

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-01/9:616.1
© Коллектив авторов, 2019

Т.А. Ягудин^{1,2}, В.Ш. Ишметов¹, В.В. Плечев¹,
В.Н. Павлов¹, Д.А. Еникеев¹, Лиу Хонг-Ю²

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ РАЗГРУЗКА И КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ И РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²«Харбинский медицинский университет», г. Харбин

Сердечная недостаточность как следствие развития инфаркта миокарда является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Инфаркт изменяет жизнеспособный миокард. Поврежденная ткань заменяется неконтрактильным рубцом, что приводит к нарушению сердечной функции и значительно увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности у пациента. Целью многих научных изысканий были попытки ограничить размер рубца при инфаркте миокарда. Данный обзор описывает новые клинические и доклинические исследования по разгрузке сердца при реперфузии миокарда с помощью чрескожных устройств поддержки левого желудочка, которые уменьшают ишемическое и реперфузионное повреждение и ограничивают зону инфаркта. Основное внимание уделено пониманию механизмов нового терапевтического подхода к лечению и профилактике инфаркта миокарда.

Ключевые слова: механическая поддержка кровообращения, инфаркт миокарда, ишемическое повреждение, реперфузионное повреждение.

T.A. Yagudin, V.Sh. Ishmetov, V.V. Plechev,
V.N. Pavlov, D.A. Enikeev, Hong-Yu Liu

HEMODYNAMIC UNLOADING AND CARDIOPROTECTION IN MYOCARDIAL ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY

Heart failure is one of the causes of morbidity and mortality worldwide, but myocardial infarction is the leading cause. A heart attack alters a viable myocardium, and this damaged tissue is replaced by a non-contractile scar, which leads to cardiac dysfunction and significantly increases the likelihood of developing heart failure in the patient. Limiting the size of a heart attack scar has been the goal of preclinical and clinical studies for decades. However, in addition to reperfusion, the clinic has not found an effective method of treatment that will limit the formation of the necrosis zone, respectively, new approaches are needed. This review reveals new clinical and preclinical evidence demonstrating that ventricular unloading prior to reperfusion with percutaneous left ventricular support devices reduces ischemic and reperfusion injury and limits the size of the infarction area. The focus will be on understanding the mechanisms of the new therapeutic approach in the treatment and prevention of myocardial infarction.

Key words: mechanical support of blood circulation, myocardial infarction, ischemic and reperfusion injury.

Несмотря на последние достижения в области медицины и приборостроения, сердечная недостаточность (СН) является основной причиной заболеваемости и смертности в большинстве стран мира [1]. Сердечной недостаточностью страдают приблизительно у 6 миллионов человек в США. В Америке около 550 тысяч новых случаев диагностируется ежегодно. По прогнозам к 2030 году эти цифры увеличатся на 46%, что усугубит эпидемические масштабы заболевания [1-3]. Ишемическая болезнь сердца и острый инфаркт миокарда (ОИМ) являются крупнейшими предикторами СН, составляя более 65% всех случаев [2]. По данным ВОЗ сердечная недостаточность развивается у 25% пациентов в течение года после первого ОИМ, а у 75% в течение 5 лет [3]. Профилактика СН, возникшей в результате ОИМ, является перспективным направлением для значительного снижения количества случаев СН.

Во время ОИМ коронарный кровоток в одной или нескольких артериях становится ограниченным или вообще останавливается. Миокардиальные ткани, располагающиеся

ниже зоны окклюзии, лишаются кислорода и питательных веществ. При отсутствии восстановления перфузии ниже зоны окклюзии развивается гибель клеток миокарда. На месте погибших миокардиальных клеток формируется фиброзный рубец. Установлена зависимость между размером рубца и смертностью при ОИМ [3,4]. Снижение функции левого желудочка (ЛЖ) вызывает нейрогормональную активацию, вазоконстрикцию с удержанием соли и воды, направленных на поддержание перфузии миокарда. Эти компенсаторные механизмы также увеличивают объем желудочков, давление на стенки и миокардиальную потребность в кислороде. В результате увеличивается механическая и метаболическая нагрузки на здоровые миокардиальные ткани. Это постоянное стрессовое воздействие приводит к расширению камер сердца, гипертрофии миокарда, фиброзу сердца, апоптозу, истощению плотности капилляров миокарда и целому ряду молекулярных изменений, которые в совокупности называются ремоделированием желудочков.

Ремоделирование желудочков является дезадаптивным процессом, влияющим на развитие СН. Замедление ремоделирования желудочков является важной терапевтической задачей при лечении пациентов с СН [4]. Исследование более 2600 пациентов, после реперфузии миокарда, показало, что при 5%-ом увеличении размера рубца инфаркта миокарда, однолетняя смертность от всех причин увеличивается на 19%, а однолетняя госпитализация пациентов с СН увеличивается на 20% [4,5].

Наиболее эффективным подходом к снижению развития СН после ОИМ является разработка методов лечения, которые минимизируют образование инфарктных рубцов и предотвращают ремоделирование желудочков. На сегодняшний день своевременная реперфузия является единственным клинически доказанным методом, ограничивающим образование рубцов инфаркта.

Существует правило определения времени от первой электрокардиограммы, подтверждающей ОИМ, до механической реперфузии (door-to-balloon; DTB). Для оказания успешной медицинской помощи DTB необходимо 90 мин [5]. Своевременно проведенная реперфузия миокарда снижает смертность при ОИМ с 30% до менее 5% в течение 30 дней [6]. Научные данные указывают, что дальнейшее сокращение времени «DTB» не будет эффективно. Д.С. Менэз и др. [7] продемонстрировали, что постоянное и значительное снижение «DTB», не влияет на показатель выживаемости пациентов. Парадоксально, что по мере того как все больше пациентов выживают после ОИМ, наблюдается большая частота постинфарктной дисфункции ЛЖ и СН [7,8].

В этом обзоре продемонстрировано влияние гемодинамической разгрузки желудочков на ограничение инфарктной зоны сердца с момента развития ОИМ до реперфузии.

Возможности реперфузионной терапии

Как вид терапии реперфузия в определенной степени самоограничена, потому что она самостоятельно может вызвать повреждение, которое, как полагают, приводит к некрозу миокарда. Этот отрицательный эффект реперфузии называется ишемическим/реперфузионным (И/Р) повреждением. Некоторые исследователи считают, что 40-50% окончательного размера зоны инфаркта связано с повреждением при реперфузии [8]. Тем не менее до сих пор существуют разногласия на счет механизмов развития И/Р-повреждения. Клинические испытания И/Р-повреждения на людях неэтичны и непрактичны. Существуют доказательства подтвер-

ждающие, что одни и те же биохимические пути, опосредующие И/Р-повреждение в многочисленных доклинических моделях, существуют и у человека [9]. Более 30 лет проводятся исследования в области И/Р-повреждения показывающие различные способы его снижения в доклинических моделях ОИМ [10]. Однако многочисленные исследования, пытающиеся воспроизвести эти результаты в клинических условиях, потерпели неудачу [10,11]. Они включали фармакотерапию и механически опосредованные вмешательства с охлаждением миокарда [11].

