

УДК 616.127-005.4

К ВОПРОСУ ОБ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Беспалова И.Д.¹, Калюжина Е.В.¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск² НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ работ, опубликованных по проблеме ишемической дисфункции миокарда. Ишемия (от греч. *ischō* – задерживать и *haima* – кровь) – состояние, при котором артериальный кровоток становится недостаточным, чтобы обеспечить необходимое количество кислорода для предотвращения перехода внутриклеточного дыхания с аэробной формы на анаэробную. Низкая скорость генерации аденозинтрифосфата (АТФ) при этом процессе приводит к снижению в клетке АТФ, конкомитантному повышению аденозиндифосфата и в конечном счете к депрессии инотропной (систолической) и люситропной (диастолической) функций пораженных сегментов миокарда. Но при всей простоте этих основных положений последствия ишемии крайне разнообразны. Влияние ишемии на функцию миокарда настолько неодинаково у различных пациентов, что практически невозможно встретить два идентичных случая (также как одинаковые отпечатки пальцев). Зависит это от бесконечного разнообразия поражений коронарных артерий, реперфузии (время и полнота восстановления кровотока) и реакции миокарда, который, по-видимому, имеет значительную гибкость в этом ответе. Ишемическая дисфункция миокарда включает в себя ряд дискретных состояний, таких как острая левожелудочковая недостаточность при стенокардии, острый инфаркт миокарда, ишемическая кардиомиопатия, оглушение, гибернация и пре- и посткондиционирование. Механизмы этих состояний в значительной степени различаются, что необходимо учитывать при разработке программ профилактики (первичной и вторичной). При этом следует принимать во внимание возможность того, что некоторые из этих состояний могут сосуществовать.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокард, ишемия, реперфузия, дисфункция, гибернация, оглушение, пре- и посткондиционирование, кардиомиопатия.

Ишемия (от греч. *ischō* – задерживать и *haima* – кровь) миокарда – состояние, при котором кровоток в сердечной мышце становится недостаточным для поддержания скорости окислительных процессов в кардиомиоцитах и возникает переход внутриклеточного дыхания с аэробной формы на анаэробную [1]. Парадоксальность обсуждаемого вопроса состоит в том, что, несмотря на очевидную простоту для постижения буквального значения термина «ишемия» и кажущееся отсутствие повода для спекуляций, среди кардиологов нет единого понимания этого состояния [2]. Достаточно указать, что при попытке дать объяснение понятию «ишемия» в ответ на запрос, обращенный к ведущим кардиологам мира, поступило множество различных вариантов, содержащих от 3 до 403 слов [3]. Причина этого, по-видимому, кроется в том, что при всей простоте положений патогенеза, зало-

женных в дефиниции, последствия ишемии удивительно разнообразны и имеют большие различия, лежащие в основе их механизмов. Не случайно Л.Н. Орие образно назвал спектр ишемической дисфункции сердца вечно расширяемым [4].

Известно, что сниженная при ишемии продукция аденозинтрифосфата (АТФ) ассоциируется с нарушением взаимодействия между сократительными белками рабочих кардиомиоцитов (речь идет не о тривиальном субстратном истощении, а об отрицательном аллостерическом влиянии на работу ионных насосов, ионных обменников и каналов пассивного ионного транспорта при повышении отношения аденозиндифосфата (АДФ) к АТФ [5, 6]) и приводит к депрессии инотропной (систолической) и люситропной (диастолической) функций пораженных сегментов миокарда [2, 7]. Поэтому наиболее достоверным и ранним признаком ишемии миокарда признано считать развитие его региональной дисфункции [9, 10]. Но влияние ишемии на насосную функцию миокарда настолько

✉ Калюжин Вадим Витальевич, тел. +7-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

неодинаково

у различных пациентов, что практически невозможно встретить два идентичных случая (по мнению Л.Н. Орие [4], также как одинаковые отпечатки пальцев) [11]. Зависит это от варианта поражения коронарных артерий (тяжесть и длительность ишемии), реперфузии (время и полнота восстановления кровотока) и реакции миокарда, который, по-видимому, имеет значительную гибкость в этом ответе [4, 6]. Простое утверждение, что сердечная мышца сокращается и расслабляется менее эффективно в случае ограничения кровотока, дает неверное представление о сложном комплексе сердечно-сосудистых и биохимических реакций, происходящих при ишемической дисфункции [11]. Результаты интенсивно проводимых в течение последних лет междисциплинарных научных исследований значительно расширили знания об этом крайне неоднородном состоянии, сопряженном с развитием сердечной недостаточности, снижением качества и продолжительности жизни [12–22].

