

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1466>

БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 36 МЕСЯЦЕВ

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

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220036, Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б
e-mail: ykoraneva@gmail.com

УДК 616.127-005.8-036.11-036.8-085)

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение, дистантное ишемическое кондиционирование, бессобытийная выживаемость.**для цитирования.** Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда с применением комбинированного дистантного ишемического кондиционирования в течение 36 месяцев. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1466–1472.**Введение.** Реперфузионное повреждение наступает после реканализации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и оказывает существенный вклад в развитие хронической сердечной недостаточности. Данная статья описывает результаты изучения эффективности одной из перспективных стратегий кардиопротекции, направленной на ограничение реперфузионного повреждения.**Материалы и методы.** Настоящее исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Пациенты с диагнозом острый ИМ с подъёмом ST (ИМnST) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) были распределены в контрольную группу (КГ, n = 44), где выполнялось стандартное первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), или основную группу (ОГ, n = 43), где на фоне пЧКВ проводилось **дистантное ишемическое перекондиционирование в комбинации с посткондиционированием** (ДИПерПостК). Бессобытийной выживаемости ДИПерПостК оценивали с использованием кривых Каплан-Мейера.**Результаты.** Сравнительный анализ частоты наступления комбинированной конечной точки (повторные экстренные госпитализации по поводу основного заболевания, повторный ИМ и смерть от кардиальных причин) к 36 месяцамнаблюдения показал, что доля пациентов, достигших конечной точки, была значительно больше в КГ: 45,5% по сравнению с 20,9% в ОГ ($p = 0,015$). В соответствии с результатами лог-рангового теста имеются статистически значимые различия бессобытийной выживаемости анализируемых групп ($LR = 1,99$, $p = 0,047$). Кривые Каплана-Мейера ОГ и КГ в течение первых 12 месяцев после ОИМ визуально не различались по высоте и углу наклона, что свидетельствовало об отсутствии межгрупповых отличий кумулятивных функций бессобытийной выживаемости в указанный период наблюдения. После 12 месяцев отмечено расхождение кривых Каплана-Мейера в связи с тем, что выживаемость продолжала интенсивно снижаться лишь в КГ. Согласно функции дожития, у 25% пациентов КГ неблагоприятные события наступали в течение первых 13 месяцев после ОИМ. С учетом цензурированных наблюдений кумулятивная доля пациентов без больших клинических событий через 36 месяцев после ОИМ в ОГ составила 74% против 38% в КГ.**Заключение.** Метод ДИПерПостК в сочетании с пЧКВ оказывает благоприятное влияние на выживаемость пациентов в течение 36 месяцев в сравнении с изолированным пЧКВ у пациентов с ИМnST. Наибольшее число неблагоприятных событий приходилось на период с 12 по 36 месяцы наблюдения в КГ.

EVENT-FREE SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DURING 36 MONTHS AFTER PPCI IN COMBINATION WITH COMBINED PROTOCOL OF DISTANT ISCHEMIC CONDITIONING AS A METHOD OF CARDIO PROTECTION

Y. Koraneva, A. Mrochek, V. Stelmashok, T. Denisevich

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

Key words: Keywords myocardial infarction, remote ischemic conditioning, ischemia-reperfusion injury, event-free survival.**FOR REFERENCES.** Y. Koraneva, A. Mrochek, V. Stelmashok, T. Denisevich. Event-free survival of patients with acute myocardial infarction during 36 months after PPCI in combination with combined protocol of distant ischemic conditioning as a method of cardio protection. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1466–1472.

Background. Reperfusion injury occurs after revascularization of the coronary artery in patients with myocardial infarction (MI) significantly contributing to the development of chronic heart failure. This article describes the results of studying the effectiveness of one of the promising cardioprotection strategies aimed at limiting reperfusion injury.

Materials and methods. Patients with acute anterior MI with ST elevation (STEMI) ($n = 87$) were included in an open-label prospective randomized controlled trial. Intervention group (IG) patients underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI) and remote ischemic preconditioning in combination with delayed postconditioning (RIPerPostC) ($n = 43$). Control group patients (CG) underwent only standard PPCI ($n = 44$). Event-free survival was estimated by Kaplan-Meier curves.

