

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Н.В. Калинкина¹, Е.В. Ещенко¹, И.Н. Кравченко²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины, Донецк

Реперфузионное повреждение миокарда

В обзоре представлены современные данные литературы о реперфузионном повреждении миокарда, дано определение этого синдрома, подробно рассмотрены его патофизиологические механизмы, клинические проявления и методы диагностики. Представлены современные подходы, ограничивающие реперфузионное повреждение миокарда. Изложены данные о влиянии пре- и посткондиционирования, ингибирования открытия митохондриальных пор, гипотермии, метаболической кардиопротекции на тяжесть реперфузионного повреждения миокарда.

Ключевые слова: реперфузионное повреждение миокарда, диагностика, лечение.

Максимально быстрое восстановление кровотока в пораженной артерии с помощью тромболитика или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) позволяет значительно уменьшить размеры зоны некроза сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда (ИМ) и существенно улучшить клинический исход заболевания. Однако реперфузия сама по себе также вызывает повреждение и гибель кардиомиоцитов, что может свести на нет ее положительное действие.

Определение

Реперфузионное повреждение миокарда – это синдром, возникающий вследствие восстановления венозного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией [48].

Реперфузионное повреждение миокарда может проявляться контрактальной дисфункцией («станнированный» или «оглушенный» миокард), повреждением сосудов микроциркуляторного русла и отсутствием восстановления кровотока на уровне тканей (феномен *no-reflow*), реперфузионными аритмиями и необратимым повреждением миокарда (*lethal reperfusion injury*), которое заключается в ускоренной гибели кардиомиоцитов, функция которых была нарушена предшествовавшей ишемией. Согласно экспериментальным данным [61], около 50 % окончательного размера

зоны некроза при остром ИМ обусловлено именно реперфузионным повреждением.

История

Впервые реперфузионное повреждение миокарда было описано в 1960 г. R.B. Jennings и соавторами [29], которые выявили структурные и электрофизиологические изменения ишемизированного миокарда собак после реперфузии: отек клеток, гиперконтрактуру миофибрилл, повреждение сарколеммы и отложение в митохондриях фосфата кальция. Авторы тогда предположили, что реперфузия увеличивает скорость развития некроза кардиомиоцитов, так как гистологические изменения, наблюдаемые через 30–60 мин после ишемии – реперфузии, были сопоставимы с тяжестью некроза, развивающегося через 24 ч после полной окклюзии венечной артерии.

Вызывает ли реперфузия сама по себе повреждение миокарда или же только способствует более быстрой гибели клеток, поврежденных во время ишемии, долго оставалось загадкой, а бесспорные доказательства повреждающего действия реперфузии впервые были получены лишь в 1985 г. E. Braunwald и R.A. Kloner [14]. Позднее было установлено [24], что реперфузия также является пусковым моментом молекулярного каскада, ведущего и к активации механизмов кардиопротекции.

В последние годы был достигнут существенный прогресс в изучении патофизиологических

механизмов клеточной гибели вследствие ишемии – реперфузии [27, 46, 51], что позволило определить новые потенциально эффективные подходы к ее предотвращению и ограничению.

Эпидемиология

Распространенность реперфузионного повреждения миокарда точно не известна. Вместе с тем, по данным некоторых авторов [42, 59], гистологические признаки этого синдрома при аутопсии обнаруживают у 25–45 % пациентов, умерших вскоре после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Феномен *no-reflow* встречается в 10–40 % случаев ревакуляризации по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST [56]. При плановых ЧКВ частота *no-reflow* существенно меньше (0,3–2,0 %) [47].

Значительно чаще регистрируют различные реперфузионные аритмии: ускоренный идиовентрикулярный ритм (80–95 % случаев), желудочковые экстрасистолию (70–80 %), тахикардию (65–80 %) и фибрилляцию (6–10 %) [1].

Этиология

Реперфузионное повреждение миокарда может возникнуть как вследствие ятрогенного (тромболизис, ЧКВ, АКШ) так и спонтанного (лизис или реканализация коронарного тромба, прекращение спазма артерии, усиление коллатерального кровотока) восстановления перфузии миокарда [1].