Ишемическая дисфункция сердца может быть острой и хронической. Наиболее известный пример острой ишемической дисфункции – локальное нарушение сократимости левого желудочка (ЛЖ) у больных с различными вариантами стенокардии (как болевыми, так и безболевыми), а также у пациентов с развивающимся инфарктом миокарда и последующей ранней реперфузией. Тем не менее самым ранним проявлением ишемической дисфункции миокарда, как правило, выступает нарушение активной релаксации (свойство миокарда активно увеличивать длину мышечных волокон), так как в отличие от систолы желудочков, когда ионы кальция пассивно высвобождаются из саркоплазматического ретикула, во время релаксации кардиомиоцита для разрыва связей между нитями актина и миозина необходима активная секвестрация кальция саркоплазматическим ретикулом против градиента концентрации (цитозоль : саркоплазматический ретикулум = 1 : 10000), на которую тратится много макроэргических фосфатов. Именно поэтому энергоемкий процесс релаксации – «слабое звено», которое нарушается при различной патологии сердечно-сосудистой системы в первую очередь [6, 23–25]. При этом дисфункция бывает транзиторной, продолжительностью всего несколько минут или часов (ишемическая контрактура длится до тех пор, пока не будет рефосфорилирована молекула АДФ) [2, 4]. Если сегментарные нарушения приводят к выраженной глобальной систолической и (или) диастолической дисфункции, то возникают клинические проявления сердечной недостаточности (последняя, как извест-

но, нередко является эквивалентом ангинозного состояния).

В настоящее время четко очерчены основные метаболические последствия ишемии, приводящих к сегментарной дисфункции миокарда: накопление ионов водорода (ацидоз), избыток фосфата, а также увеличенный выход аденозина и ионов калия из клеток [2, 9]. Вопросы диагностики, лечения и профилактики острой ишемической дисфункции ЛЖ, а точнее – состояний, при которых она наблюдается, хорошо изучены и представлены в соответствующих разделах современных руководств по кардиологии [26].

При более выраженной и продолжительной ишемии миокарда возникают необратимые процессы лизиса клеточных структур в контрактурных кардиомиоцитах, завершающиеся инфарктированием с последующим рубцеванием. В этом случае развивается хроническая дисфункция ЛЖ, как правило, ассоциированная с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), представляющей собой прогрессирующее состояние, которое сопровождается дальнейшим повреждением сердечной мышцы, обусловленным повышенной постнагрузкой и задержкой жидкости, а также ремоделированием сердца и сосудов [27, 28].

До последнего времени тяжелая персистирующая левожелудочковая дисфункция у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) рассматривалась в качестве синонима инфаркта миокарда (ИМ) и необратимого повреждения. Эта концепция базировалась на всеобщей уверенности в том, что нормальные, жизнеспособные кардиомиоциты не могут не сокращаться [29]. Однако достижения в изучении ишемии миокарда внесли существенные изменения в доминирующую концепцию и привели к осознанию того, что хроническая дисфункция желудочков, проявляющаяся асинергией миокарда, обязательно ассоциирована с постоянным или необратимым повреждением кардиомиоцитов [27, 30, 31]. Было установлено, что различные варианты окклюзии коронарной артерии могут привести к пяти возможным состояниям: отсутствию выраженных изменений в структуре и функции миокарда, ишемии миокарда (включая безболевою форму), состоянию «оглушенности» миокарда, гибернации миокарда и ИМ [32]. Следует привести еще семь терминов, применяющихся для обозначения состояний, имеющих непосредственное отношение к проблеме ишемической дисфункции сердца, расширяющих привычный тезаурус кардиологов: пре- и посткондиционирование, ишемическая кардиомиопатия, «поврежденный» (maimed) миокард, феномен «невозобновления кровотока» (no-reflow), кардиологический синдром X, а также смешанный постинфарктный ишемический синдром.