Results. A comparative analysis of the frequency of the composite endpoint (re-hospitalizations for the underlying disease, repeated MI and death from cardiac causes) by the 36th month of follow-up had shown that the proportion of patients who reached the endpoint was significantly higher in the CG: 45.5%

vs 20.9% in the IG ($p = 0.015$). According to the results of the log-rank test, there are statistically significant differences in the event-free survival of the analyzed groups ($LR = 1.99$, $p = 0.047$). The Kaplan-Meier curves of the CG and IG during the first 12 months after AMI did not differ visually in height and slope, which indicated the absence of intergroup differences in the cumulative functions of event-free survival during the indicated observation period. After 12 months, there was a discrepancy between the Kaplan-Meier curves due to the fact that the survival rate continued to decrease rapidly only in the CG. According to the survival function, in 25% of CG patients, adverse events occurred within the first 13 months after AMI. Taking into account censored observations, the cumulative proportion of patients without major clinical events 36 months after AMI in the IG was 74% versus 38% in the CG.

Conclusion. In patients with STEMI the DIPerPostC method in combination with PPCI has a positive effect on patient survival over 36 months in comparison with isolated PPCI. The highest number of adverse events occurred during the period from 12 to 36 months of observation in the CG.

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Своевременная реперфузия миокарда считается наиболее эффективным способом в борьбе с ишемическим поражением сердечной мышцы, однако восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии может спровоцировать развитие дальнейшей парадоксальной дисфункции кардиомиоцитов, известной как реперфузионное повреждение (РП) [1]. РП может проявляться аритмиями, «оглушением» и геморрагическим пропитыванием миокарда, микроваскулярной обструкцией, и, как следствие, увеличением зоны инфаркта. Все вышеописанные проявления РП могут стать причиной злокачественного течения сердечной недостаточности внезапной коронарной смерти [2]. Среди пациентов, перенесших ОИМ, подвергавшихся реперфузионной терапии, общемировой показатель сердечно-сосудистой смертности в течение первого года составляет 11% [3]. Своевременная постановка диагноза, применение оптимального способа ревакуляризации, адекватная медикаментозная терапия могут значительно ограничить ишемическое повреждение при ОИМ. Однако стратегии по созданию условий, ограничивающих вклад РП, пока не принято. В ряде экспериментальных исследований изучалась эффективность различных медикаментозных и физических воздействий на ограничение размера ИМ, подвергающегося ишемии и реперфузии. Изучалось влияние производных предсердного натрийуретического пептида, глюкагоноподобного пептида, циклоспорина, аденозина, бета-адреноблокаторов и ряда других лекарственных средств, а также различные вариации гипотермии. Однако, большинство из предложенных способов не доказали свою эффек-

тивность при долгосрочном анализе. Одним из наиболее перспективных направлений по защите миокарда можно считать **ишемическое кондиционирование** – собирательный термин, объединяющий феномены, суть которых заключается в активации эндогенных механизмов кардиопротекции в ответ на кратковременную ишемию самого миокарда или анатомически удалённого от сердца органа (**дистантное ишемическое кондиционирование (ДИК)**) [4]. ДИК – неинвазивный метод, который легко воспроизводим и может быть вызван до, во время коронарной окклюзии (**перкондиционирование**) и после реперфузии (**посткондиционирование**). ДИК не создает временной задержки для восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА). Некоторые одноцентровые исследования продемонстрировали уменьшение размера некроза (основного фактора, определяющего прогноз у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST), после выполнения процедуры дистантного ишемического перкондиционирования (ДИперК) или дистантного ишемического посткондиционирования (ДИпостК) на фоне первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ), по сравнению только со стандартным пЧКВ [5]. Однако по данным литературных источников результаты долгосрочного анализа выживаемости данной группы пациентов существенно ограничены. В дополнение, более значимые кардиопротективные эффекты следует ожидать при сочетанном применении различных видов ДИК, что может быть обусловлено суммированием реализуемых при их применении позитивных свойств, за счёт различных механизмов действия [6]. Также следует констатировать, что эффект комбинации различных видов ДИК у пациентов с ИМ ранее не изучался. В связи с этим обозначенная проблема нам представляется актуальной и нерешённой, что послужило

основанием для проведения дальнейших исследований в указанном направлении.