Было предложено несколько вариантов в доклинических и клинических испытаниях. Во-первых, модели животных, используемые для исследования различных методов лечения, имели хорошо известные недостатки и не отражали сложности ишемической болезни сердца на фоне коморбидной патологии. Во-вторых, для эффективного лечения, нацеленного на ишемический миокард, требуется доступ к пораженному миокарду. Во время ОИМ, как правило, перфузия ишемизированного миокарда минимальна. В доклинических исследованиях на животных интактный коллатеральный кровоток может позволить более эффективную доставку агентов, которая ограничена или невозможна в реальных условиях на пациентах. В заключение хотелось бы отметить, что люди часто имеют различные дополнительные хронические заболевания, которые подлежат лечению с использованием фармакотерапии. Эти препараты могут взаимодействовать с клеточными белками или действовать на молекулярный механизм, тем самым изменяя ожидаемый ответ. Хорошим примером этого является широкое применение ингибиторов P2Y₁₂ (тикагрелор, клопидогрел, или кангрелор), которые угнетают агрегацию тромбоцитов и регулярно назначаются пациентам во время ОИМ для предотвращения тромбоза. Показано, что ингибиторы P2Y₁₂ активируют пути трансдукции кардиопротекторных сигналов [12]. Активация этих же самых путей часто является конечной целью экспериментальных интервенционных подходов, таких как пре- и посткондиционирование, с различной фармакотерапией [13]. Ожидаемый эффект этих вмешательств на ограничение размера зоны инфаркта (который наблюдался в доклинических испытаниях, где ингибиторы P2Y₁₂ отсутствовали) еще не материализовался в клинических испытаниях.

Стоит отметить, что таргетная терапия, в том числе фармацевтические и генотерапевтические подходы, направлены на один белок

или небольшое семейство функционально связанных белков в миокарде, чтобы ограничить размер инфаркта. Апоптоз, фиброз и другие процессы неадаптивного ремоделирования желудочков опосредованы сложными и взаимодействующими биохимическими и/или генетическими путями. Эта комплексность отражается в огромном количестве белков и генов с измененной экспрессией или регуляцией в больном сердце [14], и эти изменения начинаются в острой фазе ИМ [15]. Целенаправленная терапия как парадигма минимизации последствий инфаркта может в конечном счете оказаться ограниченной или даже несостоятельной концепцией. Может потребоваться концепция лечения, которая облегчит сам первичный стресс, а не только один нисходящий компонент или биохимический путь. Гемодинамическая разгрузка – это новый подход с плейотропными эффектами, который может сочетаться с уменьшением размера зоны инфаркта и ограничением И/Р-повреждения.

Гемодинамическая разгрузка

Гемодинамическая разгрузка – это вид консервативной терапии или интервенционного вмешательства, который уменьшает расход энергии желудочка и ограничивает гемодинамические силы, приводящие к ремоделированию желудочков после ОИМ [16]. Гемодинамическая разгрузка с использованием чрескожных желудочковых вспомогательных устройств (ЧЖВУ; «pVADs») становится жизнеобеспечивающей стратегией для ограничения расхода энергии сердца, защиты его от И/Р повреждения, ограничения размера зоны инфаркта и ослабления ремоделирования миокарда желудочков в условиях ОИМ. Эксперименты *in vivo* и *ex vivo*, датированные 40-ми годами XX века, неоднократно демонстрировали, что разгрузка желудочка до, во время или после ОИМ благоприятно влияет на постинфарктную функцию сердца [17]. Однако до недавнего времени достижение желудочковой разгрузки в клинических условиях было технически невозможно. Никакое лекарство или медицинское мероприятие не могли эффективно разгрузить сердце и поддержать или улучшить сердечный выброс и кровяное давление. Соответственно, такой подход к лечению ОИМ не был разработан. Ситуация изменилась в начале 2000-х годов.

С появлением миниатюрных ЧЖВУ («pVADs»), таких как «Impella» (Abiomed, Inc., Danvers, MA, USA) или «TandemHeart» (LivaNova, Mirandola, Italy), безопасная и эффективная разгрузка желу-

дочков стала клинически возможной и исследования были возобновлены. Чрескожные механические кровяные насосы являются уникальной разработкой, уменьшающей расход энергии сердца путем понижения потребности сердца нагнетать кровь, что уменьшает нагрузку на сердце и разгружает его, снижает метаболические потребности и компенсирует физические силы, связанные с ремоделированием в критический период острого миокардиального повреждения и постинфарктного воспаления.

Семейство устройств «Impella» и устройство «TandemHeart» являются единственными ЧЖВУ, доступными в настоящее время в клинической практике. Они обеспечивают гемодинамическую поддержку, и разгружают сердце [18]. Периферическая экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), хотя и способна поддерживать перфузию конечных органов и поддерживать перфузионное давление, но не разгружает сердце [19]. На гемодинамических моделях на животных и людях было показано, что ЭКМО действительно увеличивает нагрузку на сердце и часто требует дополнительного вмешательства для разгрузки ЛЖ [20]. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) может обеспечить небольшое улучшение диастолической коронарной перфузии, но она незначительно увеличивает сердечный выброс и не разгружает левый желудочек (ЛЖ), поэтому оставляет сердце под значительным стрессом [21].

После имплантации в сердце ЧЖВУ активно извлекает оксигенированную кровь из сердца и возвращает ее сразу в системный кровоток. Таким образом, сердечный выброс (СВ) и среднее артериальное давление (АД) поддерживаются с помощью механических средств, зависящих от сердечной функции. «Impella» 2,5, 3,0 и 5,0 являются насосами, непосредственно разгружающими ЛЖ в параллели с физиологическим потоком, перекачивая кровь непосредственно из ЛЖ в восходящую аорту [22]. Они отличаются от устройства «TandemHeart», которое представляет собой насос («LA-to-arterial»), вторично разгружающий ЛЖ параллельно физиологическому потоку, удаляющий кровь из левого предсердия (ЛП) и перекачивающий ее в подвздошную артерию для распределения в системный кровоток. Несмотря на различные гемодинамические эффекты, «Impella» и «TandemHeart» были представлены как устройства для эффективного уменьшения работы ЛЖ и улучшения системного кровотока [23].

Уменьшение зоны инфаркта и потребности миокарда в кислороде

Основной функцией сердца является обеспечение кровообращения для удовлетво-

рения метаболических потребностей организма. Здоровое сердце хорошо приспособлено для выполнения этой задачи, например, во время физических упражнений (рис. 1а).

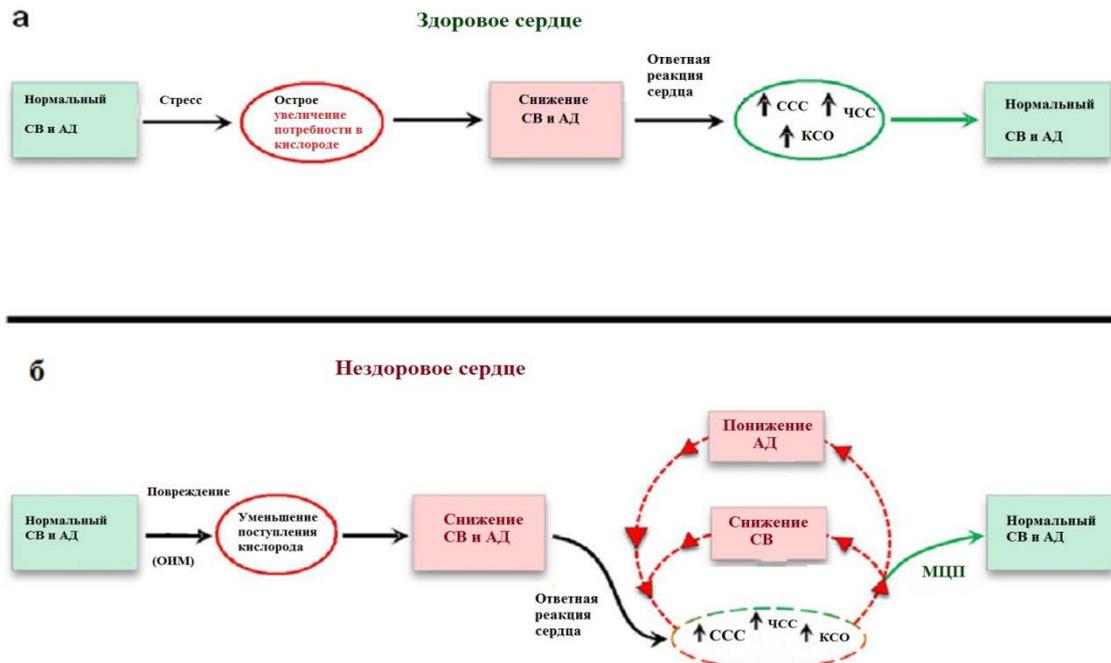


Рис. 1. Схема поэтапной поддержки сердечного выброса и артериального давления в здоровом и больном сердце