Результатом плодотворных экспериментальных исследований, проводимых G.R. Heuyndrickx и соавт. [33], стало описание замедленного (более 3 ч) восстановления механических свойств миокарда после острой (5 мин) локальной ишемии. Для обозначения задержки в восстановлении сократительной функции миокарда, подвергшегося короткой (до 10–15 мин) ишемии с последующей реперфузией (функциональная активность миокардиоцитов восстанавливалась только через несколько часов и даже дней) был предложен термин «оглушенный миокард» (*stunned myocardium*) [34]. Ключевыми элементами оглушенного миокарда являются полное или выраженное снижение коронарного кровотока, восстановимость коронарного кровотока и ограниченный период (обратимость) последующей дисфункции (систолической и диастолической) ЛЖ [11, 35]. Также важным критерий этого состояния – несоответствие между коронарным кровотоком и функцией миокарда: нормальный или почти нормальный кровоток, но аномальная функция [11, 27, 30]. Это принципиально отличает оглушение от других форм дисфункции миокарда, таких как ишемия и гибернация, при которых нарушение функции миокарда, как правило, соответствует степени снижения коронарного кровотока [2, 31, 36].

Сценарий миокардиальной оглушенности хорошо воспроизводим в экспериментальных условиях и может служить моделью этой формы жизнеспособного миокарда [35]. Многие протоколы исследования реакции миокарда на ишемию и реперфузию позволяют наблюдать оглушение миокарда [37]: 1) после однократного, полностью обратимого эпизода региональной ишемии *in vivo*; 2) повторяющихся, полностью обратимых эпизодов региональной ишемии *in vivo*; 3) частично обратимых эпизодов региональной ишемии *in vivo* (субэндокардиальный инфаркт); 4) глобальной ишемии *in vitro*; 5) глобальной ишемии *in vivo*; 6) индуцированной нагрузкой ишемии (*high-flow* ишемия). При этом изменения, происходящие в оглушенном миокарде, можно суммировать следующим образом: нормальный внешний вид при электронной микроскопии, нормальный Ca^{2+} -поток, сниженный контрактильный ответ на Ca^{2+} (кардиомиоциты сохраняют способность реагировать усиленным сокращением на ионотропную стимуляцию), гиперпродукция кальцийсвязывающих белков, перемещение ферментативных систем (протеинкиназы, 5'-нуклеотидазы, ингибиторного G-протеина и др. из цитоплазмы в сарколемму) [2, 38–40].

Дисфункция ЛЖ, вызванная оглушенным миокардом, в клинических условиях встречается после пароксизма желудочковой тахикардии, приступа ангиоспа-

стической стенокардии, у больных с нестабильной стенокардией, при применении тромболитических препаратов в остром периоде ИМ с ранней реперфузией, окклюзии коронарной артерии баллончиком при выполнении коронарной ангиопластики, при ишемии, вызванной физической нагрузкой, а также после открытой операции на сердце с его остановкой и трансплантации сердца [2, 30, 35, 38].

В соответствии с формальной логикой возобновление кровотока в ранее ишемизированном (но жизнеспособном) участке сердца и тенденция к восстановлению в нем уровня макроэргических соединений должны приводить к быстрой нормализации показателей контрактильного процесса, однако кардиомиоциты оглушенного сегмента, потенциально способные выполнять свою обычную функцию, не делают этого из-за наличия комплекса сдерживающих факторов [2, 41]. В настоящее время обсуждается несколько концепций, касающихся клеточных и молекулярных механизмов оглушения, среди которых две являются основными: свободнорадикальная концепция (профицит активных форм кислорода); кальциевая концепция (транзиторная перегрузка кардиомиоцитов ионизированным кальцием) [38, 42–47]. При этом свободнорадикальный и кальциевый механизмы не являются взаимоисключающими и между ними существуют тесные патогенетические связи. В конечном итоге пролонгация ишемии приводит к снижению чувствительности миофибрилл к кальцию [2]. Развивающаяся при этом преходящая перегрузка миоплазмы ионизированным кальцием ассоциируется с активацией Ca^{2+} -зависимых нуклеаз, фосфолипаз (фосфолипазы класса A_2 и C), протеаз (кальпаин) и поли(АДФ-рибозо)-полимеразы, приводя к дальнейшему нарушению работы ионных насосов и усугублению ионного дисбаланса, с одной стороны, а также активации проапоптотических белков и к селективному протеолизу миофибрилл – с другой [37, 48–50]. Замедление восстановления сократительной способности миокарда объясняется временем, необходимым для постепенной репарации поврежденных протеинов. Однако Y. Chandrasekhar и соавт. [51] приводят результаты экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о ведущей роли изменений экстрацеллюлярного матрикса (а не поражения кардиомиоцитов) в генезе контрактильной недостаточности миокарда при его оглушении. Это хорошо согласуется с более ранними исследованиями [52] и указывает на необходимость дальнейшего изучения патогенеза этой еще не в полной мере понятой формы ишемической дисфункции сердца. Большие надежды связывают с расшире-

нием знаний о сано- и патогенной роли иммунных реакций при ишемии (реперфузии) миокарда [53–57].