Цель исследования. Проанализировать бессобытийную выживаемость пациентов с ОИМ в течение 36 месяцев после пЧКВ в сочетании с комбинированным протоколом ДИК как метода кардиопротекции.

Материал и методы

Данное исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Пациенты, поступившие в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом ИМпСТ передней стенки левого желудочка (ЛЖ), после подписания информированного согласия (протокол заседания этического комитета, одобрявшего исследование № 7 от 19.12.2016) были случайным образом распределены в контрольную группу (КГ), где выполнялось стандартное пЧКВ, или основную группу (ОГ), где на фоне пЧКВ проводилась процедура ДИПерПостК (4 последовательных цикла пятиминутных компрессии/декомпрессии верхней конечности манжетой тонометра

до и через 90 минут после реперфузии). Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 18 лет; длительность болевого синдрома менее 90 минут либо более 6 часов; реваскуляризация или тромболитическая терапия в анамнезе; кардиогенный шок; сахарный диабет. Пациенты направлялись в ангиографический кабинет без задержек, минуя приёмное отделение. В ходе проведения коронарографии ранее включённые пациенты исключались из исследования, если выявлялась любая из нижеперечисленных особенностей: мультифокальное поражение; отсутствие острого окклюзирования в бассейне ИСА; ИСА являлась любая артерия, за исключением передней межжелудочковой ветви. Следует отметить, что пациенты обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим протоколам лечения ИМ (постановление МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г.). За период с 01.01.2017 по 01.01.2020 в исследование включено 87 пациентов. Ниже, в таблице 1, представлены их клинические характеристики, достоверно не различающиеся между изучаемыми группами на момент поступления.

Таблица 1.
Клинико-anamnesticheskie
характеристики
и лабораторные
показатели ОГ и КГ
при поступлении
в стационар

Table 1.
Baseline characteristics
of patients on admission
and during PCI

Признак Index	ОГ (n = 43) Intervention group (n = 43)	КГ (n = 44) Control group (n = 44)	P
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	36 (84,4)	39 (88,6)	> 0,05
Возраст (лет), M±σ Age (years) M±σ	55,7±9,0	54,5±7,0	> 0,05
ИМТ, кг/м², M±σ BMI, kg/m², M±σ	27,4±2,3	27,9±2,5	> 0,05
Текущие курильщики и ранее курившие лица, n (%) Previous and current smokers, n (%)	21 (48,8)	23 (52,7)	> 0,05
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	28 (65,1)	30 (75)	> 0,05
1. степени, n (%) Stage I, n (%)	18 (67,9)	16 (53,3)	
2. степени, n (%) Stage II, n (%)	8 (29,0)	12 (40,0)	
3. степени, n (%) Stage III, n (%)	2 (7,1)	2 (6,7)	
Killip I, n (%) Killip I, n (%)	42 (97,7)	39 (97,5)	> 0,05
Гликемия при поступлении, (ммоль/л) (Me (Q1; Q3)) Glycemia on admission, (mmol/l) (Me (Q1; Q3))	8,2 (7,1;9,5)	8,5 (6,7;9,4)	> 0,05
Время боль-баллон, (мин), (Me (Q1; Q3)) Time Pain to Balloon, (min), (Me (Q1; Q3))	200 (155;217)	174 (160;260)	> 0,05
Тромбаспирация, n (%) Thrombectomy, n (%)	20 (46,5)	18 (41,9)	> 0,05
Количество стентов, (Me (Q1; Q3)) Stents, (Me (Q1; Q3))	1,23 (1,00; 2,00)	1,28 (1,00; 2,00)	> 0,05
TIMI = 0 до реканализации, n (%) TIMI = 0 before revascularization, n (%)	32 (74,4)	32 (72,7)	> 0,05
TIMI = 3 после реканализации, n (%) TIMI = 3 after revascularization, n (%)	38 (88,4)	40 (90,9)	> 0,05

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica. Первый этап анализа количественных показателей включал расчет основных параметров описательной статистики и проверку гипотезы о соответствии распределения анализируемых данных нормальному закону (методом построения и визуальной оценки графиков на нормальной вероятностной бумаге).

