИМ) является одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Современная реперфузия миокарда считается наиболее эффективным способом в борьбе с ишемическим поражением сердечной мышцы, однако восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) может

спровоцировать развитие дальнейшей парадоксальной дисфункции кардиомиоцитов, известной как реперфузионное повреждение (РП) [1]. Морфологически ишемическое повреждение характеризуется истощением запасов гликогена, набуханием митохондрий и разрывами сарколеммы за счет дисфункции ионных насосов, ацидоза и перегрузки Ca^{2+} . Вышеописанные трансформации приводят к образованию активных формы кислорода (АФК)

и разрушению ДНК. Реперфузия миокарда усугубляет эти изменения, вызывая нескоординированное миофибрилярное сокращение в ответ на увеличение циркулирующего Ca^{2+} между саркоплазматическим ретикуломом и цитозолем [2]. Реперфузия связана с еще более избыточным образованием АФК, чем при ишемии и повышенной протеолитической активностью кальпаина [3], который переваривает цитоскелет и белки сарколеммы. РП может проявляться аритмиями, «оглушением» и геморрагическим пропитыванием миокарда, микроваскулярной обструкцией (МВО) и, как следствие, увеличением зоны инфаркта. Все вышеописанные проявления РП могут стать причиной злокачественного течения сердечной недостаточности и внезапной коронарной смерти [4]. Среди пациентов, перенесших острый ИМ, подвергавшихся реперфузионной терапии, общемировой показатель сердечно-сосудистой смертности в течение первого года составляет 11% [5]. Своевременная постановка диагноза, применение оптимального способа реваскуляризации и адекватная медикаментозная терапия могут значительно ограничить ишемическое повреждение при остром ИМ. Однако стратегии по созданию условий, ограничивающих вклад РП, пока не приняты. Одним из наиболее перспективных направлений по защите миокарда можно считать **ишемическое кондиционирование** – собирательный термин, объединяющий феномены, суть которых заключается в активации эндогенных механизмов кардиопротекции в ответ на кратковременную ишемию самого миокарда или анатомически удаленного от сердца органа (**дистантное ишемическое кондиционирование** – **ДИК**) [6]. ДИК как метод неинвазивен, легко воспроизводим, и может быть вызван до (прекондиционирование), во время коронарной окклюзии (**перкондиционирование**) и после реперфузии (**посткондиционирование**). ДИК не создает временной задержки для восстановления кровотока в ИСА. Некоторые одноцентровые исследования продемонстрировали уменьшение размера некроза (основного фактора, определяющего прогноз у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST – ИМп ST), после выполнения процедуры **дистантного ишемического перкондиционирования** (ДИперК) или **дистантного ишемического посткондиционирования** (ДИпостК) на фоне первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) по сравнению только со стандартным пЧКВ [7]. Однако более значимые кардиопротективные эффекты следует ожидать при сочетанном применении различных видов ДИК, что может быть обусловлено суммированием реализуемых при их применении позитивных свойств за счет различных механизмов действия [8]. Также следует констатировать, что эффект комбинации различных видов ДИК у пациентов с ИМ ранее не изучался. В связи с этим обозначенная проблема нам представляется актуальной и нерешенной, что послужило основанием для проведения дальнейших исследований в указанном направлении.

Цель исследования: оценить эффективность **ДИперК** в комбинации с поздним **ДИпостК** (ДИК) у пациентов с острым ИМпST в течение 6 мес.