Патофизиология

Реперфузия миокарда инициирует целый ряд неблагоприятных метаболических изменений, способствующих повреждению и гибели кардиомиоцитов. Так, восстановление кровотока сопровождается быстрой нормализацией рН внеклеточного пространства за счет вымывания катаболитов (в частности ионов водорода), что создает градиент рН между кардиомиоцитами, в которых еще сохраняется ацидоз, обусловленный предшествующей ишемией, и их окружением [51]. В результате этого активируются механизмы коррекции внутриклеточного ацидоза, включающие обмен Na^+/H^+ и транспорт $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, что влечет за собой увеличение внутриклеточной концентрации натрия. Избыток натрия в клеточной цитоплазме ведет к электрической нестабильности миокарда, усиливает гидратацию клеток и активирует обмен $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, что способствует дополнительному притоку кальция в клетку [51].

Восстановление синтеза АТФ в митохондриях в первые минуты реперфузии миокарда приводит к активации Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума [51, 57], ответственной за захват и удаление из цитоплазмы избыточного количества кальция, аккумулированного во время ишемии. Когда накопительные возможности саркоплазматического ретикулума исчерпываются, кальций высвобождается через риаудиновые рецепторы в цитоплазму и подвергается повторному захвату. Чередующиеся захват и выброс кальция саркоплазматическим ретикулумом приводят к высокоамплитудным колебаниям его концентрации в цитоплазме, что создает условия для возникновения реперфузионных аритмий [27, 51, 57].

Кроме того, перегрузка ионами кальция приводит к неконтролируемой активации сократительного аппарата клетки и развитию гиперконтрактур миофибрилл кардиомиоцитов. Установлено [52], что распространение гиперконтрактуры и повреждения на соседние интактные кардиомиоциты обусловлено транспортом натрия по щелевым соединениям с последующей активацией обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и повышением уровня кальция в этих клетках.

Избыток кальция также инициирует активацию кальцийзависимых протеаз и фосфолипаз, что ведет к дальнейшему повреждению клеточных мембран. Кроме того, стойкое повышение содержания ионов кальция в цитоплазме обуславливает нарушение функции митохондрий, вызывает разобщение окисления и фосфорилирования, в результате чего уменьшается продукция АТФ [43].

Еще одним механизмом повреждения миокарда во время реперфузии является гиперпродукция активных форм кислорода (АФК). Поступление кислорода к тканям после ишемии ведет к реэнергизации электрон-транспортной цепи в митохондриях, ее активации и неконтролируемой продукции электронов, что способствует образованию большого количества АФК и выходу их из митохондрий в цитоплазму клетки [43]. Кроме того, АФК образуются в процессе катаболизма катехоламинов и адениловых нуклеотидов, а также активации НАДФН-оксидазного комплекса лейкоцитов. Гиперпродукция АФК и других радикалов, образующихся вследствие активации индуцибельной NO-синтазы и синтеза пероксинитрита, в период реперфузии превосходит функциональные возможности внутриклеточной антиоксидантной системы, что, естественно, приводит к повреждению кардиомиоцитов [6]. Избыток АФК вызывает нарушение проницаемости мембран кардиомиоцитов, изме-

нение ионного гомеостаза, повреждение их генетического аппарата и активацию запрограммированных механизмов гибели клетки [6].

Оксидантный стресс в сочетании с повышенным содержанием кальция и быстрой нормализацией рН способствует открытию митохондриальной поры (*mitochondrial permeability transition pore (mPTP)*) – структуры в мембране митохондрий, через которую выходят в цитоплазму проапоптотические факторы [6, 43]. Она расположена в так называемых контактных сайтах (местах сближения внутренней и наружной мембраны митохондрий) и в норме выполняет функции по переносу вновь синтезированного АТФ из матрикса к креатинкиназе, которая фосфорилирует креатин, поступающий из цитоплазмы. В процессе ишемии – реперфузии контактный сайт трансформируется в митохондриальную пору, открытие которой приводит к потере электрохимического градиента и отеку матрикса митохондрий, истощению пула АТФ, выходу ряда апоптогенных факторов, в том числе и цитохрома С, что сопровождается бурной активацией апоптоза [6, 46].