Во время ОИМ функциональная емкость сердца снижается, что приводит к уменьшению поставки кислорода и понижению СВ и среднего АД. Следовательно, оставшийся жизнеспособный миокард должен работать сильнее для поддержания перфузии конечных органов. В ответ на недостаточность АД и СВ сердечно-сосудистая система активирует ряд нейрорефлекторных и гуморальных реакций. Зачастую этих компенсаторных механизмов достаточно для восстановления СВ и АД. Однако, если степень повреждения миокарда достаточно велика, то он будет физически неспособно поддерживать АД и СВ на нормальном уровне. Это приводит к постоянной нагрузке, при которой еще большее гемодинамическое давление оказывается на уже поврежденный миокард (рис. 1б) [24]. Без своевременного лечения этот процесс неизбежно приведет к дальнейшему повреждению и дисфункции миокарда. Механическая циркуляторная поддержка (МЦП) через ЧЖВУ быстро разгружает сердце и нормализует АД и СВ. Таким образом, гемодинамика пациента стабилизируется, предотвращая коллапс кровообращения.

На многочисленных доклинических моделях показано, что размер инфаркта напрямую зависит от потребности миокарда в кислороде (ПМК) [24,25]. Чем меньше ПМК, тем

меньше зона инфаркта. ПМК отражает общий объем работы, выполняемой сердцем. Общая механическая работа сердца наряду с энергией, необходимой для удержания кальция, составляет основную часть общей ПМК [25] (рис. 2А).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) и сократимость миокарда также являются основными детерминантами ПМК. Изменение сократительной способности миокарда зависит от кальциевого цикла. Увеличение ионов кальция прямо пропорционально увеличению потребности в энергии для этого процесса, что приводит к возрастанию ПМК. Это означает, что сердце потребляет больше кислорода для выполнения такого же количества работы, что способствует более высокой сократимости.

Взаимосвязь полной механической работы и ПМК можно представить через график анализа давление/объем (Д/О). График Д/О представляет собой динамическую зависимость между предсердной нагрузкой и объемом желудочка в течение одного сердечного сокращения (рис.2Б) [25,26]. График Д/О связан отношением «конечное систолическое давление/объем» (КСД/О) сверху и отношением «конечное диастолическое давление/объем» (КДД/О) снизу. КСД/О определяет максимальное давление, которое может быть достигнуто при заданном объеме, а изменение этой линии

является показателем сократимости. КДД/О определяет пассивные свойства миокарда (т.е. работоспособность желудочков). Область внутри петли количественно определяется внешней ударной работой (УР) сердца, которая является механической энергией, используемой для перекачки крови (измеряется в Дж). Оставшаяся область, связанная с КСД/О, КДД/О и изоволюмической релаксационной частью Д/О петли, представляет потенциальную энергию (ПЭ), находящуюся в миофиламентах в

конце систолы, которая не была преобразована во внешнюю работу (рис. 2С). Площадь Д/О (ПД/О) является суммой этих 2-х областей (УР + ПЭ) и описывает полный расход механической энергии каждого удара левого желудочка (рис. 2Д). Было показано, что отношение ПМК к ПД/О является линейным. Поэтому ПД/О обеспечивает полезный индекс ПМК [26]. Следовательно, любое вмешательство или консервативная терапия, которые уменьшают ПД/О, будут также уменьшать ПМК.

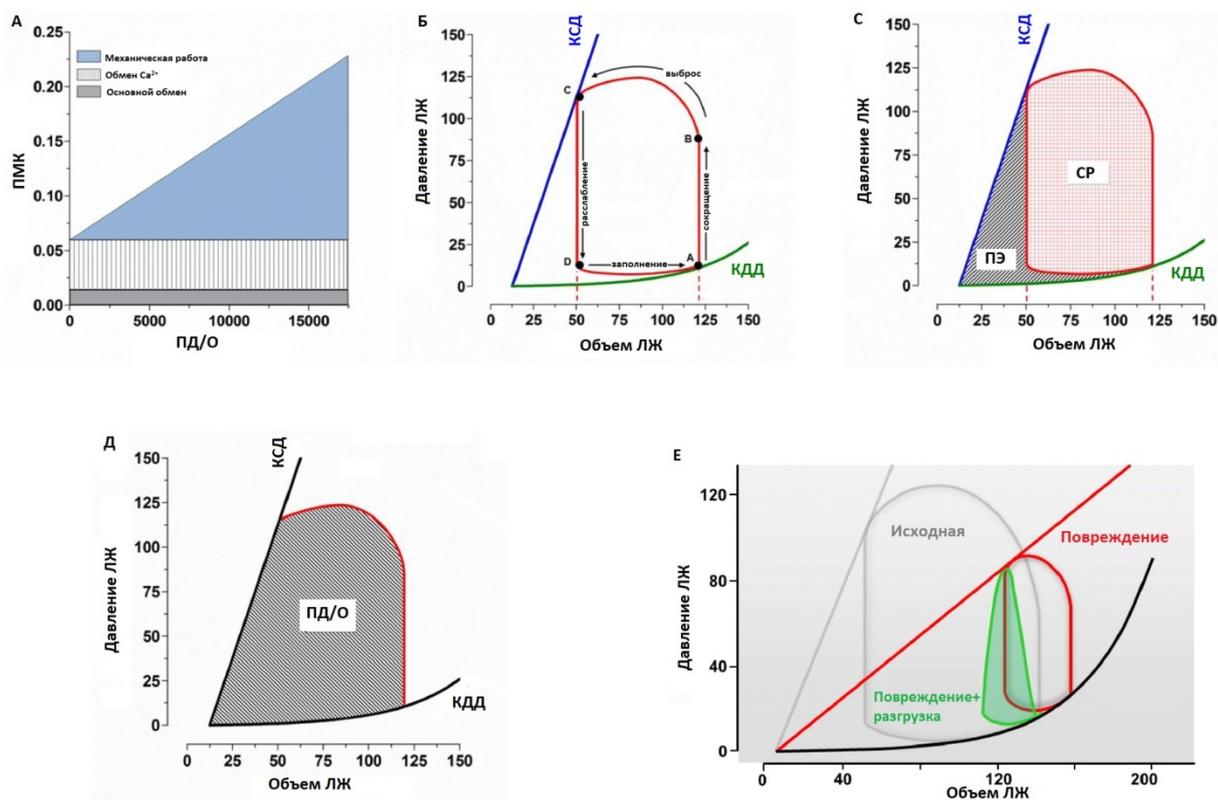


Рис. 2. Графический анализ давления/объема, механики и энергетической оценки левого желудочка по Н. Suga [51]

При сравнении серых и красных петель Д/О (рис. 2Е) может быть оценено различие между здоровым и поврежденным сердцем. В этих смоделированных графиках развитие ОИМ приводит к потере мышечного и сократительного резерва, уменьшает фракцию выброса и способствует перегрузке объемом (наблюдается при сдвиге вправо вдоль оси объема, в результате чего увеличивается объем крови с 1200 до 1600 мл), а также к уменьшению объема стока ~ 50%. В этом состоянии поврежденное сердце должно биться в два раза быстрее, чтобы поддерживать СВ, что является огромным стрессом. Миокард становится все более неэффективным при перекачке крови. Это отражается в непропорциональном увеличении потенциальной энергии (ПЭ) с уменьшенной внешней ударной работой (УР) сердца, определяющих ПД/О.