Материал и методы

Данное исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Использовалась рандомизация методом конвертов. Пациенты, поступившие в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом: ИМпST передней стенки левого желудочка (ЛЖ), после подписа-

ния информированного согласия (протокол заседания этического комитета, одобрявшего исследование, № 7 от 19.12.2016 г.) были случайным образом распределены в контрольную группу (КГ), где выполнялось стандартное пЧКВ, и основную группу (ОГ), где на фоне пЧКВ проводилась процедура ДИК (4 последовательных пятиминутных цикла компрессии/декомпрессии верхней конечности манжетой тонометра до и через 90 мин после реперфузии). Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 18 лет, длительность болевого синдрома менее 90 мин либо более 6 ч, ИМ, реваскуляризация или тромболитическая терапия в анамнезе, кардиогенный шок, сахарный диабет, наличие абсолютных противопоказаний к выполнению магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациенты направлялись в ангиографический кабинет без задержек, минуя приемное отделение. В ходе проведения коронарографии ранее включенные пациенты исключались из исследования, если выявлялась любая из нижеперечисленных особенностей: мультифокальное поражение, отсутствие острого окклюзирования в бассейне ИСА, ИСА являлась любая артерия, за исключением передней межжелудочковой ветви. Следует отметить, что пациенты обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим протоколам лечения ИМ (постановление МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г.). За период с 01.01.2017 г. по 01.01.2020 г. в исследование включены 87 пациентов. Ниже в таблице 1 представлены их клинические характеристики, достоверно не различающиеся между изучаемыми группами на момент поступления.

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики и лабораторные показатели пациентов основной и контрольной групп при поступлении в стационар

Table 1. Baseline clinical characteristics, medical history, and laboratory parameters of patients in control and intervention groups at admission to hospital

Признаки Parameters	ОГ (n = 43) Intervention group (n = 43)	КГ (n = 44) Control group (n = 44)	p
Мужской пол, n (%) Male sex, n (%)	36 (84,4)	39 (88,6)	>0,05
Возраст, лет, M ± σ Age, years, M ± σ	55,7 ± 9,0	54,5 ± 7,0	>0,05
Индекс массы тела, кг/м², M ± σ Body mass index, kg/m², M ± σ	27,4 ± 2,3	27,9 ± 2,5	>0,05
Текущие курильщики и ранее курившие лица, n (%) Previous and current smokers, n (%)	21 (48,8)	23 (52,7)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	28 (65,1)	30 (75)	>0,05
1-й степени, n (%) Stage 1, n (%)	18 (67,9)	16 (53,3)	
2-й степени, n (%) Stage 2, n (%)	8 (29,0)	12 (40,0)	
3-й степени, n (%) Stage 3, n (%)	2 (7,1)	2 (6,7)	
Killip I, n (%)	42 (97,7)	39 (97,5)	>0,05
Гликемия при поступлении, ммоль/л (Me (Q₁; Q₃)) Glycemia at admission, mmol/L (Me (Q₁; Q₃))	8,2 (7,1; 9,5)	8,5 (6,7; 9,4)	>0,05
Время боль-баллон, мин (Me (Q₁; Q₃)) Pain to balloon time, min (Me (Q₁; Q₃))	200 (155; 217)	174 (160; 260)	>0,05

Окончание табл. 1
End of table 1

Тромбаспирация, <i>n</i> (%) Thrombectomy, <i>n</i> (%)	20 (46,5)	18 (41,9)	>0,05
Количество стентов (<i>Me</i> (Q_1 ; Q_3)) Stents (<i>Me</i> (Q_1 ; Q_3))	1,23 (1,00; 2,00)	1,28 (1,00; 2,00)	>0,05
TIMI = 0 до реканализации, <i>n</i> (%) TIMI = 0 before recanalization, <i>n</i> (%)	32 (74,4)	32 (72,7)	>0,05
TIMI = 3 после реканализации, <i>n</i> (%) TIMI = 3 after recanalization, <i>n</i> (%)	38 (88,4)	40 (90,9)	>0,05

Для оценки повреждения миокарда ЛЖ проводилась МРТ с контрастным усилением на томографе Siemens Aera напряженностью 1,5 Т в раннем (7–10-е сут) и в среднесрочном (6 мес.) периодах после включения пациента в исследование. Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA. При сравнении двух независимых выборок использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Количественная оценка величины межгрупповых различий проводилась по размеру эффекта (*ES* – Effect Size), который вычислялся по методу Г. Вендта (*ES* < 0,50 – малый эффект, *ES* 0,50–0,79 – средний эффект, *ES* ≥ 0,80 – большой эффект). Количественные величины представлены как медиана, верхняя граница первого квартиля выборки, верхняя граница третьего квартиля выборки (*Me* (Q_1 ; Q_3)). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также доли в процентах (*n*, %).