Увеличение осмолярности кардиомиоцитов вследствие накопления в них ионов натрия, кальция, мелкодисперсных органических соединений, гипергидратация, повышение проницаемости и снижение механической прочности клеточных мембран может приводить к их перерастяжению, разрыву и клеточной гибели [51].

Определенную роль в генезе реперфузионного повреждения миокарда играет и воспаление. Так, высокое содержание кальция в клетке инициирует активацию фосфолипазы А₂, под действием которой из мембранных фосфолипидов высвобождается арахидоновая кислота. В процессе ее метаболизма образуются медиаторы воспаления – лейкотриены, простагландины, тромбоксан, что приводит к миграции в зону повреждения нейтрофилов и развитию воспалительного ответа. Активированные нейтрофилы продуцируют большое количество АФК, способствуют высвобождению биологически активных веществ, которые вызывают повреждение эндотелия, вазоконстрикцию, активацию и агрегацию тромбоцитов, что блокирует микроциркуляцию миокарда [21].

Возникающие в процессе ишемии – реперфузии эндотелиальная дисфункция, отек перикапиллярных тканей, микроэмболизация атероматозными и тромботическими массами, воспалительная реакция обуславливают развитие феномена *no-reflow*, заключающегося в отсутствии адекватного кровотока в зоне

успешной реканализации инфарктзависимой артерии [44].

Согласно экспериментальным данным [63] иммунные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты, мастоциты) также могут выступать медиаторами реперфузионного повреждения.

Клинические проявления

Одно из проявлений повреждения миокарда, обусловленного ишемией – реперфузией, – его «оглушение». Под термином «оглушенный» («станнированный») миокард (*stunned myocardium*) понимают состояние постишемической транзиторной (обратимой) контрактильной дисфункции миокарда, которая возникает и сохраняется после реперфузии, несмотря на стойкое восстановление нормального венечного кровотока и отсутствие необратимых изменений в кардиомиоцитах [35]. Клиническое проявление реперфузионного «оглушения» миокарда – возникновение или усугубление у больного сердечной недостаточности, несмотря на успешную реканализацию инфарктзависимой артерии. После реперфузии происходит постепенное отсроченное восстановление сократительной функции миокарда, темп которого зависит от тяжести ишемического и реперфузионного повреждения [50].

Отсутствие адекватной перфузии миокарда, возникающее вследствие феномена *no-reflow*, клинически ассоциируется с возобновлением или усилением болевого синдрома, отсутствием положительной ангиографической, электрокардиографической и эхокардиографической динамики [44]. У пациентов с феноменом *no-reflow* часто выявляют снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), дилатацию камер сердца или аневризмы его стенок [7]. С этим феноменом также связано значительное повышение летальности, возникновения желудочковых аритмий и сердечной недостаточности.

Реперфузионное повреждение миокарда может проявляться нарушениями ритма сердца – ускоренным идиовентрикулярным ритмом, синусовой брадикардией, желудочковыми экстрасистолией, тахикардией и фибрилляцией [1, 40]. Такие аритмии могут протекать бессимптомно или манифестировать артериальной гипотензией, стенокардией, синкопальными приступами и острой сердечной недостаточностью.

Следствием ишемии – реперфузии может быть значительное расширение зоны некроза, вызванного предшествующей ишемией с развитием необратимого (летального) повреждения миокарда [61].

Дополнительные методы исследования

Лабораторные данные. Оценка динамики маркеров некроза миокарда (тропонинов I и T, MB-фракции креатинфосфокиназы, миоглобина и др.) позволяет определить наличие дополнительного повреждения кардиомиоцитов, вызванного реперфузией.

Появились данные [20], что ранним чувствительным биомаркером реперфузионного повреждения миокарда является матриксная металлопротеиназа-2, концентрация которой достигает максимальных значений в первые минуты реперфузии. Установлена даже взаимосвязь между ее уровнем и размерами зоны реперфузионного повреждения миокарда.