Для диагностики оглушения миокарда у больного с ИБС необходимо доказать, что нарушения сократительной способности обратимы с течением времени, а кровоток в миокарде, функция которого нарушена, нормален или близок к нормальному [30]. Это подразумевает точное определение сегментарной функции миокарда и кровотока. Чтобы удовлетворить первому условию, врач должен подождать достаточное время (от нескольких часов до нескольких дней). Это, в свою очередь, позволяет в целом считать диагностику оглушенного миокарда ретроспективной [27]. К сожалению, степень разрешения используемых для этой цели доступных методов (контрастная вентрикулография, радионуклидная ангиография, эхокардиография, позитронно-эмиссионная томография и др.) несравнима с данными, полученными на животных с помощью сономикротрии и применения радиоактивных микросфер [30, 58, 59].

Как правило, оглушение миокарда – субъективно хорошо переносимое состояние. Это в основном обусловлено тем, что в миокарде уже восстановлен кровоток. Более того, *stunning* нередко рассматривают в качестве защитной реакции кардиомиоцитов, стремящихся сохранить запас энергии посредством ограничения ее расхода. Предполагается, что любые попытки ускорить естественный процесс постишемической репарации будут иметь негативные последствия [2]. Однако было бы ошибкой считать, что оглушение абсолютно безопасно и не является решающим моментом, определяющим выбор тактики лечения больного. Так, при некоторых ситуациях, характеризующихся повышенным риском, оглушение может оказаться опасным. В клинической практике оглушение становится опасным, если выраженная и распространенная дисфункция ЛЖ ассоциируется с синдромом низкого сердечного выброса [27].

Наиболее перспективным профилактическим направлением, ограничивающим негативные последствия оглушения миокарда в ситуациях, характеризующихся высоким риском, является уменьшение длительности ишемии (например, раннее применение тромболитических препаратов) [60]. В эксперименте оглушение удается предотвратить с помощью так называемых антиоксидантов, антагонистов кальция, нейрогуморальных модуляторов, негликозидных инотропных стимуляторов и статинов. При этом эффективность фармакотерапии выше, если она предшествует возникновению ишемической дисфункции [27, 60–63]. В клинических условиях это может быть реализовано через вторичную медикаментозную профи-

лактику ИБС. Однако в настоящее время данные о крупных контролируемых клинических исследованиях оценки эффективности и безопасности этих видов лечения отсутствуют.

Для обозначения крайне выраженной «оглушенности» (хроническое «оглушение») миокарда, при которой восстановление сократительной функции (неполное в отличие от типичного оглушения) ЛЖ происходит с большой задержкой по времени, используют термин «поврежденный (*maimed*) миокард» [64].

В случае длительной гипоперфузии миокарда может развиваться другая форма ишемической дисфункции сердца, названная гибернацией [65]. Этот термин (от лат. *hibernatio* – зимняя спячка) был заимствован из зоологии для отражения адаптационного процесса продолжительной депрессии сократительной функции миокарда в ответ на хроническое уменьшение миокардиального кровотока. При этом контрактильная функция гипоперфузируемых сегментов миокарда снижается до такой степени, что достигается равновесие между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его с кровью [35, 60, 66–69]. Если снабжение миокарда изменится в благоприятную сторону за счет улучшения кровотока при реперфузии и (или) за счет сокращения потребности в кислороде, то такая дисфункция может быть частично или полностью устранена [70–73]. В одних случаях контрактильная способность ЛЖ восстанавливается быстро (например, сразу после реваскуляризации), а в других – спустя длительное время (вплоть до 1 года). В зависимости от скорости восстановления сократительной функции жизнеспособных участков миокарда предлагают выделять острую, подострую и хроническую гибернацию миокарда [74], хотя в любом случае это состояние следует рассматривать как хронически ишемизированный миокард [2].