Результаты

В большинстве исследований размер ИМ является наиболее надежным критерием оценки ишемически-реперфузионного повреждения, а уменьшение размера инфаркта – наиболее значимым показателем эффективности метода кардиопротекции [9]. Для оценки эффективности метода ДИК в остром периоде ИМ и в течение последующих 6 мес. наблюдения использовали абсолютные значения зоны рискованного миокарда (ЗР) и зоны некроза (ЗН), а также относительные показатели, выраженные в процентах: отношение ЗН к ЗР, ЗР к объему миокарда (ОМ) ЛЖ. С помощью абсолютных значений ЗН и ЗР определяли такой важный показатель, как индекс спасенного миокарда (ИСМ) (часть кардиомиоцитов, которые удалось спасти от необратимого повреждения). В данном исследовании на 10-е сут после развития острого ИМ медианы объема ЗН миокарда ЛЖ, оцениваемые по данным МРТ сердца в фазу отсроченного накопления гадолиний-содержащего вещества, были достоверно выше у пациентов КГ по сравнению с ОГ (*p* = 0,039), таблица 2. Аналогичные межгрупповые различия сохранились и на этапе обследования через 6 мес. после ИМ (*p* = 0,004). В обеих группах к 6-му мес. наблюдения выявлено статистически значимое уменьшение абсолютных значений данного показателя (*p* < 0,001). Значения *ES* свидетельствовали о большом размере статистического эффекта в ОГ (*ES* = 0,87) и о среднем размере в КГ (*ES* = 0,73).

Таким образом, в ОГ не только размер инфаркта был изначально меньше, но и степень его уменьшения была больше, что свидетельствует о достоверном ограничении размера необратимого повреждения миокарда ЛЖ после выполнения процедуры ДИК по сравнению со стандартным лечением (*p* = 0,039).

Таблица 2. Показатели объема зоны некроза левого желудочка после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов в остром периоде и через 6 мес. от развития инфаркта миокарда (*Me* (Q_1 ; Q_3)), мл

Table 2. Infarct size parameters in the left ventricle of patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 and six months after myocardial infarction (*Me* (Q_1 ; Q_3)), mL

Сроки Time	Группы Groups		<i>p</i> (по критерию Манна – Уитни) <i>p</i> (Mann – Whitney)
	ОГ (<i>n</i> = 43) Intervention group (<i>n</i> = 43)	КГ (<i>n</i> = 44) Control group (<i>n</i> = 44)	
Через 10 сут Day 10	44,8 (33,6; 55,5)	52,7 (35,5; 73,9)	0,039
Через 6 мес. Month 6	34,0 (25,8; 39,8)	46,0 (32,8; 55,0)	0,004
<i>p</i> (по критерию Вилкоксона) <i>p</i> (Wilcoxon test)	<0,001	<0,001	–

Часть миокарда, подвергающуюся ишемии вследствие окклюзии ИСА, называют ЗР. Во время ишемического повреждения в ЗР формируется интерстициальный отек миокарда вследствие повышенной проницаемости капилляров, который сохраняется не менее 4 нед., поэтому ЗР может быть оценена методом МРТ в течение всего острого периода ИМ [10]. В данном исследовании ОГ и КГ не различались по относительному показателю ЗР, определенному на 10-е сут, который составил 40 (35; 45)% и 43 (34; 49)% в ОГ и КГ соответственно (*p* = 0,232).