Электрокардиография. Основной метод диагностики реперфузионных аритмий – электрокардиография (ЭКГ). Верифицировать связь возникновения нарушений ритма с реперфузией позволяет длительный мониторинг ЭКГ в сочетании с ангиографическим контролем состояния венозного русла.

Данные ЭКГ могут также использоваться для диагностики феномена *no-reflow*. Так, снижение сегмента ST в течение 4 ч после ургентной процедуры реваскуляризации менее чем на 70 % свидетельствует о неэффективности реперфузии, причиной которой может быть этот феномен [56].

Коронарография. Для диагностики феномена *no-reflow* рекомендуют ориентироваться на ангиографические градации венозного кровотока (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI) и перфузии миокарда (myocardial blush grade, MBG) [56].

Градации венозного кровотока и перфузии миокарда:

- TIMI 0 (отсутствие кровотока) – отсутствие антероградного поступления контрастного вещества дистальнее места окклюзии.
- TIMI 1 (минимальный кровоток) – контраст поступает дистальнее места окклюзии в небольших количествах и полностью не заполняет дистальный сегмент инфарктзависимой артерии.
- TIMI 2 (неполное восстановление кровотока) – контраст поступает дистальнее места окклюзии и заполняет дистальный сегмент инфарктзависимой артерии, но это заполнение и освобождение от контраста происходит медленнее, чем в проксимальном сегменте.
- TIMI 3 (полное восстановление кровотока) – антероградный кровоток дистальнее места окклюзии соответствует кровотоку в прокси-

мальном сегменте, освобождение от контраста происходит с такой же скоростью, как и в артерии, не связанной с ИМ.

- MBG 0 – отсутствие перфузии миокарда.
- MBG 1 – минимальная перфузия.
- MBG 2 – перфузия умеренная, но меньше, чем в зоне артерии, не связанной с ИМ.
- MBG 3 – нормальная перфузия миокарда, сопоставимая с интактной (не связанной с ИМ) артерией.

Феномен *no-reflow* можно диагностировать при TIMI < 3 или при TIMI 3 в сочетании с MBG 0–1 степени [56].

Для оценки жизнеспособности миокарда и его функционального состояния используют контрастную или стресс-эхокардиографию, позитронно-эмиссионную, однофотонную или магнитно-резонансную томографию [15].

Дифференциальный диагноз

Реперфузионное повреждение миокарда дифференцируют с ишемическим с помощью клинических данных, динамического определения маркеров некроза миокарда, ЭКГ и визуализирующих методов исследования. Появление дополнительных признаков повреждения миокарда после успешного восстановления венозного кровотока в окклюзированной артерии свидетельствует о его реперфузионном повреждении [56].

Лечение и профилактика

Для уменьшения реперфузионного повреждения миокарда применяют эндогенную (пре-, пер- и посткондиционирование) и метаболическую кардиопротекцию, ингибирование сигнальных путей апоптоза кардиомиоцитов, эндотелио- и вазопротекцию, а также гипотермию [27, 51, 61].

Прекодиционирование

Прекодиционирование представляет собой феномен повышенной устойчивости миокарда к ишемии – реперфузии, который возникает вследствие предварительного воздействия кратковременной ишемии или других факторов [6]. По способу его индукции выделяют ишемическое и фармакологическое прекодиционирование. В ранней фазе прекодиционирования его защитные эффекты реализуются незамедлительно после эпизодов ишемии – реперфузии, в поздней – они проявляются примерно через сутки и сохраняются 48–72 ч. Установлено [22], что раннее прекодиционирование позволяет защитить кардиомиоциты от гибели, однако не влияет на степень контрактильной дисфункции миокарда,

а позднее – может предотвратить гибель клеток и сохранить функцию ЛЖ.

Согласно современным представлениям [37], процесс прекодиционирования включает в себя три последовательных этапа: восприятие стимула (триггерный), его передачу ферментами – медиаторами (сигнальный) и воздействие на клеточные мишени, непосредственно ответственные за защиту миокарда (эффektorный).

Установлено [37], что прекодиционирование позволяет уменьшить размер зоны некроза, улучшить механическую функцию сердца и снизить частоту развития аритмий. Результаты исследований [22] показали, что эффект прекодиционирования может инициироваться выполнением регулярных физических нагрузок или использованием ряда лекарственных препаратов (аденозина, никорандила, диазоксида, севофлурана, изофлурана, агонистов опиоидных рецепторов).