Вмешательства при ОИМ, которые в настоящее время используются в стационаре, не могут эффективно или безопасно уменьшить ПМК. Главная проблема заключается в том, что эти вмешательства не способствуют равномерному распределению нагрузки на желудочки сердца и поддержанию перфузии конечных органов. Инотропные препараты, вазопрессоры и контрпульсация способствуют продуктивной работе сердца, что увеличивает ПМК. Действительно, использование инотропов в лечении ОИМ приводит к повышенной частоте аритмий, гипотензии и ишемии миокарда [27]. Одним из осложнений при лечении инотропными и вазопрессорными препаратами ОИМ является рефрактерный кардиогенный шок (КШ) [27,28]. Вазопрессоры увеличивают нагрузку, которую поврежденное сердце должно преодолевать, и это также увеличивает ПМК. Они были связаны с желудоч-

ковыми аритмиями, некрозом, уменьшением и увеличением зоны инфаркта [28]. Международное рандомизированное-контролируемое исследование «IABP-SHOCK II» не показало никакой клинической пользы от использования внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) у пациентов с КШ [29]. Таким образом, нынешние подходы не дают сердцу возможности уменьшить свою рабочую нагрузку, чтобы полноценно восстановиться и оправиться от повреждения.

Согласно исследованиям, ЧЖВУ уменьшают ПМК и увеличивают возможность снижения метаболических потребностей сердца. Зеленая петля Д/О (рис. 2Е) демонстрирует, как УР и объем желудочков снижаются в разгруженном сердце. В этих смоделированных условиях устанавливается трансклапанный насос («Impella» CP) на 3,5 л/мин (максимальная поддержка этого насоса), что дает значительное снижение ПД/О и ПМК. Кроме того, механическая поддержка увеличивает СВ и АД снижает адренергический тонус и ЧСС. Множественные независимые доклинические исследования продемонстрировали, что польза ЧЖВУ в условиях ОИМ разгружает сердце, значительно снижает ПМК и ограничивает размер инфарктного рубца в сравнении с реперфузией [29].

Гемодинамическая разгрузка и И/Р-повреждение

Ишемическое реперфузионное повреждение миокарда влечет за собой: 1) необратимое реперфузионное повреждение миокарда и расширение зоны инфаркта, 2) реперфузионно-индуцированные аритмии, 3) микрососудистую обструкцию, 4) оглушение миокарда [30]. Стабилизация клинической и доклинической картины указывает на то, что каждый из этих эффектов И/Р-повреждения может быть независимо ослаблен с помощью гемодинамической разгрузки.

Необратимое реперфузионное повреждение миокарда

Необратимое реперфузионное повреждение миокарда и расширение зоны инфаркта являются основными последствиями И/Р-повреждения с точки зрения влияния на размер рубца инфаркта. Реперфузионная травма определяется как реперфузионно-зависимая гибель кардиомиоцитов, которые были жизнеспособны в момент реперфузии [30]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе необратимого реперфузионного повреждения, были подробно рассмотрены в других работах [30,31]. Десятилетия исследований показали, что активация кардиопротекторного сигналь-

ного пути (RICK) ослабляет реперфузию и ограничивает размер инфарктного рубца.

Конструктивная доклиническая работа Н.К. Капура и его коллег показала, что быстрая разгрузка устройством «Impella», проведенная до реперфузии, активирует стромально-клеточный фактор (SDF-1 α), зависящий от кардиопротекторного опосредования [31]. SDF-1 α действует посредством своего родственного рецептора CXCR4 для опосредованной защиты миокарда путем активации ERK1/2 и Akt сигнального пути, одновременно ингибируя киназу гликоген синтазы (GSK) – 3 β . SDF-1 α /CXCR4 сигнальный путь был ранее связан с защитой от И/Р-повреждения [31]. Было также продемонстрировано, что гемодинамическая разгрузка до реперфузии ограничивает апоптоз за счет действия на BCL-2, BAX и BCL-CL, поддерживая целостность митохондрий [31,32]. Важно отметить, что эти биохимические эффекты ограничивают размер зоны инфаркта как в острой, так и в хронической (28 дней после ИМ) фазе.

Вентрикулярная разгрузка влияет не только на размер зоны инфаркта. Клинические и доклинические данные показали, что гемодинамическая разгрузка уменьшает стресс стенки желудочка в результате снижения объема и давления [32]. Работы, проведенные в 1970- и 1980-х годах, доказали связь между резко повышающимся напряжением стенок и давлением наполнения желудочка с развитием соединительной ткани в сердце [32,33]. Расширение зоны инфаркта в основном происходит в острой фазе постинфарктного ремоделирования желудочков (< 24 ч) и приводит к ранней дилатации сердца. Ограничение расширения зоны инфаркта уменьшает окончательный размер рубца инфаркта и ослабляет неадаптивное ремоделирование желудочков [33].

Уменьшение абсолютного числа миоцитов и площади поперечного сечения миоцитов, а также снижение плотности капилляров являются одним из условий для расширения зоны инфаркта. Преобладающим механизмом расширения зоны инфаркта является «боковое проскальзывание» групп миоцитов в стенке желудочка [31-33]. Проскальзывание является результатом протеолиза и/или механического сдвига соединительных тканей во внеклеточном матриксе (ВКМ), т. е. коллагена, желатина, ламинина и др. В этом поврежденном каркасе нарушается структурная целостность миоцитов. Они физически перестраиваются, что приводит к истончению стенки миокарда, расширению камер и острой дисфункции [33].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются протеолитическими энзимами, которые деградируют компоненты внутриклеточного матрикса (ВКМ) и непосредственно участвуют в регуляции его состава [33,34]. Активность ММП повышается в постинфарктном сердце и играет важную роль в ремоделировании желудочков и дилатации камер [34]. Новые данные Н. К. Капура показали, что разгрузка желудочков снижает активность ММП-2 и ММП-9 в моделях ОИМ и приводит к уменьшению размера зоны инфаркта [34,35]. Возникает гипотеза о том, что гемодинамическая разгрузка может ограничивать деградацию ВКМ, хотя прямая зависимость не была исследована. Комбинированное воздействие разгрузки на стресс стенки желудочков и активность ММП может ограничивать расширение инфаркта, что подтверждает влияние разгрузки на ограничение зоны инфарктного рубца.

Снижение стресса стенки ЛЖ уменьшает ПД/О и ПМК [35]. Действительно, стресс стенок ЛЖ является независимым предиктором сердечной недостаточности после ОИМ [35,36]. Таким образом, нарушение механизма регуляции кальция при ОИМ способствует возникновению И/Р-повреждения и увеличению размера зоны инфаркта. По мнению других исследователей, гемодинамическая разгрузка перед реперфузией нормализует гомеостаз кальция в постинфарктном сердце. Авторы показали, сохранение эффектов в течение 12 недель после ИМ [36].

Аритмии, вызванные реперфузией

Клинические данные показали, что пациенты, перенесшие первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), часто испытывают желудочковую аритмию в момент реперфузии [37]. Несмотря на то, что эти аритмии обычно стабилизируются или завершаются самостоятельно, они подвергают пациента повышенному риску. Известно, что растяжение миокарда увеличивает аритмогенность. Гемодинамическая разгрузка сердца при использовании ЧЖВУ поддерживает СВ во время стресса стенки желудочка и его растяжения. Это может свести к минимуму риск побочных эффектов, связанных с желудочковыми аритмиями, вызванными реперфузией. Способность «Impella» предохранять пациента от желудочковой дисфункции была хорошо продемонстрирована в исследованиях С. Вермы. [37,38], где пациентам высокого риска проводили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Эти клинические исследования подтвердили способность устройства «Impella» поддерживать СВ и перфузионное

давление, несмотря на дилатированный ЛЖ. Установлено также, что поддержка с помощью «Impella» обеспечивает стабильность пациентов с желудочковой тахикардией при процедуре аблации, острой правожелудочковой недостаточности и даже сердечном аресте [38]. В экспериментах на собаках с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью было продемонстрировано, что поддержка «Impella» привела к превосходной разгрузке желудочков по сравнению с периферической экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО). Сердце, поддерживаемое с помощью «Impella», имело более высокую частоту успешной дефибрилляции и восстановления синусового ритма. Новые данные, полученные при моделировании СН у животных, позволили получить первые механические представления о том, как разгрузка желудочков может ограничивать возникновение аритмий. Другие исследования демонстрируют, что разгрузка ЛЖ с помощью «Impella» приводит к пассивной разгрузке левого предсердия и последующей защите от фибрилляции предсердий путем ограничения растяжения предсердий. Разгрузка ЛЖ с помощью «Impella» уменьшает стресс стенок предсердий, снижает избыточное действие постинфарктной никотин-амид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФ) оксидазы и уменьшает фосфорилирование рецептора рианодина. В заключение стоит отметить, что результаты сосредоточены на предсердных аритмогенных зонах и результат снижения стресса миокардиальной стенки имеет прямые молекулярные эффекты на уровне каждого миоцита. В совокупности эти данные показывают, что поддержка с помощью ЧЖВУ ограничивает аритмогенез и стабилизирует СВ и АД до тех пор пока не восстановятся синусовый ритм и функции сердца.