Не получено значимых межгрупповых различий и по медианам абсолютных размеров ЗР на стадии острого ИМ: 74,8 (59,4; 92,1) мл в ОГ и 75,6 (60,0; 93,1) мл в КГ (*p* = 0,772). Группы исследования были также сопоставимы по показателю ЗР относительно ОМ ЛЖ, скорректированного на площадь поверхности тела пациента: 18,7 (16,2; 22,4)%/м² в ОГ и 20,9 (16,7; 25,1)%/м² в КГ, *p* = 0,138. Полученные нами данные указывают на отсутствие влияния метода ДИК на размер ЗР.

Медиана и интерквартильный размах отношения ЗН к ЗР в группах исследования отражены на рисунке 1. ОГ и КГ статистически значимо различались по данному показателю, что свидетельствует об ограничении размера повреждения у пациентов, перенесших ИМ и прошедших процедуру ДИК на верхней конечности. Следует отметить, что в исследовании G. Crimi и соавт. (2013), в котором кардиопротекция выполнена методом ДИперК на нижней конечности, не получено значимого различия групп после стандартного пЧКВ и после пЧКВ в сочетании с ДИперК по показателю отношения ЗН к ЗР (72 ± 19% и 72 ± 17% соответственно, *p* = 0,980) [11].

Таким образом, межгрупповые различия по показателю отношения ЗН к ЗР могут быть обусловлены предлагаемым методом кардиопротекции.

Общепринятым показателем оценки эффекта кардиопротекции у пациентов с ИМ является ИСМ, который позволяет нивелировать различия в размерах ЗР, обусловленные вариабельностью зон васкуляризации ИСА [12]. В целом, ИСМ – это количественная мера эффективности воздействия. Данный показатель особенно важен, так как с его помощью можно унифицировать результаты, что позволяет сравнивать данные различных исследований между собой.

ИСМ после применения пЧКВ в сочетании с ДИК отражен на рисунке 2. Аналогичные данные были получены и в нескольких других исследованиях, где применяли различные виды ДИК. Так, ИСМ был выше после ДИК, как продемонстрировано в работах J. Lonborg и соавт. (2010) (34 против 25% в контроле, $p = 0,012$) [13] и Н.Е. Botcker и соавт. (2010) (45% по сравнению с 25% в контроле, $p = 0,033$) [14]. При этом в исследованиях S.K. White и соавт. (2015) [15] и К. Munk и соавт. (2010) [16] не показаны преимущества методов ДИК по влиянию на ИСМ.

Структурно-геометрическая адаптация миокарда к новым условиям функционирования, наступающим после ИМ, выражается изменением формы и толщины стенок ЛЖ. В результате преобладания скорости дилатации над процессом гипертрофии миокарда ЛЖ он становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме [17]. Как видно из таблицы 3, не получено значимого различия групповых медиан показателя ОМ ЛЖ в острый период после перенесенного ИМ ($p = 0,270$). В течение 6 мес. наблюдения сердечная мышца пациентов подвергалась процессу структурных и геометрических изменений, который выражался в уменьшении ОМ ЛЖ в обеих группах ($p < 0,001$). При анализе данного параметра через 6 мес. выявлена тенденция к большей сохранности массы кардиомиоцитов в ОГ по сравнению с КГ ($p = 0,073$). Более выраженное прогрессирование истончения миокарда в КГ подтверждали индивидуальные показатели динамики ОМ ЛЖ: медианные значения снижения показателя на 11% по сравнению со снижением на 3% в ОГ ($p < 0,001$). Полученные результаты могут свидетельствовать о дезадапционном характере ремоделирования ЛЖ в группе, где не применялось ДИК. Размер статистического эффекта разницы значений ОМ ЛЖ на 10-е сут и через 6 мес. после ИМ в КГ соответствовал большому негативному эффекту ($ES = 0,95$), в ОГ – среднему эффекту ($ES = 0,77$).

