

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.127-005.8-008.318:611-018.74

## **Влияние отдаленного ишемического прекондиционирования на функцию эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

*Е.Ю. Васильева, Н.Б. Рязанкина, В.Н. Манчуров, Т.Н. Хмара,  
Д.В. Скрыпник, Р.Ю. Резцов, А.В. Шпектор*

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения РФ, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

Васильева Елена Юрьевна, доктор мед. наук, профессор кафедры кардиологии;  
e-mail: vasilievahelena@gmail.com;

Рязанкина Надежда Борисовна, аспирант кафедры кардиологии;

Манчуров Владимир Николаевич, аспирант кафедры кардиологии;

Хмара Татьяна Николаевна, аспирант кафедры кардиологии;

Скрыпник Дмитрий Владимирович, кандидат мед. наук, доцент кафедры кардиологии;

Резцов Роман Юрьевич, кандидат мед. наук, ассистент кафедры кардиологии;

Шпектор Александр Вадимович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии

**Цель.** Изучение влияния отдаленного ишемического preconditionирования (ОИП) на функцию эндотелия у пациентов с острым инфарктом с подъемом сегмента ST (ОИМпST).

**Материал и методы.** В исследование был включен 51 пациент с ОИМпST. Все пациенты были разделены на две группы. В группе 1 ( $n = 25$ ) проводилось ОИП перед первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) – 4 цикла по 5 мин инфляции и дефляции манжеты тонометра до 200 мм рт. ст. В группе 2 ( $n = 26$ ) выполнялось стандартное ЧКВ. У всех пациентов для определения функции эндотелия использован тест с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии – при поступлении, через 1–3 ч после ЧКВ и на 2-й и 7-й дни после ЧКВ.

**Результаты.** Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии в группе ОИП значительно повышались в 1-е сут после ЧКВ по сравнению с контрольной группой (8,01% против 2,27%,  $p = 0,04$ ). Данное отличие сохранялось между группами в течение недели (12,25% против 7,57%,  $p = 0,003$ ).

**Заключение.** Проведение ОИП у пациентов с ОИМпST перед ЧКВ значительно улучшает функцию эндотелия, и данный эффект сохраняется в течение недели. Авторы предполагают, что улучшение функции эндотелия может быть одним из механизмов, объясняющих эффект ОИП.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, функция эндотелия, чрескожное коронарное вмешательство.

## **Impact of remote ischemic preconditioning on endothelial function in patients with acute ST-elevation myocardial infarction**

*E. Yu. Vasilieva, N. B. Ryazankina, V. N. Manchurov, T. N. Khmara, D. V. Skrypnik,  
R. Yu. Reztsov, A. V. Shpektor*

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the RF,  
ul. Delegatskaya, 20, stroenie 1, Moscow, 127473, Russian Federation

Vasilieva Elena Yur'evna, MD, DM, Professor of Chair of Cardiology;

Ryazankina Nadezhda Borisovna, Postgraduate of Chair of Cardiology;

Manchurov Vladimir Nikolaevich, Postgraduate of Chair of Cardiology;

Khmara Tat'yana Nikolaevna, Postgraduate of Chair of Cardiology;

Skrypnik Dmitriy Vladimirovich, MD, PhD, Associate Professor of Chair of Cardiology;

Reztsov Roman Yur'evich, MD, PhD, Assistant of Chair of Cardiology;

Shpektor Aleksandr Vadimovich, MD, DM, Professor, Chief of Chair of Cardiology

**Objective.** The aim of study we report here was to assess the effect of remote ischemic preconditioning (RIPC) on endothelial function in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and primary percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** Fifty one patients with STEMI were enrolled. All participants were randomly divided into two groups. In Group 1 ( $n=25$ ), RIPC was performed prior to primary PCI (four cycles of 5-min inflation and 5-min deflation of a blood-pressure cuff to 200 mm Hg). In Group 2 ( $n=26$ ), standard PCI without preconditioning was performed. We assessed endothelial function using the flow-mediated dilation (FMD) test on baseline, then within 1–3 hours after PCI, and again on days 2 and 7 after PCI.