Для подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента (при нормальном распределении величин) либо тест Манна-Уитни в случае несоответствия распределения изучаемых величин нормальному закону. Качественные признаки изучаемых данных объединялись в таблицы сопряженности (кросстабуляции) размером 2×2. Анализ полученных таблиц проводился с учетом рекомендаций Кокрена, в соответствии с чем для опровержения нулевой гипотезы либо рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, либо двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Нормально распределяющиеся количественные показатели представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), непараметрические количественные величины, а также порядковые величины – как медиана (Me (Q1; Q3), где Q1 – верхняя граница первого квартиля выборки, Q3 – верхняя граница третьего квартиля выборки). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также указаны доли в процентах (n (%)).

Сравнение выживаемости между группами проводилось логарифмическим ранговым критерием с построением кривых выживаемости Каплана–Мейера и с вычислением отношения рисков. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Количественные данные были представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Результаты

Через 36 месяцев после ОИМ проведен сравнительный анализ частоты наступления комбинированной конечной точки исследования, которая включала такие клинические события, как повторные экстренные госпитализации по поводу основного заболевания, повторный ИМ и смерть от кардиальных причин. К 36 месяцу наблюдения доля пациентов, достигших конечной точки, была значительно больше в КГ: 45,5% по сравнению с 20,9% в ОГ ($p = 0,015$) (рисунок 1).

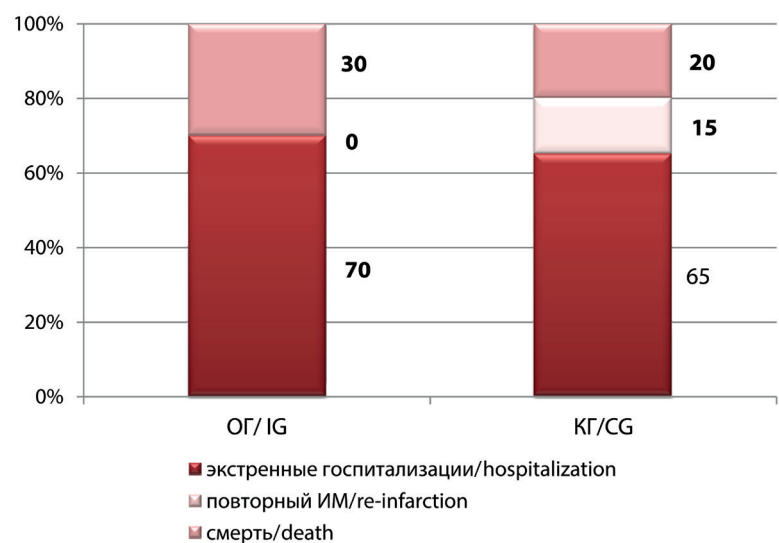


Рисунок 1. Частота наступления комбинированной точки исследования в течение 36 месяцев после ИМ у пациентов основной и контрольной групп

Figure 1. The frequency of occurrence of the combined point in a 36-month period after myocardial infarction in patients of the IG and CG

В первые 12 месяцев после ИМ группы исследования не различались по частоте наступления конечной точки (16,3% в ОГ и 18,2% в КГ, $p = 0,815$) (таблица 2). Однако в период наблюдения от 12 до 36 месяцев неблагоприятные клинические события в ОГ фиксировались гораздо реже, чем в КГ (4,6% и 27,3% соответственно, $p = 0,005$).