Таблица 3. Показатели объема миокарда левого желудочка после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов в остром периоде и через 6 мес от развития инфаркта миокарда ($Me (Q_1; Q_3)$), мл

Table 3. Left ventricular volume in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 and six month after myocardial infarction ($Me (Q_1; Q_3)$), mL

Сроки Time	Группы Groups		p (по критерию Манна – Уитни) p (Mann–Whitney)
	ОГ ($n = 43$) Intervention group ($n = 43$)	КГ ($n = 44$) Control group ($n = 44$)	
Через 10 сут Day 10	181 (160; 204)	202 (164; 218)	0,270
Через 6 мес. Month 6	178 (159; 190)	166 (142; 184)	0,073
p (по критерию Вилкоксона) p (Wilcoxon)	< 0,001	< 0,001	–

Наши данные согласуются с результатами J. Lonborg и соавт., опубликованными в 2012 г., которые продемонстрировали тенденцию к меньшему ОМ ЛЖ в отсроченном периоде после развития ИМ (3 мес.) в группе пациентов с изолированным пЧКВ: 150 ± 33 по сравнению с 165 ± 41 мл в группе пациентов, подвергавшихся ДипостК после пЧКВ ($p = 0,055$) [13].

Отсутствие адекватной перфузии миокарда на микрососудистом уровне после успешно выполненной реваскуляризации коронарной артерии получило название «no-reflow». В основе развития данного феномена лежит, в первую очередь, МВО, что, по данным МРТ в режиме позднего отсроченного накопления, может быть оценено качественно и количественно. Не было выявлено межгруппового различия по частоте МВО на 10-е сут

развития ИМ: 46,5% в ОГ и 56,8% в КГ соответственно ($p = 0,444$), таблица 4. При этом группы статистически значимо различались по количественному показателю объема МВО: 1,9 (1,4; 2,9) мл в ОГ и 2,5 (1,8; 8,1) мл в КГ ($p = 0,049$), рисунок 3.

Таблица 4. Показатели микроваскулярной обструкции после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов на 10-е сут после инфаркта миокарда

Table 4. Microvascular obstruction in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 and six month after myocardial infarction

Показатели Parameters	Группы Groups		p (по критерию Манна – Уитни) p (Mann – Whitney)
	ОГ ($n = 43$) Intervention group ($n = 43$)	КГ ($n = 44$) Control group ($n = 44$)	
МВО, n (%) Microvascular obstruction, n (%)	20 (46,5)	25 (56,8)	0,444
МВО/ОМ ЛЖ, % (Me (Q_1 ; Q_3)) Microvascular obstruction/ left ventricular myocardial volume, % (Me (Q_1 ; Q_3))	0,94 (0,79; 1,37)	1,50 (0,89; 3,66)	0,046

Доля МВО в общем объеме миокарда ЛЖ после пЧКВ в сочетании с процедурой ДИК была достоверно меньше, чем после изолированного пЧКВ ($p = 0,046$).

Согласно исследованию М. Van Kranenburg и соавт., МВО является не менее значимым, чем размер ЗН независимым предиктором ремоделирования миокарда ЛЖ и неблагоприятных исходов через 2 года от развития у пациентов ИМнСТ [18]. Ценность МВО в сочетании с размером ЗН в прогнозировании смертности от всех причин и частоты повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в течение 1 года была продемонстрирована S. De Waha и соавт. в метаанализе из 7 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 1688$) [19]. Значимость комплексной оценки МВО и ЗН в прогнозировании указанных исходов в более отдаленном периоде наблюдения (в течение 5,5 лет, $n = 810$) подтверждена в работе R. Symons и соавт. [20].