**Results.** The brachial artery FMD results were significantly higher on the first day after primary PCI in the preconditioning group (Group 1) than in the control group (Group 2) (8.01% vs. 2.27%,  $p=0.04$ ), and this difference remained on the seventh day (12.25% vs. 7.57%,  $p=0.003$ ).

**Conclusion.** We demonstrated that remote ischemic preconditioning prior to primary PCI significantly improves endothelial function in patients with STEMI and this effect remains constant at least for a week. We suppose that the improvement of endothelial function may be one of the possible mechanisms of the effect of RIPC.

**Key words:** myocardial infarction, endothelial function, percutaneous coronary intervention.

## Введение

Нарушение функции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда ассоциируется с повторными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, ремоделированием левого желудочка и служит одной из причин развития такого осложнения, как феномен no-reflow [1, 2]. Реваскуляризация миокарда, в частности проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), является основным методом лечения пациентов с острым инфарктом миокарда [3, 4]. В наших предыдущих исследованиях мы показали, что нарушение функции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*) коррелирует с кровотоком инфарктсвязанной артерии и является предиктором эффективности тромболитической терапии [5].

В настоящее время известно, что само проведение ЧКВ может ухудшать функцию эндотелия [6].

Результаты недавних исследований продемонстрировали, что проведение кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии руки – отдаленное ишемическое преко́ндиционирование (ОИП) – уменьшает ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда и размер инфаркта миокарда у пациентов с ОИМп*ST* и первичным ЧКВ, а также улучшает отдаленный прогноз у данной группы пациентов [7–11]. Целью настоящего исследования являлось изуче-

ние влияния ОИП на функцию эндотелия у пациентов с ОИМп*ST*, которым проводится первичное ЧКВ.

## Материал и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом МГМСУ им А.И. Евдокимова. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проспективное одноцентровое исследование проведено на базе Центра атеротромбоза ГКБ № 23. В исследование был включен 51 пациент с ОИМп*ST*, они поступили в кардиореанимационное отделение Центра в первые двое суток от начала заболевания (медиана – 2 ч 33 мин). Диагноз острого инфаркта миокарда ставился на основании критериев, изложенных в международных рекомендациях. Пациенты были рандомизированы на две группы. В 1-й группе ( $n=25$ ) отдаленное ишемическое преко́ндиционирование (4 последовательных цикла инфляции и дефляции манжеты тонометра, раздуваемой до 200 мм рт. ст.; каждый цикл длился 5 мин) предшествовало проведению первичного ЧКВ. Осуществлялось ОИП непосредственно при поступлении пациента в стационар и не увеличивало временной период «дверь-проводник». Во 2-й группе ( $n=26$ ) выполнялось стандартное ЧКВ, без ОИП. Все пациенты получали стандартную терапию, согласно современным международным рекомендациям по лечению пациентов с ОИМп*ST*.

Оценка функции эндотелия проводилась с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, согласно существующим рекомендациям, опубликованным D. Thijssen et al. в 2011 г. [12]. Тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии выполнялся на ультразвуковом аппарате Sonosite M-Turbo (Fujifilm, Japan). Функция эндотелия определялась сразу при поступлении пациента, затем через 1–3 ч после ЧКВ, а также на 2-й и 7-й день после ЧКВ. Кроме того, в 1-е и 7-е сут после ЧКВ пациентам проводилось эхокардиографическое исследование, при котором оценивались фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический объем (КДО ЛЖ) и конечный диастолический размер (КДР ЛЖ) левого желудочка. Эхокардиографическое исследование выполнялось с помощью ультразвуковой системы экспертного класса (Aplio Artida, Toshiba Medical Systems, Japan). Ангиокардиография и последующее первичное ЧКВ осуществлялись по стандартной методике [13]. Антеградный кровоток по инфарктсвязанной артерии оценивался по шкале TIMI. Скорость кровотока по инфарктсвязанной артерии оценивалась по методу Corrected TIMI Frame Count (CTFC), согласно протоколу, описанному С.М. Gibson et al. [14, 15]. Оценка кровотока проводилась при начальной коронароангиографии и после завершения ЧКВ.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы «Статистика 8.0», использовались непараметрические тесты. Мы применяли U-тест Манна–Уитни и точный тест Фишера для сравнения двух групп. Статистически значимой величиной считали  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