Микрососудистая обструкция

Микрососудистая обструкция после ИМ (феномен «No reflow») – неспособность реперфузировать ранее ишемизированную область. Р.А. Клонер и др. [39] продемонстрировали, что «No reflow» феномен связан со специфическими ультраструктурными аномалиями микроциркуляции, включая очаговые эндотелиальные образования и отеки, которые блокируют просвет мелких сосудов. Ряд других структурных и молекулярных компонентов также способствуют этому явлению. Повреждение капилляров, которое приводит к нарушению ауторегуляции, микрососудистой и коронарной компрессии в результате повышенного напряжения стенки желудочка, микроэмболии и образованию мик-

ротромбов, а также повышению количества нейтрофилов в крови. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что отсутствие «reflow» связано с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ, включая инфарктный рубец и расширение ЛЖ.

Объем желудочков увеличивается во время инфаркта, что приводит к повышению давления в ЛЖ (см. рис. 2Е). Значительная внешняя сила действует на стенку желудочка, увеличивая напряжение стенки субэндокарда. Этот стресс стенки ЛЖ представляется сжимающей силой, влияющей на коронарные артерии и увеличивающей сопротивление потоку. Даже при консервативной терапии напряжение стенки ЛЖ остается высоким, а нарушение микрососудистого потока сохраняется [40]. Это усугубляет ишемию и приводит к дальнейшему повреждению клеток и их гибели. Многочисленные эксперименты показали, что разгрузка желудочка с помощью «Impella» уменьшает напряжение его стенки. В результате наблюдается увеличение коронарного кровотока [41]. Разгрузка желудочков способна уменьшать стресс стенок и приводить к удвоению регионального кровотока в пределах установленной зоны инфаркта [42]. Эти данные свидетельствуют о том, что гемодинамическая разгрузка способна моделировать микроциркуляторный поток, воздействуя на стресс стенок даже в тех случаях, когда нарушены механизмы саморегулирования. Кроме того, последние данные указывают на то, что гемодинамическая разгрузка ограничивает активность ММП и уменьшает воспаление и неадаптивное ремоделирование желудочков [43]. Эти данные показывают, что гемодинамическая разгрузка может активизировать нейтрофилы, хотя в настоящее время этот эффект остается не до конца исследованным. Все исследования указывают на то, что гемодинамическая разгрузка может ограничить микрососудистую обструкцию в условиях ОИМ.

«Оглушение» миокарда

«Оглушение» миокарда является обрательной сократительной дисфункцией после реперфузии и не связано с повреждением тканей. Это результат окислительного стресса и внутриклеточной Ca^{2+} -перегрузки, которая развивается в кардиомиоцитах при ишемической болезни сердца [44]. Сократительная дисфункция, связанная с «оглушением», проявляется при реперфузии в виде зоны несокращающегося миокарда. Существует период восстановления миокардиальных тканей. Этот период может протекать несколько дней или недель [45]. При временном нарушении

функции миокарда пациент подвергается к повышенному риску, особенно с прединфарктной дисфункцией ЛЖ или болезнью коронарных артерий. Поддержка кровообращения с помощью ЧЖВУ может помочь пациентам ускорить восстановление «оглушения» миокарда, тем самым минимизировать связанные с этим риски и поддерживать стабильную гемодинамику пациента до тех пор, пока не будет восстановлена нормальная собственная функция сердца.

Клинические и доклинические данные свидетельствуют о двух независимых механизмах разгрузки желудочков и гемодинамической поддержки, которые могут смягчать «оглушение» миокарда. Во-первых, снижение миокардиального стресса. Фармакологическое снижение миокардиального стресса путем снижения АД (снижение постнагрузки) с помощью блокаторов Ca^{2+} -каналов или ингибиторов АПФ продемонстрировало эффективность в улучшении сократительной функции «оглушенного» миокарда [46]. Снижение ЧСС (ключевой аспект разгрузки) ивабрадином также ускоряет восстановление после «оглушения», но использование атенолола, которое должно было бы разгрузить сердце, не вызвало подобного эффекта [47]. Это указывает на трудности, часто возникающие при использовании целевых фармакологических подходов, о которых говорилось выше.

Во-вторых, повышенное перфузионное давление может сказаться на состоянии миокарда. Пациенты с поддержкой ЭКМО после РКШ в результате ОИМ, продемонстрировали ускоренное выздоровление от инфаркта миокарда [48]. Хотя ЭКМО не является разгрузочным насосом, эти данные показывают, что повышенное перфузионное давление может смягчить эффект «оглушения», вероятно, за счет увеличения коронарного кровотока. Эти данные подтверждают, что ЧЖВУ и «Impella» уменьшают миокардиальный стресс, одновременно обеспечивая повышенную гемодинамическую поддержку. Они смогут ускорить восстановление после «оглушения». Кроме того, эффект разгрузки от увеличения микроциркуляторного кровотока является дополнительным механизмом, с помощью которого разгрузка может способствовать более быстрому восстановлению после «оглушения». Данная гипотеза подчеркивает плейотропный характер желудочковой разгрузки.

Перспективы применения гемодинамической разгрузки

Гемодинамическая разгрузка предлагает уникальную платформу, на которой могут

быть построены другие методы лечения. Особенно привлекательна возможность использования механической поддержки у пациентов, находящихся в зоне повышенного риска. Например, ограничение использования β -блокаторов при лечении ИМ в условиях кардиогенного шока. Клинические исследования показали потенциальную эффективность β -блокаторов [49]. Этот класс препаратов показан при стабильных гемодинамических условиях. Однако применение β -блокаторов противопоказано при кардиогенном шоке, поскольку эти препараты могут еще больше уменьшить СВ и АД, подвергая пациента чрезмерному риску – гемодинамическому коллапсу. В таких условиях механическая поддержка кровообращения может быть использована для поддержания СВ и АД на нормальном уровне и потенциально позволяет безопасно использовать β -блокаторы. Учитывая важное влияние ЧСС и сократительной способности миокарда на потребности миокарда в кислороде (ПМК), эта комбинация препарата и устройства имеет большой потенциал. На самом деле, доклиническая модель ОИМ показала, что комбинация ЧЖВУ с ивабрадином, снижающим ЧСС, или со стимуляцией блуждающего нерва, также снижающей ЧСС, уменьшает размер инфаркта при сохранной системной перфузии [50].

Выводы

Применение желудочковой разгрузки в клинической практике активно исследуется благодаря появлению безопасных и эффективных временных циркуляторных устройств, таких как насос «Impella». Данные последних десятилетий показали, как действует гемодинамическая разгрузка и какие плейотропные эффекты оказывает в условиях ОИМ на человека. Выяснилось, что гемодинамическая разгрузка одновременно уменьшает ПМК, поддерживает достаточный уровень СВ и АД, активизирует кардиопротекторные свойства, уменьшает стресс на стенки желудочков и предсердий, увеличивает коронарный и микрососудистый кровоток и является поддерживающим устройством при остановке сердца и/или жизнеугрожающих аритмиях. В случаях использования механической поддержки до реперфузии высока совокупность положительных эффектов, направленных на ограничение размера зоны инфаркта и уменьшение риска возможных осложнений после ОИМ. Желудочковая разгрузка до реперфузии имеет клинический потенциал в ограничении размера инфаркта. Понимание молекулярных и физиологических механизмов, вызывающих кардиопротекторные эффекты вентрикулярной разгрузки, открывает новые направления исследований.