Закключение

Выполнение ДИК на фоне пЧКВ способствовало существенному ограничению размера необратимого по-

Рис. 3. Показатель микроваскулярной обструкции после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК на 10-е сут после инфаркта миокарда (Me (Q_1 ; Q_3)), мл

Fig. 3. Microvascular obstruction in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 after myocardial infarction (Me (Q_1 ; Q_3)), mL

вреждения миокарда ЛЖ, о чем свидетельствовали больший ИСМ ($p = 0,014$), более низкие, чем после изолированного пЧКВ значения абсолютного показателя ЗН ЛЖ в остром ($p = 0,039$) и среднесрочном периодах ИМ ($p = 0,004$), отношения ЗН к ОМ ЛЖ через 6 мес. наблюдения ($p = 0,017$).

После ДИК пациенты характеризовались меньшим абсолютным и относительным размерами МВО ($p = 0,049$; $p = 0,046$) по сравнению с изолированным пЧКВ.

Предложенный метод кардиопротекции предотвращал прогрессирование ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после ИМ, что подтверждается менее выраженным снижением ОМ ЛЖ (на 3% по сравнению с 11% в КГ, $p < 0,001$).

Таким образом, на основании полученных результатов можно считать, что метод дистантного ишемического перекондиционирования в комбинации с поздним посткондиционированием обладает выраженной кардиопротективной силой в ограничении ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым ИМнСТ.

Литература / References

- Heusch G. Postconditioning: Old wine in a new bottle? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(5):1111–1112. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.013.
- Piper H.M., Meuter K., Schifer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;75(2):644–648. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04686-6.
- Inserte J., Hernando V., Garcia-Dorado D. Contribution of calpains to myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2012;96(1):23–31. DOI: 10.1093/cvr/cvs232.
- Yellon D.M., Ackbarkhan A.K., Balgobin V., Bulluck H., Deelchand A., Dhuny M.R. et al. Remote ischemic conditioning reduces myo-

cardial infarct size in STEMI patients treated by thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(25):2764–2765. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.082.

- Kleinbongard P., Baars T., Möhlenkamp S., Kahlert P., Erbel R., Heusch G. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015;305(8):1222–1229. DOI: 10.1152/ajpheart.00358.2013.
- Мрочек А.Г., Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Гуринов А.В. Эндогенные феномены кардиопротекции и их механизмы. *Кардиология в Беларуси.* 2014;(3):88–109.

Mrochek A., Basalai M., Barsukevich V., Gurin A. Endogenous phe-

- nomena of cardioprotection and its mechanisms. *Cardiology in Belarus*. 2014;(3):88–109 (In Russ.).
7. Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Møller U.K., Ramlall M., Aarøe J., Butler R. et al. Effect of remote ischemic conditioning on clinical outcomes at 12 months in acute myocardial infarction patients: the CONDI-2/ERIC-PPCI trial. *Lancet*. 2019;394(10207):1415–1424. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32039-2.
 8. Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res*. 2004;61(3):402–413. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.09.019.
 9. Reimer K.A., Jennings R.B. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab. Invest*. 1979;40(6):633–644.
 10. Garcia-Dorado D., Andres-Villarreal M., Ruiz-Meana M., Inserte J., Barba I. Myocardial edema: A translational view. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2012;52(5):931–939. DOI: 10.1016/j.jmcc.2012.01.010.
 11. Crimi G., Pica S., Raineri C., Bramucci E., De Ferrari G.M., Klersy C. et al. Remote ischemic postconditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: A randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2013;6(10):1055–1063. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.05.011.
 12. Bøtker H.E., Kaltoft A.K., Pedersen S.F., Kim W.Y. Measuring myocardial salvage. *Cardiovasc. Res*. 2012;94(2):266–275. DOI: 10.1093/cvr/cvs081.
 13. Lønborg J., Kelbaek H., Vejstrup N., Jørgensen E., Helqvist S., Sautnamäki K. et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2010;3(1):34–41. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.905521.
 14. Bøtker H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R., Bøttcher M., Kaltoft A.K., Terkelsen C.J. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: A randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9716):727–734. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62001-8.
 15. White S.K., Frohlich G.M., Sado D.M., Maestrini V., Fontana M., Treibel T.A. et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2015;8(1B):178–188. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.05.015.
 16. Munk K., Andersen N.H., Schmidt M.R., Nielsen S.S., Terkelsen C.J., Sloth E. et al. Remote ischemic conditioning in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty: Impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010;3(6):656–662. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.957340.
 17. Willenheimer R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? *Int. J. Cardiol*. 2000;72(2):143–150. DOI: 10.1016/S0167-5273(99)00182-5.
 18. Van Kranenburg M., Magro M., Thiele H., de Waha S., Eitel I., Cochet A. et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014;7(9):930–939. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010.
 19. De Waha S., Patel M.R., Granger C.B., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I. et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur. Heart J*. 2017;38(47):3502–3510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.
 20. Symons R., Pontone G., Schwitler J., Francone M., Iglesias J.F., Barison A. et al. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(6):813–825. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.05.023.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Гуриной, Д.В. Романовскому, Ю.И. Стельмашку, С.А. Савенко, которые помогли провести это исследование. Также мы благодарим пациентов, добровольно принявших участие в исследовании, чтобы помочь другим.