Таблица 2. Частота наступления событий в различные периоды после ИМ

Table 2. The frequency of occurrence of events in different periods after MI

Срок после ИМ Period after MI	Частота событий (n (%)) Frequency of event occurrence (n (%))		P
	ОГ IG	КГ CG	
Первые 12 месяцев First 12 months	7 (16,3)	8 (18,2)	0,815
От 12 до 36 месяцев 12-36 months	2 (4,6)	12 (27,3)	0,005

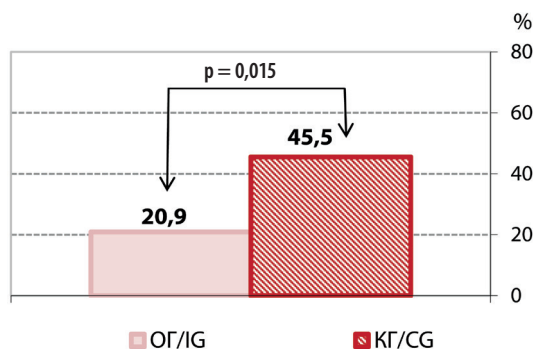
Таблица 3. Частота наступления событий в течение 36 месяцев после ИМ у пациентов основной и контрольной групп, n (%)

Table 3. The frequency of events in a 36-month period after myocardial infarction in patients of the IG and CG, n (%)

Событие Event	ОГ IG	КГ CG	p (по χ^2)	p (по LR)
Повторные госпитализации Re-hospitalization	6 (14,0)	13 (29,6)	0,082	0,086
Повторный ИМ Repeated MI	0	3 (6,8)	0,086	0,192
Смерть Death	3 (7,0)	4 (9,1)	0,732	0,250

Рисунок 2.
Структура неблагоприятных клинических событий в ОГ и КГ

Figure 2.
The structure of adverse clinical events in IG and CG



У пациентов КГ по сравнению с лицами в ОГ отмечена тенденция к более частой ($p = 0,082$) и более ранней ($p = 0,086$) повторной госпитализации по поводу основного заболевания (таблица 3). Повторные ИМ случались лишь у пациентов КГ, но межгрупповые различия по наступлению данного события лишь приближались к достоверности ($p = 0,086$). По доле пациентов, умерших от кардиальных причин, ($p = 0,732$) и сроку летального исхода ($p = 0,250$) анализируемые группы не различались.

В структуре клинических исходов в обеих группах преобладали экстренные госпитализации по причине декомпенсации ХСН (70% в ОГ и 65% в КГ, $p = 0,794$) (рисунок 2). Из всех событий летальные исходы в ОГ составили 30%, в КГ – 20% ($p = 0,559$). В КГ на долю повторных ИМ в структуре комбинированной конечной точки приходилось 15%.