Одним из наиболее активно изучающихся препаратов является аденозин, кардиопротекторные эффекты которого обусловлены его вазодилатирующими, антитромботическими и противовоспалительными свойствами, а также способностью активировать RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases)-киназные пути защиты миокарда и ингибировать открытие митохондриальных пор [19, 27].

Результаты применения препарата «Адвокард», содержащего аденозин, в нашей клинике свидетельствуют о перспективности его использования у больных ишемической болезнью сердца с целью кардиопротекции, основанной на феномене прекодиционирования [2].

Изучаются возможности использования для прекодиционирования миокарда и других препаратов [10, 45]. Так, в экспериментальном исследовании А.Е. Кага и соавторов [32], было показано, что триметазидин снижает частоту индуцированных ишемией аритмий, уменьшает размеры ИМ, сохраняет эффекты ишемического (индуцированного пятиминутными окклюзией венечной артерии и реперфузией) и фармакологического прекодиционирования (индуцированного инфузией холиномиметика карбахола). Другие экспериментальные и клинические исследования также свидетельствуют об эффективности триметазидина не только в уменьшении тяжести ишемического, но и реперфузионного повреждения миокарда [4, 6, 11, 12, 28, 39]. В частности, в исследовании L. Bonello и соавторов [12] пациенты основной группы получали однократно нагрузочную дозу (60 мг) триметазидина перорально за 30 мин до проведения плановой ЧКВ. Перед вмешательством и через 6, 12, 18 и 24 ч определяли уровень тропонина I. Установлено, что у

больных, получавших препарат, концентрация этого фермента была значительно ниже во все сроки после ЧКВ.

По нашим данным [3], использование триметазидина в комплексной терапии ИМ позволяет уменьшить частоту нарушений ритма сердца, развития ранней постинфарктной стенокардии и рецидивов заболевания.

Применение триметазидина при АКШ также способствует значительному снижению уровня миоглобина, тропонина Т, креатинфосфокиназы и ее МВ-фракции в послеоперационный период [4, 28, 39].

Определенные надежды в борьбе с реперфузионными повреждениями миокарда связывают с дистантным прекодиционированием, при котором короткие повторяющиеся эпизоды ишемии дистантных органов (скелетной мускулатуры, почек), могут вызывать прекодиционирование миокарда [22]. Так, в исследовании R.K. Kharbanda и соавторов [34] путем наложения сдавливающих манжет на верхние конечности индуцировали короткие (3 раза по 5 мин) эпизоды ишемии на одной руке, а затем подвергали вторую руку более длительному (20 мин) сдавливанию. В контрольной группе проводили только длительное сдавливание одной руки. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в артериях руки после длительного сдавливания, была значительно больше в контрольной группе. Кардиопротекторный эффект этого метода в последующем был подтвержден и в клинических исследованиях [8, 23].

И, наконец, есть наблюдения [5], что гипоксическое прекодиционирование также повышает устойчивость миокарда к ишемии – реперфузии, уменьшает некроз и апоптоз кардиомиоцитов, улучшает их сократительную способность, однако это требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Посткодиционирование

Феномен повышенной устойчивости миокарда к реперфузионному повреждению, возникающий после нескольких циклов кратковременной ишемии и реперфузии непосредственно после восстановления кровотока в просвете инфарктзависимой артерии, называют посткодиционированием [6].

Он также позволяет снизить выраженность оксидантного стресса и аккумуляцию нейтрофилов в зоне повреждения, улучшить эндотелиальную функцию, сгладить нормализацию рН внутри клетки, уменьшить внутриклеточную концентрацию кальция и выраженность апоптоза кардиомиоцитов [61]. Кардиопротекторные

эффекты посткондиционирования реализуются в основном за счет активации RISK-киназных каскадов и блокирования открытия митохондриальных пор [6, 25].