Сведения об авторах статьи:

Ягудин Тимур Альбертович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, обучается на базе Харбинского медицинского университета (Китай). Адрес: 23 Youzheng St., Harbin, Heilongjiang, China, 150001. <https://orcid.org/0000-0001-6915-1673>. E-mail: Timk7@list.ru.

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Башкортостан, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Еникеев Дамир Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член-корр. РАН. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Hong-Yu Liu – MD, Ph.D. Department of Cardiovascular Surgery The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University 23 Youzheng St., Harbin, Heilongjiang, China, 150001 Tel & Fax: 86 (0451) 8555 5817 E-mail: hylu1963@163.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова, Е.В. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта миокарда и ишемического инсульта/ Е.В. Константинова, Н.А. Шостак, М.Ю. Гиляров // Клиницист. – 2015. – № 1. – С. 4-12. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12
2. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда/ В.В. Калужин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – № 13(6). – С. 57-71.
3. Callender, T., Woodward, M., Roth, G., Farzadfar, F., Lemarie, J.-C., Gicquel, S. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS Medicine. 2014; 11, e1001699. DOI:10.1371/journal.pmed.1001699
4. Stone, G.W., Selker, H.P., Thiele, H., Patel, M.R., Udelson, J.E., Ohman, E.M. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: patient-level analysis from 10 randomized trials. Journal of the American College of Cardiology. 2016; 67, 1674–1683. DOI:10.3410/f.726277466.793517144
5. Ibáñez, B., Heusch, G., Ovize, M., & Van de Werf, F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. Journal of the American College of Cardiology. 2015; 65, 1454–1471. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.032
6. Kloner, R.A., Hale, S.L., Dai, W., & Shi, J. Cardioprotection: where to from here? Cardiovascular Drugs and Therapy. 2017; 31, 53–61. DOI: 10.1007/s10557-016-6691-0
7. Cohen, M. V., & Downey, J. M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. British Journal of Pharmacology. 2015; 172, 1913–1932. DOI: 10.1111/bph.12903
8. Esposito, M. L., Zhang, Y., Qiao, X., Reyelt, L., Paruchuri, V., Schnitzler, G. R. Left ventricular unloading before reperfusion promotes functional recovery after acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72, 501–514. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.034
9. Menees, D.S., Peterson, E.D., Wang, Y., Curtis, J.P., Messenger, J.C., Rumsfeld, J.S., & Gurm, H.S. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. The New England Journal of Medicine. 2013; 369, 901–909. DOI:10.1056/nejmoa1208200

10. Naidu, S. S. Novel percutaneous cardiac assist devices: the science of and indications for hemodynamic support. *Circulation*. 2011; 123, 533–543. DOI:10.1161/circulationaha.110.945055
11. Kotani, Y., Chetan, D., Rodrigues, W., Sivarajan, V. B., Gruenwald, C., Guerguerian, A.-M. Left atrial decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical out-comes. *Artificial Organs*. 2013; 37, 29–36. DOI:10.1111/j.1525-1594.2012.01534.x
12. Patel, S.M., Lipinski, J., Al-Kindi, S.G., Patel, T., Saric, P., Li, J. Simultaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and percutaneous left ventricular decompression therapy with Impella is associated with improved outcomes in refractory cardiogenic shock. *ASAIO J*. 2018; 33, 302–307.
13. Kapur, N.K., Paruchuri, V., Pham, D.T., Reyelt, L., Murphy, B., Beale, C. Hemodynamic effects of left atrial or left ventricular cannulation for acute circulatory support in a bovine model of left heart injury. *ASAIO Journal*. 2015; 61, 301–306. DOI: 10.1097/mat.0000000000000195
14. Hira, R.S., Thamwiwat, A., Kar, B. TandemHeart placement for cardiogenic shock in acute severe mitral regurgitation and right ventricular failure. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014; 83, 319–322. DOI: 10.1002/ccd.25107
15. Burkhoff, D., & Dickstein, M. L. HARVI-Student: introduction to cardiac mechanics and hemodynamics. 2015; Version 1.0.2 Ed., <https://itunes.apple.com/us/app/harvistudent/id925278806?mt=8>
16. O'Gara, P.T., Kushner, F.G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 127, e362–e425
17. Kanter, J., & DeBlieux, P. Pressors and inotropes. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014; 32, 823–834. DOI:10.1016/j.emc.2014.07.006
18. Sun, X., Li, J., Zhao, W., Lu, S., Guo, C., Lai, H., & Wang, C. Early assistance with left ventricular assist device limits left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in a swine model. *Artificial Organs*. 2016; 40, 243–251.
19. Wei, X., Li, T., Hagen, B., Zhang, P., Sanchez, P.G., Williams, K. Short-term mechanical unloading with left ventricular assist devices after acute myocardial infarction conserves calcium cycling and improves heart function. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2013; 6, 406–415. DOI:10.1016/j.jcin.2012.12.122
20. Sunagawa, G., Saku, K., Arimura, T., Nishikawa, T., Mannoji, H., Kamada, K. Mechano-chronotropic unloading during the acute phase of myocardial infarction markedly reduces infarct size via the suppression of myocardial oxygen consumption. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018; 3,455–459.
21. Bulluck, H., Yellon, D.M., & Hausenloy, D.J. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart*. 2016; 102, 341–348. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307855
22. Kapur, N.K., Qiao, X., Paruchuri, V., Morine, K. J., Syed, W., Dow, S. Mechanical pre-conditioning with acute circulatory support before reperfusion limits infarct size in acute myocardial infarction. *JACC. Heart Failure*. 2015; 3, 873–882. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.06.010
23. Andrienko, T., Pasdois, P., Rossbach, A., Halestrap, A. P. Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning. *PLoS One*. 2016; 11, e0167300
24. Watanabe, S., Fish, K., Kovacic, J. C., Bikou, O., Leonardson, L., Nomoto, K. Left ventricular unloading using an Impella CP improves coronary flow and infarct zone perfusion in ischemic heart failure. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7. DOI:10.1161/jaha.117.004250
25. Saku, K., Kakino, T., Arimura, T., Sunagawa, G., Nishikawa, T., Sakamoto, T. Left ventricular mechanical unloading by total support of Impella in myocardial infarction reduces infarct size, preserves left ventricular function, and prevents subsequent heart failure in dogs. *Circulation. Heart Failure*. 2018; 11, e004397
26. Koçyiğit A., Gülmen Ş., Kurtoglu T., Doğuş D.K., Meteoglu I., Okutan H. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018; 26 (2). pp. 207-213. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484.
27. Clerfond, G., Bière, L., Mateus, V., Grall, S., Willoteaux, S., Prunier, F., & Furber, A. End-systolic wall stress predicts post-discharge heart failure after acute myocardial infarction. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015; 108, 310–320.
28. Verma, S., Burkhoff, D., & O'Neill, W.W. Avoiding hemodynamic collapse during high-risk percutaneous coronary intervention: advanced hemodynamics of impella support. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016; 43, 45-50. DOI: 10.1002/ccd.26795
29. Mathuria, N., Wu, G., Rojas-Delgado, F., Shuraih, M., Razavi, M., Civitello, A. Outcomes of pre-emptive and rescue use of percutaneous left ventricular assist device in patients with structural heart disease undergoing catheter ablation of ven-tricular tachycardia. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018; 48, 27-34.
30. Abuissa, H., Roshan, J., Asirvatham, S.J. Use of the Impella microaxial blood pump for ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010; 21, 458–461. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01673.x
31. Derwall, M., Brücken, A., Bleilevens, C., Ebeling, A., Föhr, P., Rossaint, R. Doubling survival and improving clinical outcomes using a left ventricular assist device instead of chest compressions for resuscitation after prolonged cardiac arrest: a large animal study. *Critical Care*. 2018; 19, 123. DOI:10.1186/s13054-015-0864-2
32. Ishikawa, K., Watanabe, S., Lee, P., Akar, F.G., Lee, A., Bikou, O., Fish, K., Kho, C., & Hajjar, R. J. Acute left ventricular unloading reduces atrial stretch and inhibits atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72, 738–750.
33. Kloner, R.A., King, K.S., & Harrington, M.G. No-reflow phenomenon in heart and brain. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2018; 45,451-459.
34. Kloner, R. A., Dai, W., & Hale, S. L. No-reflow phenomenon. A new target for therapy of acute myocardial infarction independent of myocardial infarct size. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2018; 23, 273–276. DOI: 10.1177/1074248418764467
35. Rummelink, M., Sjauw, K. D., Henriques, J. P. S., de Winter, R. J., Vis, M. M., Koch, K. T. Effects of mechanical left ventricular unloading by Impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010; 75, 187–194.
36. Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Apoptotic, Inflammatory and Oxidative Stress Role of Galectin-3. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018; pp. 1123-1139. DOI: 10.1159/000494539
37. Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeita E., López J.A., Bagwan N. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. *Scientific Reports*, 2017; 7 (1). № 12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
38. Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 2017; 48 (5). pp. 716-720
39. Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. *Journal of Functional Foods*, 2017; 33. pp. 278-285. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
40. Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *RSC Advances*, 2017; 7 (55). pp. 34473-34481. DOI: 10.1039/c7ra00743d