На рисунке 3 представлены кривые, отражающие кумулятивную долю пациентов

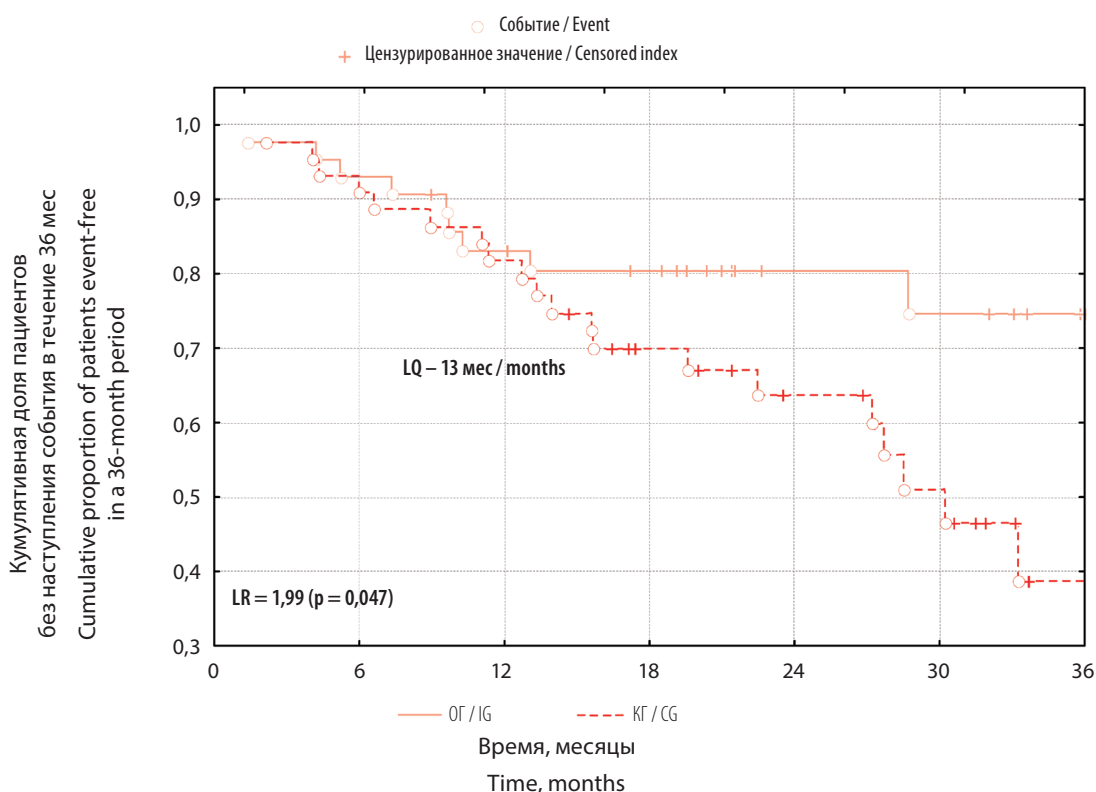
ОГ и КГ, доживших до 36 месяца наблюдения после ИМ без наступления неблагоприятных событий. Горизонтальная ось показывает время до наступления события, вертикальная – вероятность бессобытийной выживаемости. В соответствии с результатами лог-рангового теста имеются статистически значимые различия бессобытийной выживаемости анализируемых групп ($LR = 1,99$, $p = 0,047$). Кривые Каплана-Мейера ОГ и КГ в течение первых 12 месяцев после ОИМ визуально не различались по высоте и углу наклона, что свидетельствовало об отсутствии межгрупповых отличий кумулятивных функций бессобытийной выживаемости в указанный период наблюдения. После 12 месяцев отмечено расхождение кривых Каплана-Мейера в связи с тем, что выживаемость продолжала интенсивно снижаться лишь в КГ. Согласно функции дожития, у 25% пациентов КГ неблагоприятные события наступали в течение первых 13 месяцев после ОИМ. С учетом цензурированных наблюдений кумулятивная доля пациентов без больших клинических событий через 36 месяцев после ОИМ в ОГ составила 74% против 38% в КГ (рисунок 3).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования являются анализом эффективности уникальной комбинации видов ишемического кондиционирования как метода кардиопротекции. В некоторых ранее проведенных исследованиях, также оценивавших выживаемость

Рисунок 3.
Кумулятивные функции наступления событий (комбинированной конечной точки) в течение 36 месяцев после ИМ

Figure 3.
Cumulative functions of the occurrence of events (combined endpoint) within 36 months after myocardial infarction



пациентов, которым применялись альтернативные методы защиты миокарда, были получены различные, в том числе противоречивые, результаты.

Так, в работах, изучавших кардиопротективный эффект аденозина (AMISTAD II), циклоспорина А (CIRCUS) или никорандила (J-WIND-KATP) не было показано достоверного влияния от введения препаратов на конечные точки (смерть от всех причин, развитие ХСН, ремоделирование миокарда левого желудочка) через год после перенесённого ИМ ($p = 0,16$) [7], ($p = 0,23$) [8], $p = 0,09$ [11 9] соответственно), что подвергает сомнению перспективность использования данных подходов в реальной клинической практике.