Информация о вкладе авторов

Мрочек А.Г. предложил концепцию исследования и разработал его протокол.

Коренева Е.А., Стельмашок В.И. организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов и выполнили предложенную процедуру дистантного ишемического кондиционирования.

Коренева Е.А. осуществила анализ данных МРТ.

Денисевич Т.Л. провела анализ и интерпретацию данных, участвовала в обсуждении результатов.

Коренева Е.А., Денисевич Т.Л., Стельмашок В.И. написали первую версию рукописи, вместе с Мрочком А.Г. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Коренева Евгения Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория неотложной и интервенционной кардиологии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. ORCID 0000-0001-9473-6833.
E-mail: nezapaminajka@mail.ru.

Мрочек Александр Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, академик Академии наук Республики Беларусь. ORCID 0000-0002-2484-1723.
E-mail: science@cardio.by.

Стельмашок Валерий Иванович, д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией неотложной и интервенционной кардиологии, Респу-

Information on author contributions

Mrochek A.G. proposed study concept and developed study protocol.

Koreneva E.A. and Stelmashok V.I. organized data collection, formed patient sample, and performed the proposed procedure for remote ischemic conditioning.

Koreneva E.A. analyzed magnetic resonance imaging data.

Denisevich T.L. analyzed and interpreted data and contributed to discussion of results.

Koreneva E.A., Denisevich T.L., and Stelmashok V.I. wrote the first version of the manuscript and, together with Mrochek A.G., contributed to revision of the first draft of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Eugenia A. Koreneva, Junior Research Scientist, Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. ORCID 0000-0001-9473-6833.

E-mail: nezapaminajka@mail.ru.

Alexander G. Mrochek, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus. ORCID 0000-0002-2484-1723.

E-mail: science@cardio.by.

Valery I. Stelmashok, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief of the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific

бликанский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. ORCID 0000-0002-4533-3728.

E-mail: stelval@yandex.by.

Денисевич Татьяна Леонидовна, научный сотрудник, лаборатория хронической сердечной недостаточности, Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. ORCID 0000-0001-7817-0331.

E-mail: tatiana_leo@mail.ru.

Коренева Евгения Александровна, e-mail: nezapaminajka@mail.ru.

and Practical Centre "Cardiology". ORCID 0000-0002-4533-3728.

E-mail: stelval@yandex.by.

Tatiana L. Denisevich, Research Scientist, Laboratory of Chronic Heart Failure, Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology". ORCID 0000-0001-7817-0331.

E-mail: tatiana_leo@mail.ru.

Eugenia A. Koreneva, e-mail: nezapaminajka@mail.ru.

Received April 11, 2021

Поступила 11.04.2021