41. Boisguérin, P., Covinhes, A., Gallot, L., Barrère, C., Vincent, A., Busson, M., Barrère-Lemaire, S. A novel therapeutic peptide targeting myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2019; doi:10.1093/cvr/cvz145
42. Khan, K., Makhoul, G., Yu, B., Schwertani, A., & Cecere, R. The cytoprotective impact of yes-associated protein 1 after ischemia-reperfusion injury in AC16 human cardiomyocytes. *Experimental Biology and Medicine*, 2019; 153537021985124. doi:10.1177/1535370219851243
43. Wang, J.-L., Li, Y.-Z., Tao, T.-Q., Wang, X.-R., Wang, Y., Song, D.-D., & Liu, X.-H. Postconditioning with Calreticulin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Improves Autophagic Flux. *SHOCK*, 2019;1. doi:10.1097/shk.0000000000001387
44. Merz, S. F., Korste, S., Bornemann, L., Michel, L., Stock, P., Squire, A., Totzeck, M. Contemporaneous 3D characterization of acute and chronic myocardial I/R injury and response. *Nature Communications*, 2019; 10(1). doi:10.1038/s41467-019-10338-2
45. Zhang S.-B., Liu T.-J., Pu G.-H., Li B.-Y., Gao X.-Z., Han X.-L. Suppression of Long Non-Coding RNA LINC00652 Restores Sevoflurane-Induced Cardioprotection Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Targeting GLP-1R Through the cAMP/PKA Pathway in Mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49. 2018: pp. 1476-1491. DOI:10.1159/000493450
46. Yang, M., Linn, B. S., Zhang, Y., & Ren, J. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2019; doi:10.1016/j.bbadis.2019.05.007
47. Roolvink, V., Ibanez, B. Early administration of intravenous beta blockers in patients with ST-elevation myocardial infarction before primary PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 54, 45-51.
48. Jeddi S., Ghasemi A., Asgari A., Nezami-Asl A. Role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia-reperfusion injury in sleep-deprived rats. *Sleep and Breathing*, 22 (2). 2018: pp. 353-359. DOI:10.1007/s11325-017-1573
49. Arimura, T., Saku, K., Kakino, T., Nishikawa, T., Tohyama, T., Sakamoto, T. Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and pre-vents subsequent heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2017; 227, 704–710. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.10.074
50. Kapur, N. K., Alkhouli, M., DeMartini, T., Faraz, H., George, Z., Goodwin, M., Hernandez-Montfort, J. A., Iyer, V., Josephy, N., Sanjog, K., Kaki, A., Karas, R. H., Kimmelstiel, C. Unloading the left ventricle before reperfusion in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study using the Impella CP (In Press). *Circulation*. 2018; 6, 43-49. DOI:10.1161/circulationaha.118.038269
51. Suga, H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *The American Journal of Physiology*, 1979, 236, H498-H505.

REFERENCES

1. Konstantinova E.V. Modern possibilities of reperfusion therapy of myocardial infarction and ischemic stroke/ E.V.Konstantinova, N.A.Shostak, M.Yu Gilyarov // *Clinician*. 2015;(1):4–12. (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12
2. On the issue of myocardial ischemic dysfunction/ V.V. Kalyuzhin. [et al.]// *Bulletin of Siberian medicine*. 2014;13(6):57–71. (in Russ.)
3. Callender, T., Woodward, M., Roth, G., Farzadfar, F., Lemarie, J.-C., Gicquel, S. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2014; 11, e1001699. DOI:10.1371/journal.pmed.1001699
4. Stone, G. W., Selker, H. P., Thiele, H., Patel, M. R., Udelson, J. E., Ohman, E. M. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: patient-level analysis from 10 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67, 1674–1683. DOI:10.3410/f.726277466.793517144
5. Ibáñez, B., Heusch, G., Ovize, M., & Van de Werf, F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65, 1454–1471. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.032
6. Kloner, R. A., Hale, S. L., Dai, W., & Shi, J. Cardioprotection: where to from here? *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017; 31, 53–61. DOI: 10.1007/s10557-016-6691-0
7. Cohen, M. V., & Downey, J. M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172, 1913–1932. DOI: 10.1111/bph.12903
8. Esposito, M. L., Zhang, Y., Qiao, X., Reyelt, L., Paruchuri, V., Schnitzler, G. R. Left ventricular unloading before reperfusion promotes functional recovery after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72, 501–514. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.034
9. Menees, D. S., Peterson, E. D., Wang, Y., Curtis, J. P., Messenger, J. C., Rumsfeld, J. S., & Gurm, H. S. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369, 901–909. DOI:10.1056/nejmoa1208200
10. Naidu, S. S. Novel percutaneous cardiac assist devices: the science of and indications for hemodynamic support. *Circulation*. 2011; 123, 533–543. DOI:10.1161/circulationaha.110.945055
11. Kotani, Y., Chetan, D., Rodrigues, W., Sivarajan, V. B., Gruenwald, C., Guerguerian, A.-M. Left atrial decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical out-comes. *Artificial Organs*. 2013; 37, 29–36. DOI:10.1111/j.1525-1594.2012.01534.x
12. Patel, S.M., Lipinski, J., Al-Kindi, S.G., Patel, T., Saric, P., Li, J. Simultaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and percutaneous left ventricular decompression therapy with Impella is associated with improved outcomes in refractory cardiogenic shock. *ASAIO J*. 2018; 33, 302–307.
13. Kapur, N.K., Paruchuri, V., Pham, D. T., Reyelt, L., Murphy, B., Beale, C. Hemodynamic effects of left atrial or left ventricular cannulation for acute circulatory sup-port in a bovine model of left heart injury. *ASAIO Journal*. 2015; 61, 301–306. DOI: 10.1097/mat.0000000000000195
14. Hira, R.S., Thamwiwat, A., Kar, B. Tandem Heart placement for cardiogenic shock in acute severe mitral regurgitation and right ventricular failure. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014; 83, 319–322. DOI: 10.1002/ccd.25107
15. Burkhoff, D., & Dickstein, M.L. HARVI-Student: introduction to cardiac mechanics and hemodynamics. 2015; Version 1.0.2 Ed., <https://itunes.apple.com/us/app/harvistudent/id925278806?mt=8>.
16. O’Gara, P. T., Kushner, F. G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 127, e362–e425.
17. Kanter, J., & DeBlieux, P. Pressors and inotropes. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014; 32, 823–834. DOI:10.1016/j.emc.2014.07.006
18. Sun, X., Li, J., Zhao, W., Lu, S., Guo, C., Lai, H., & Wang, C. Early assistance with left ventricular assist device limits left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in a swine model. *Artificial Organs*. 2016; 40, 243–251.
19. Wei, X., Li, T., Hagen, B., Zhang, P., Sanchez, P. G., Williams, K. Short-term mechanical unloading with left ventricular assist devices after acute myocardial infarction conserves calcium cycling and improves heart function. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2013; 6, 406–415. DOI:10.1016/j.jcin.2012.12.122
20. Sunagawa, G., Saku, K., Arimura, T., Nishikawa, T., Mannoji, H., Kamada, K. Mechano-chronotropic unloading during the acute phase of myocardial infarction markedly reduces infarct size via the suppression of myocardial oxygen consumption. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018; 3,455-459