Ранее предполагалось, что возможный эффект другого механического способа воздействия с целью ограничения РП, как гипотермия, может иметь соотносимый с ДИК потенциал. Однако, следует отметить, что в литературе имеются неоднозначные сообщения по поводу исследований, изучавших данный метод у пациентов с ИМ. С одной стороны, по результатам исследований COOL-MI ($n = 357$) и RAPID-MI-ICE ($n = 20$) среди пациентов, которым осуществлялось внутривенное введение охлажденного физиологического раствора, развитие раннего противоишемического эффекта было нестойким и не привело к улучшению выживаемости пациентов с ОИМ ($p = 0,14$, $p = 0,42$ соответственно). [12 10] С другой стороны, в научном проекте CHILL-MI ($n = 120$) достоверное снижение температуры способствовало снижению госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в течение 45 суток наблюдения ($p = 0,047$), а также выявления новых случаев ХСН во время госпитализации ($p = 0,009$). [13 11]. Наконец, в исследовании VELOCITY ($n = 54$) с применением автоматизированной перитонеальной лаважной системы гипотермия не только не снижала размер инфаркта, а также ассоциировалась с повышением уровня нежелательных событий, таких как смерть от всех причин, повторная реваскуляризация, кровотечения, жизнеугрожающие аритмии, почечная недостаточность $p = 0,01$ [14 12]. Таким образом, не только технические трудности в достижении целевых цифр снижения температуры тела, но и противоречивые результаты научных работ ограничивают распространение применения данного метода.

При сопоставлении результатов работ, изучавших бессобытийную выживаемость у пациентов, перенесших ИМ, которым применялись различные виды ДИК, обращает на себя внимание исследование Liin пр. ($n = 119$): как при оценке кумулятивной точки, так и отдельно смертности от всех причин не было выявлено межгрупповых различий в течение 12 месяцев от развития ОИМ после применения ДИперК на догоспитальном этапе (13.3% против 5.1%, $p = 0.116$, 6.7% против 1.7%,

$p = 0.176$, соответственно) [15 13]. Данные подтверждаются и результатами крупного проекта CONDI-2/ ERIC-PPCI ($n = 5115$), в котором также анализировалась годичная выживаемость пациентов, которым выполнялся протокол изолированного ДИперК в сочетании с пЧКВ. Так, не было выявлено различий по смертности от всех причин ($p = 0,38$), смерти, вызванной сердечно-сосудистыми заболеваниями ($p = 0,29$), повторных госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН ($p = 1,00$), и повторных ИМ ($p = 0,61$) [16 14]. Таким образом, именно комбинация различных видов кондиционирования обеспечивает наиболее благоприятный прогноз для пациентов с ИМ.

Важно подчеркнуть, что в предложенном нами исследовании расхождение кривых Каплана-Майера отмечается после 12 месяцев после развития ИМ и сохраняются до конца наблюдения. Исходя из анализа мировой литературы лишь на проекте CONDI ($n = 333$) выполнялось длительное изучение бессобытийной выживаемости у пациентов, перенесших ИМ, к которым применялись различные виды ДИК. Sloth и пр. применяли к пациентам с ОИМ протокол ДИперК на этапе оказания скорой медицинской помощи. При оценке композитной конечной точки (смертность от всех причин, инфаркт миокарда, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности и ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака) через 3,8 лет было выявлено, что неблагоприятные события наступили у 25,6% КГ и лишь 13,5% из ОГ ($p = 0,018$), что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании [17 15].

Заключение

Изучение бессобытийной выживаемости пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, которым наряду с пЧКВ и стандартной медикаментозной терапией применялся комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования, показало, что предложенный метод кардиопротекции наиболее значимо положительно повлиял на развитие неблагоприятных событий в течение 36 месяцев у данной группы лиц. Наибольшее количество неблагоприятных событий (преимущественно, повторных госпитализаций по поводу основного заболевания) наблюдалось в КГ на втором и третьем годах наблюдения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование было выполнено за счёт бюджетного финансирования.

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Республиканского научно-практического центра "Кардиология" (протокол № 7 от 19.12.2016).