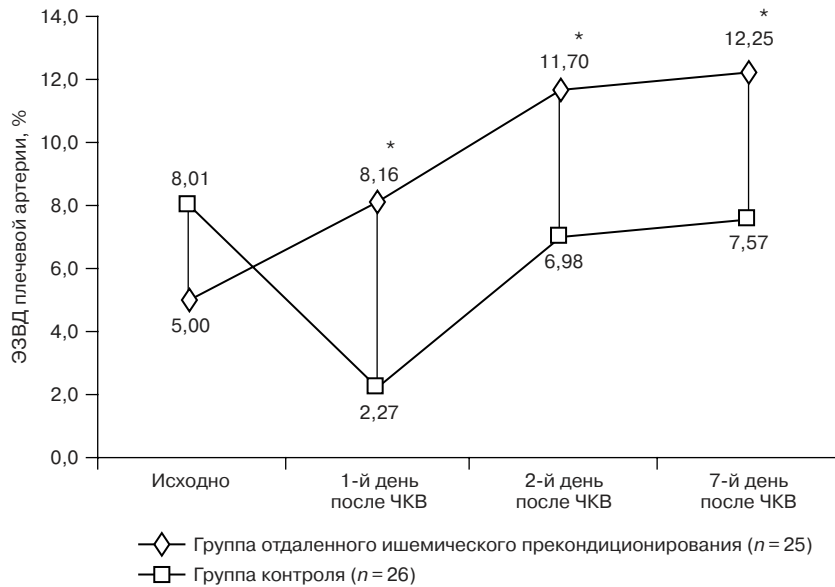
Исходные данные пациентов двух групп достоверно не различались (см. таблицу).

Достоверных различий между группами в результатах теста ЭЗВД плечевой артерии при поступлении не наблюдалось. В 1-е сут после ЧКВ в группе отдаленного ишемического прекондиционирования результаты теста ЭЗВД плечевой артерии значительно повышались по сравнению с группой контроля, и различия эти сохранялись в течение недели после ЧКВ (см. рисунок).

Ангиографические данные и характеристики кровотока по инфарктсвязанной артерии после ЧКВ достоверно не различались. Эхокардиографические параметры (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и КДР ЛЖ) не отличались между группами исходно и на 7-е сут после ЧКВ. Однако в группе ОИП в 1-е сут после ЧКВ выявлено меньшее количество аневризм левого желудочка, чем в группе контроля (38% vs. 58%;  $p=0,22$ ), данная тенденция сохранялась к 7-м сут после ЧКВ (25% vs. 43% соответственно;  $p=0,39$ ).

**Сравнительная характеристика пациентов**

Показатель	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 26)	p
Возраст, лет	63	59	0,87
Число мужчин	13 (52,0%)	16 (62,0%)	0,82
Артериальная гипертензия	22 (88,0%)	21 (81,0%)	1,00
Курение	14 (56,0%)	10 (39,0%)	0,47
Сахарный диабет	3 (12,0%)	7 (27,0%)	0,32
Гиперлипидемия	10 (40,0%)	14 (54,0%)	0,62
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 (4,0%)	3 (12,0%)	0,61
Стенокардия напряжения	10 (40,0%)	9 (35,0%)	1,00
ЧКВ в анамнезе	1 (4,0%)	1 (4,0%)	1,00
Мерцательная аритмия	0 (0%)	0 (0%)	NS
Почечная недостаточность	0 (0%)	0 (0%)	NS



Динамика результатов теста ЭЗВД плечевой артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда  
\*  $p < 0,05$ .