Установлено [26, 61], что активация у больных с острым ИМ, которым проводили ЧКВ, RISK-киназных механизмов защиты миокарда механическими вмешательствами (ишемическое пре- и посткондиционирование) и фармакологическими агентами (эритропоэтин, глюкогоноподобный пептид – 1, предсердный натрийуретический пептид, аторвастатин, ингаляционные анестетики) существенно уменьшает размер некроза миокарда. P. Staat и соавторы [54] также продемонстрировали, что при использовании одномоментных эпизодов ишемии – реперфузии после ЧКВ у больных с ИМ достоверно уменьшались размеры зоны некроза. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [16, 55, 60].

Определенные надежды исследователей связаны с дистантным посткондиционированием, осуществляемым во время проведения реперфузии [9, 33].

Перкондиционирование

Феномен кардиопротекции, возникающий во время эпизода ишемии миокарда, называют перкондиционированием [58]. Впервые он был продемонстрирован в экспериментальном исследовании M.R. Schmidt и соавторами [53]. Авторы установили, что пятиминутные циклы ишемии нижней конечности, индуцируемые во время окклюзии передней нисходящей венечной артерии у лабораторных свиней, способствуют уменьшению размеров зоны некроза, сохранению глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ, снижению частоты реперфузионных аритмий.

В недавно проведенном клиническом исследовании [13] у пациентов с острым ИМ (n = 333) в карете скорой помощи манжетой для измерения артериального давления индуцировали ишемию верхней конечности (4 эпизода по 5 мин). Затем больным выполняли ЧКВ, а через 30 суток оценивали индекс жизнеспособного миокарда. Было показано, что перкондиционирование способствует повышению жизнеспособности миокарда (индекс 0,75 по сравнению с 0,55 в группе контроля, p = 0,033).

Литература

1. Бобров В.А. Реперфузионные аритмии: механизмы возникновения, клиническая значимость, методы коррекции // Здоровье Украины.– 2003.– № 73.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С. Влияние

Ингибирование открытия митохондриальных пор

Торможение процесса открытия митохондриальных пор считают перспективным направлением в защите миокарда [46]. Установлено [41, 49], что циклоспорин ингибирует их открытие и способен уменьшать реперфузионное повреждение миокарда. В небольшом пилотном исследовании С. Piot и соавторы [49] 58 пациентам с острым ИМ внутривенно болюсно вводили циклоспорин в дозе 205 мг/кг или плацебо непосредственно перед выполнением ЧКВ. В результате было отмечено значительное уменьшение высвобождения креатинкиназы и снижение массы некротизированного миокарда (по данным магнитно-резонансной томографии) в группе циклоспорина. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании [41].

Гипотермия

Согласно экспериментальным данным снижение температуры миокарда на каждый градус Цельсия приводит к уменьшению размера зоны некроза примерно на 10 % [61]. По результатам исследования COOL-MI [18] было установлено достоверное уменьшение размера зоны некроза у пациентов с передним ИМ, имеющих к моменту выполнения ЧКВ температуру миокарда менее 35 °С.

Метаболическая кардиопротекция

Экспериментальные исследования [30, 31] показали, что применение смеси глюкозы, инсулина и калия способствует уменьшению размеров ИМ. Однако результаты клинических наблюдений [17, 38, 62], изучавших эффективность такой терапии у больных с острым ИМ, противоречивы. Несколько небольших исследований [17, 62] продемонстрировали ее кардиопротекторные свойства, однако метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний [36, 38] не подтвердил эти данные.

Таким образом, в изучении патофизиологических механизмов реперфузионного повреждения миокарда и методов его предупреждения за последние годы был достигнут существенный прогресс. Их внедрение в практику позволит улучшить качество лечения и прогноз при остром ИМ.

фармакологического прекодиционирования на течение стенокардии напряжения // Материалы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».– М., 2012.– С. 54.