21. Bulluck, H., Yellon, D. M., & Hausenloy, D. J. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart*. 2016; 102, 341–348. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307855
22. Kapur, N. K., Qiao, X., Paruchuri, V., Morine, K. J., Syed, W., Dow, S. Mechanical pre-conditioning with acute circulatory support before reperfusion limits infarct size in acute myocardial infarction. *JACC. Heart Failure*. 2015; 3, 873–882. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.06.010
23. Andrienko, T., Pasdois, P., Rossbach, A., Halestrap, A. P. Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning. *PLoS One*. 2016; 11, e0167300.
24. Watanabe, S., Fish, K., Kovacic, J. C., Bikou, O., Leonardson, L., Nomoto, K. Left ventricular unloading using an Impella CP improves coronary flow and infarct zone perfusion in ischemic heart failure. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7. DOI:10.1161/jaha.117.004250
25. Saku, K., Kakino, T., Arimura, T., Sunagawa, G., Nishikawa, T., Sakamoto, T. Left ventricular mechanical unloading by total support of Impella in myocardial infarction reduces infarct size, preserves left ventricular function, and prevents subsequent heart failure in dogs. *Circulation. Heart Failure*. 2018; 11, e004397.
26. Koçyiğit A., Gülmen Ş., Kurtoglu T., Doğuç D.K., Meteoglu I., Okutan H. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018; 26 (2). pp. 207-213. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484
27. Clerfond, G., Bière, L., Mateus, V., Grall, S., Willoteaux, S., Prunier, F., & Furber, A. End-systolic wall stress predicts post-discharge heart failure after acute myocardial infarction. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015; 108, 310–320.
28. Verma, S., Burkhoff, D., & O'Neill, W. W. Avoiding hemodynamic collapse during high-risk percutaneous coronary intervention: advanced hemodynamics of impella support. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016; 43, 45-50. DOI: 10.1002/ccd.26795
29. Mathuria, N., Wu, G., Rojas-Delgado, F., Shurrah, M., Razavi, M., Civitello, A. Outcomes of pre-emptive and rescue use of percutaneous left ventricular assist device in patients with structural heart disease undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018; 48, 27–34.
30. Abuissa, H., Roshan, J., Asirvatham, S. J. Use of the Impella microaxial blood pump for ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010; 21, 458–461. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01673.x
31. Derwall, M., Brücken, A., Bleilevens, C., Ebeling, A., Föhr, P., Rossaint, R. Doubling survival and improving clinical outcomes using a left ventricular assist device instead of chest compressions for resuscitation after prolonged cardiac arrest: a large animal study. *Critical Care*. 2018; 19, 123. DOI:10.1186/s13054-015-0864-2
32. Ishikawa, K., Watanabe, S., Lee, P., Akar, F. G., Lee, A., Bikou, O., Fish, K., Kho, C., & Hajjar, R. J. Acute left ventricular unloading reduces atrial stretch and inhibits atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72, 738–750.
33. Kloner, R. A., King, K. S., & Harrington, M. G. No-reflow phenomenon in heart and brain. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2018; 45,451-459.
34. Kloner, R. A., Dai, W., & Hale, S. L. No-reflow phenomenon. A new target for therapy of acute myocardial infarction independent of myocardial infarct size. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2018; 23, 273–276. DOI: 10.1177/1074248418764467
35. Rummelink, M., Sjaauw, K. D., Henriques, J. P. S., de Winter, R. J., Vis, M. M., Koch, K. T. Effects of mechanical left ventricular unloading by Impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010; 75, 187–194.
36. Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Apoptotic, Inflammatory and Oxidative Stress Role of Galectin-3. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018; pp. 1123-1139. DOI: 10.1159/000494539
37. Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeita E., López J.A., Bagwan N. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. *Scientific Reports*, 2017; 7 (1). № 12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
38. Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 2017; 48 (5). pp. 716-720
39. Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. *Journal of Functional Foods*, 2017; 33. pp. 278-285. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
40. Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *RSC Advances*, 2017; 7 (55). pp. 34473-34481. DOI: 10.1039/c7ra00743d
41. Boisguérin, P., Covinhas, A., Gallot, L., Barrère, C., Vincent, A., Busson, M., Barrère-Lemaire, S. A novel therapeutic peptide targeting myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2019; doi:10.1093/cvr/cvz145
42. Khan, K., Makhoul, G., Yu, B., Schwertani, A., & Cecere, R. The cytoprotective impact of yes-associated protein 1 after ischemia-reperfusion injury in AC16 human cardiomyocytes. *Experimental Biology and Medicine*, 2019; 153537021985124. doi:10.1177/1535370219851243
43. Wang, J.-L., Li, Y.-Z., Tao, T.-Q., Wang, X.-R., Wang, Y., Song, D.-D., & Liu, X.-H. Postconditioning with Calreticulin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Improves Autophagic Flux. *SHOCK*, 2019;1. doi:10.1097/shk.0000000000001387
44. Merz, S. F., Korste, S., Bornemann, L., Michel, L., Stock, P., Squire, A., Totzeck, M. Contemporaneous 3D characterization of acute and chronic myocardial I/R injury and response. *Nature Communications*, 2019; 10(1). doi:10.1038/s41467-019-10338-2
45. Zhang S.-B., Liu T.-J., Pu G.-H., Li B.-Y., Gao X.-Z., Han X.-L. Suppression of Long Non-Coding RNA LINC00652 Restores Sevoflurane-Induced Cardioprotection Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Targeting GLP-1R Through the cAMP/PKA Pathway in Mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49. 2018; pp. 1476-1491. DOI:10.1159/000493450
46. Yang, M., Linn, B. S., Zhang, Y., & Ren, J. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2019; doi:10.1016/j.bbdis.2019.05.007
47. Roolvink, V., Ibanez, B. Early administration of intravenous beta blockers in patients with ST-elevation myocardial infarction before primary PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 54, 45-51.
48. Jeddi S., Ghasemi A., Asgari A., Nezami-Asl A. Role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia-reperfusion injury in sleep-deprived rats. *Sleep and Breathing*, 22 (2). 2018; pp. 353-359. DOI:10.1007/s11325-017-1573
49. Arimura, T., Saku, K., Kakino, T., Nishikawa, T., Tohyama, T., Sakamoto, T. Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and pre-vents subsequent heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2017; 227, 704–710. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.10.074
50. Kapur, N. K., Alkhouli, M., DeMartini, T., Faraz, H., George, Z., Goodwin, M., Hernandez-Montfort, J. A., Iyer, V., Josephy, N., Sanjog, K., Kaki, A., Karas, R. H., Kimmelstiel, C. Unloading the left ventricle before reperfusion in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study using the Impella CP (In Press). *Circulation*. 2018; 6, 43-49. DOI:10.1161/circulationaha.118.038269
51. Suga, H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *The American Journal of Physiology*, 1979, 236, H498-H505.