### Обсуждение

В данном исследовании мы впервые показали, что проведение ОИП у пациентов с ОИМпST перед первичным ЧКВ значительно улучшает функцию эндотелия по сравнению с группой, где проводилось стандартное ЧКВ, без предшествующего ОИП. В предыдущих исследованиях была продемонстрирована способность ОИП уменьшать ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда. Одним из главных патогенетических факторов в развитии ишемической-реперфузионной травмы является оксидативный стресс, который играет главную роль в развитии эндотелиальной дисфункции [16]. Q.M. Chen et al. показали, что проведение ОИП ассоциируется с быстрым повышением уровня белка Nrf2 в тканях, который контролирует транскрипцию кластера антиоксидантных генов [17]. В других исследованиях было показано, что накопление ядерного фактора транскрипции Nrf2 в эндотелиальных клетках может быть связано с активацией супероксиддисмутазы-2 и, как следствие, со снижением концентрации активных форм кислорода. Два вышеуказанных механизма, результатом действия которых является уменьшение оксидативного стресса,

могут лежать в основе влияния ОИП на функцию эндотелия [18, 19]. Для выявления взаимосвязи между повышением уровня Nrf2 и защитным влиянием ОИП на функцию эндотелия необходимы дальнейшие исследования.

### Литература/References

1. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "Vulnerable" patient. *Circulation*. 2004; 110: 1926–32.
2. Bissinger A., Grycewicz T., Grabowicz W., Lubiński A. Endothelial function and left ventricular remodeling in diabetic and non-diabetic patients after acute coronary syndrome. *Med. Sci. Monit*. 2011; 17 (2): CR73–7.
3. Hamm C.V., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. et al. The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2011; 32: 2999–3054.
4. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A. et al. The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2569–619.

5. Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D., Shpektor A. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Acute Cardiac Care*. 2009; 11: 155–9.
6. Han B., Ghanim D., Peleg A., Uretzky G., Hasin Y. Loss of systemic endothelial function post-PCI. *Acute Cardiac Care*. 2008; 10: 79–87.
7. Brevoord D., Kranke P., Kuijpers M., Weber N., Hollmann M., Preckel B. Remote ischemic conditioning to protect against ischemia-reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e42179.
8. Yetgin T., Manintveld O.C., Boersma E., Kappelein A.P., van Geuns R.J., Zijlstra F. et al. Remote ischemic conditioning in percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *Circ J*. 2012; 76 (10): 2392–404.
9. Luo S.J., Zhou Y.J., Shi D.M., Ge H.L., Wang J.L., Liu R.F. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing coronary stent implantation. *Can. J. Cardiol*. 2013; 29 (9): 1084–9.
10. Bøtker H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R., Botcher M., Kaltoft A.K., Tercelsen C.J. 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 randomized trial. *Lancet*. 2010; 375 (9716): 727–34.
11. Sloth A.D., Schmidt M.R., Munk K., Kharbanda R., Redington A.N., Schmidt M. et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J*. 2014; 35 (3): 168–75.
12. Thijssen D.H.J., Black M.A., Pyke K.E., Padilla J., Atkinson G., Harris R.A. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2011; 300: H2–H12.
13. Eeckhout E., Serruys P.W., Wijns W., Vahanian A., Van Sambeek M., De Palma R. Percutaneous interventional cardiovascular medicine. The PCR-EAPCI Textbook. Toulouse: PCR Publishing. 2012; 1: 431–78.
14. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *NEJM*. 1985; 312 (Suppl.): 932–6.
15. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L., Dodge J.T., Alexander B., Marble S.J. et al. TIMI Frame Count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93: 879–88.
16. Ji L., Fu F., Zhang L., Wenchong L., Xiaoqing C., Lei Z. et al. Insulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via reducing oxidative/nitrative stress. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2010; 298: E871–80.
17. Zhang J., Dinh T.N., Kappeler K., Tsapralis G., Chen Q.M. La autoantigen mediates oxidant induced de novo Nrf2 protein translation. *Mol. Cell. Proteomics*. 2012; 11 (6). Available at: <http://www.mcponline.org/content/11/6/M111.015032.long>
18. Higashi Y., Maruhashi T., Noma K., Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc. Med*. 2013 Dec 4. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173813001643>
19. Cattaneo M.G., Cappellini E., Ragni M., Tacchini L., Scaccabarozzi D., Nisoli E. et al. Chronic nitric oxide deprivation induces an adaptive antioxidant status in human endothelial cells. *Cell. Signal*. 2013; 25 (11): 2290–7.

Поступила 06.10.2014