REFERENCES

1. Heusch G. Postconditioning: old wine in a new bottle? *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 44, no. 5, pp. 1111-1112. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.013.
2. Schlter K.D., Jakob G., Ruiz-Meana G.J. M. Protection of reoxygenated cardiomyocytes against osmotic fragility by nitric oxide donors. *Am J Physiol*, 1996, vol. 271(2 Pt 2), pp. H428-34. doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.2.H428.
3. Inserte J., Hernando V., Garcia-Dorado D. Contribution of calpains to myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2012, vol. 96 no. 1, pp. 23-31. doi: 10.1093/cvr/cvs232.
4. Yellon D.M., Ackbarkhan A.K., Balgobin V., Bulluck H., Deelchand A., Dhuny M.R., Domah N., Gaoneadry D., Jagessur R.K., Joonas N., Kowlessur S., Lutchoo J., Nicholas J.M., Pauvaday K., Shamloll O., Walker J.M., Hausenloy D.J. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size in STEMI patients treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 65, no. 25, pp. 2764-2765. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.082.
5. Kleinbongard P., Baars T., Möhlenkamp S., Kahlert P., Erbel R., Heusch G. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *Am J Heart Circ Physiol*, 2013, vol. 305, no. 8, pp. H1222-1229. doi: 10.1152/ajpheart.00358.2013.
6. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Puti kletочноj gibelj kardiomiocitov vo vremja ishemii i reperfuzii serdca [Pathways of cell death of cardiomyocytes during ischemia and reperfusion of heart]. *Rossijskij fiziologičeskij žurnal im. I.M. Sečenova*, 2017, vol. 103, no. 4, p. 371-380. (in Russian).
7. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W., Kloner R.A., Alexander R.W. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 45, no. 11, pp. 1775-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.061.
8. Bernardi P., Di Lisa F. Cyclosporine before PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2016, vol. 374, no. 1, pp. 89-90. doi: 10.1056/NEJMc1514192.
9. Kitakaze M., Asakura M., Kim J., Shintani Y., Asanuma H., Hamasaki T., Seguchi O., Myoishi M., Minamino T., Ohara T., Nagai Y., Nanto S., Watanabe K., Fukuzawa S., Hirayama A., Nakamura N., Kimura K., Fujii K., Ishihara M., Saito Y., Tomoike H., Kitamura S. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9597, pp. 1483-1493. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61634-1.
10. Götberg M., Olivecrona G.K., Koul S., Carlsson M., Engblom H., Ugander M., van der Pals J., Algotsson L., Arheden H., Erlinge D. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, vol. 3, no. 5, pp. 400-407. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957902.
11. Erlinge D., Götberg M., Lang I., Holzer M., Noc M., Clemmensen P., Jensen U., Metzler B., James S., Bötter H.E., Omerovic E., Engblom H., Carlsson M., Arheden H., Ostlund O., Wallentin L., Harnek J., Olivecrona G.K. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 63, no. 18, pp. 1857-1865. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.027.
12. Nichol G., Strickland W., Shavell D., Maehara A., Ben-Yehuda O., Genereux P., Dressler O., Parvataneni R., Nichols M., McPherson J., Barbeau G., Laddu A., Elrod J.A., Tully G.W., Ivanhoe R., Stone G.W. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 1439-1446. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001965.
13. Liu Z., Zhao L., Hong D., Gao J. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial ischaemic reperfusion injury in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol*, 2016, vol. 71, no. 5, pp. 596-603. doi: 10.2143/AC.71.5.3167504.
14. Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Möller U.K., Ramlall M., Aarøe J., Butler R., Bulluck H., Clayton T., Dana A., Dodd M. et al. Effect of remote ischemic conditioning on clinical outcomes at 12 months in acute myocardial infarction patients: the CONDI-2/ERIC-PPCI trial. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10207, pp. 1415-1424. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32039-2.
15. Sloth A.D., Schmidt M.R., Munk K., Kharbanda R.K., Redington A.N., Schmidt M., Pedersen L., Sørensen H.T., Bötter H.E. 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, vol. 35, no. 3, pp. 168-175. doi: 10.1093/eurheartj/ehz369.

Поступила 16.03.2022