3. Ватугін Н.Т., Калинин Н.В., Кравченко И.Н. Влияние триметазидина на течение инфаркта миокарда // Материалы конференции «Актуальные проблемы клинической кардиологии». – Донецк, 2012. – С. 18–19.
4. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармако-экономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 15–21.
5. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Колар Ф. и др. Гипоксическое прекодиционирование – феномен, обеспечивающий повышение толерантности кардиомиоцитов к гипоксии/реоксигенации // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 12. – С. 1170–1189.
6. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндogenous механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
7. Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 17–25.
8. Ali Z.A., Callaghan C.J., Lim E. et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 98–105.
9. Andreka G., Vertesaljai M., Szantho G. et al. Remote ischemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs // Heart. – 2007. – Vol. 93(6). – P. 749–752.
10. Argaud L., Gomez L., Gateau-Roesch O. et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 39 (6). – P. 893–899.
11. Banach M., Rysz J., Goch A. et al. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2008. – Vol. 6 (4). – P. 282–291.
12. Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // Heart. – 2007. – Vol. 93 (6). – P. 703–707.
13. Bötter H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R. et al. Remote ischemic 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. – Vol. 375 (9716). – P. 727–734.
14. Braunwald E., Kloner R.A. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 76 (5). – P. 1713–1719.
15. Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability // Circulation. – 2008. – Vol. 117 (1). – P. 103–114.
16. Darling C.E., Solari P.B., Smith C.S. et al. 'Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection // Basic. Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 102 (3). – P. 274–278.
17. Díaz R., Paolasso E.A., Piegas L.S. et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group // Circulation. – 1998. – Vol. 98 (21). – P. 2227–2234.
18. Dixon S.R., Rizik D.G., Griffin J.J. et al. The COOL-MI Investigators. A prospective, randomized trial of mild hypothermia during primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction (COOL-MI): one-year clinical outcome // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P. A251.
19. Downey J.M., Krieg T., Cohen M.V. Mapping preconditioning's signaling pathways: an engineering approach // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1123. – P. 187–196.
20. Fan X., Schulz R. Matrix metalloproteinase-2: an emerging biomarker for reperfusion injury following percutaneous coronary intervention // Heart. – 2012. – Vol. 98 (1). – P. 1–2.
21. Francischetti I., Moreno J.B., Scholz M., Yoshida W.B. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 575–584.
22. Granfeldt A., Lefer D.J., Vinten-Johansen J. Protective ischemia in patients: preconditioning and postconditioning // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 83 (2). – P. 234–246.
23. Hausenloy D.J., Mwamure P.K., Venugopal V. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 575–579.
24. Hausenloy D.J., Tsang A., Mocanu M.M., Yellon D.M. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288 (2). – P. H971–976.
25. Hausenloy D.J., Yellon D.M. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61 (3). – P. 448–460.
26. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection // Heart Fail. Rev. – 2007. – Vol. 12 (3–4). – P. 217–234.
27. Inzerillo J., Barrabès J.A., Hernando V., Garcia-Dorado D. Orphan targets for reperfusion injury // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 83 (2). – P. 169–178.
28. Iskesen I., Kurdal A.T., Eserdag M. et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery // Heart Surg. Forum. – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 175–179.
29. Jennings R.B., Sommers H.M., Smyth G.A. et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog // Arch. Pathol. – 1960. – Vol. 70. – P. 68–78.
30. Jonassen A.K., Aasum E., Riemersma R.A. et al. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2000. – Vol. 14 (6). – P. 615–623.
31. Jonassen A.K., Sack M.N., Mjøs O.D., Yellon D.M. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling // Circ. Res. – 2001. – Vol. 89 (12). – P. 1191–1198.
32. Kara A.F., Demiryürek S., Celik A. et al. Effects of trimetazidine on myocardial preconditioning in anesthetized rats // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 503 (1–3). – P. 135–145.
33. Kerendi F., Kin H., Halkos M.E. et al. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors // Basic. Res. Cardiol. – 2005. – Vol. 100 (5). – P. 404–412.
34. Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A. et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2881–2883.
35. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1 // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (24). – P. 2981–2989.
36. Kloner R.A., Nesto R.W. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2523–2533.
37. Kremastinos D.Th. The phenomenon of preconditioning today // Hell. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1–4.
38. Mamas M.A., Neyses L., Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction // Exp. Clin. Cardiol. – 2010. – Vol. 15 (2). – P. e20–24.
39. Martins G.F., Siqueira Filho A.G., Santos J.B. et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting // Arq. Bras. Cardiol. – 2011. – Vol. 97 (3). – P. 209–216.
40. Masaya Kato, Keigo Dote, Shota Sasaki et al. Intracoronary Verapamil Rapidly Terminates Reperfusion Tachyarrhythmias in Acute Myocardial Infarction // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 702–708.
41. Mewton N., Croisille P., Gahide G. et al. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55 (12). – P. 1200–1205.
42. Moore G.W., Hutchins G.M. Coronary artery bypass grafts in 109 autopsied patients. Statistical analysis of graft and anastomosis patency and regional myocardial injury // JAMA. – 1981. – Vol. 246 (16). – P. 1785–1789.
43. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury // Physiol. Rev. – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 581–609.

44. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31 (20).– P. 2449–2455.
45. Opie L.H. Preconditioning and metabolic anti-ischemic agents // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24 (20).– P. 1854–1856.
46. Perrelli M.G., Pagliaro P., Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species // *World J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 3 (6).– P. 186–200.
47. Piana R., Paik S., Moscucci M. Incidence and Treatment of no-reflow after percutaneous coronary intervention // *Circulation.*– 1994.– Vol. 89.– P. 2514–2520.
48. Pinto D.S., Gibson C.M., Wykrzykowska J.J. Ischemic reperfusion injury of the heart // *UpToDate Inc.*– 2009.– <http://www.uptodate.com/contents/ischemic-reperfusion-injury-of-the-heart>.
49. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359 (5).– P. 473–481.
50. Pomblum V.J., Korbmacher B., Cleveland S. et al. Cardiac stunning in the clinic: the full picture // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*– 2010.– Vol. 10 (1).– P. 86–91.
51. Ruiz-Meana M., García-Dorado D. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: new therapeutic options for acute myocardial infarction // *Rev. Esp. Cardiol.*– 2009.– Vol. 62 (2).– P. 199–209.
52. Ruiz-Meana M., Rodríguez-Sinovas A., Cabestrero A. et al. Mitochondrial connexin43 as a new player in the pathophysiology of myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.*– 2008.– Vol. 77 (2).– P. 325–333.
53. Schmidt M.R., Smerup M., Konstantinov I.E. et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2007.– Vol. 292 (4).– P. H1883–1890.
54. Staat P., Rioufol G., Piot C. et al. Postconditioning the human heart // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (14).– P. 2143–2148.
55. Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117 (8).– P. 1037–1044.
56. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (23).– P. 2909–2945.
57. Venetucci L.A., Trafford A.W., O'Neill S.C., Eisner D.A. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release // *Cardiovasc. Res.*– 2008.– Vol. 77 (2).– P. 285–292.
58. Vinten-Johansen J., Shi W. Preconditioning and postconditioning: current knowledge, knowledge gaps, barriers to adoption, and future directions // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*– 2011.– Vol. 16 (3–4).– P. 260–266.
59. Weman S.M., Karhunen P.J., Penttilä A. et al. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Surg.*– 2000.– Vol. 70 (3).– P. 807–812.
60. Yang X.C., Liu Y., Wang L.F. et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention // *J. Invasive Cardiol.*– 2007.– Vol. 19 (10).– 424–430.
61. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357 (11).– P. 1121–1135.
62. Zhang L., Zhang L., Li Y.H. et al. High-dose glucose-insulin-potassium treatment reduces myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction // *Eur. J. Clin. Invest.*– 2005.– Vol. 35 (3).– P. 164–170.
63. Zuidema M.Y., Zhang C. Ischemia/reperfusion injury: The role of immune cells // *World J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 2 (10).– P. 325–332.

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, Ye.V. Yeshchenko, I.N. Kravchenko

Myocardial reperfusion injury

In this article modern data about myocardial reperfusion injury are presented. The definition of this syndrome is given, the pathophysiology, clinical data and diagnosis are described in detail. New therapeutic options for myocardial reperfusion injury are presented. The data regarding influence of pre- and postconditioning, inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening, hypothermia, metabolic cardioprotection on myocardial reperfusion injury are discussed.

Key words: myocardial reperfusion injury, diagnosis, treatment.