Таким образом, предполагается, что гибернация: 1) представляет собой хроническое обратимое нарушение, когда возобновление сократительной функции миокарда происходит при восстановлении коронарного кровотока (в случае ИБС) и (или) снижении потребности миокарда в кислороде (при хронической перегрузке ЛЖ); 2) свойственна для жизнеспособного миокарда, обладающего остаточной сократимостью и коронарным резервом, который необходимо отличать от ткани, необратимо поврежденной в результате ИМ; 3) характеризуется умеренным снижением коронарного кровотока. Иными словами, патогенетической сущностью этого состояния является соответствие между сниженной функцией и сниженным кровотоком [2, 27, 30, 68].

Хотя большинство авторов считают, что дисфункция миокарда, в основе которой лежит гибернация, обратима, в зонах «спящего» миокарда имеется ряд морфологических изменений, позволяющих усомниться в том, что это стабильное и полностью обратимое состояние [35]. При световой и электронной микроскопии обнаруживаются картина миолиза, утрата части сократительных белков, миофиламентов (дисфункциональная атрофия), возникновение клеточной секвестрации, уменьшение размеров митохондрий и других клеточных органелл, нарастание степени внеклеточного фиброза, увеличение количества фибробластов. Кроме того, в результате фенотипической трансформации сердечная мышца приобретает признаки «эмбриональной» ткани. Это, а также воспалительная реакция и активация апоптоза, лежит в основе прогрессирующей систолической и диастолической дисфункции у больных с гибернирующим миокардом [11, 75–78].

Первоначально под гибернирующим подразумевался миокард у больных с выраженным стенозирующим коронарным атеросклерозом. В последующих исследованиях было показано, что во многих случаях миокардиальная перфузия в покое может быть нормальной [60, 79]. В таком случае имеется снижение коронарного резерва, когда рецидивирующая ишемия, приводящая к повторным эпизодам «оглушенности» миокарда, со временем вызывает развитие хронической сократительной дисфункции [79, 80].

Гибернирующий миокард может выявляться при стабильной или нестабильной стенокардии, безболевого ишемии миокарда и ишемической кардиомиопатии. Типичный сценарий, по которому развивается состояние «спящего» миокарда, возникает в клинической ситуации нетрансмурального ИМ или при окклюзии крупной коронарной артерии в случае хорошо развитых коллатералей [11, 30, 35, 60, 81].

Молекулярные механизмы, ответственные за хроническую депрессию сократительной функции гибернирующего миокарда, продолжают изучаться. По-видимому, жизнеспособность кардиомиоцитов сохраняется благодаря механизмам регулирования их метаболической активности. В биохимическом отношении «спящий» миокард – это гипометаболическое состояние для сохранения энергии [27, 35].

Выявление гибернирующего миокарда имеет важное клиническое значение по нескольким причинам [11]. Во-первых, более 10% больных (до 50% пациентов с фракцией выброса менее 30%), подлежащих трансплантации сердца из-за тяжелой дисфункции ЛЖ, имеют гибернирующий миокард. Во-вторых, обусловленная гибернацией локальная и глобальная дисфункция ЛЖ может быть устранена после рева-

скуляризации, а это сопряжено с повышением уровня выживаемости больных. Иногда наличие участков гибернации миокарда у пациентов с ХСН IV функционального класса позволяет с успехом проводить им не пересадку сердца, а более простое в техническом плане хирургическое вмешательство по восстановлению коронарного кровотока [74].

Возможно, создается ложное впечатление о том, что наступающее после реваскуляризации улучшение систолической функции тех сегментов миокарда, где она была нарушена, можно было бы рассматривать в качестве золотого стандарта диагностики гибернирующего миокарда [27]. Однако такого рода запоздалого ретроспективного критерия явно недостаточно, так как точная своевременная диагностика гибернации у больных, страдающих потенциально обратимой формой дисфункции ЛЖ, необходима с целью выявления идеальных кандидатов для проведения процедур реваскуляризации ишемизированного миокарда. К современным методам диагностики жизнеспособного миокарда (для точной диагностики необходимо одновременно доказать наличие нарушения перфузии, метаболических сдвигов, усугубляющихся при инотропной стимуляции, и контрактильного резерва в пораженных сегментах миокарда) относят: позитронно-эмиссионную томографию с помощью ^{18}F -флюородезоксиглюкозы, ^{11}C -ацетата (оценивают метаболическую активность) и ^{13}N -аммония (оценивают перфузию миокарда); перфузионную сцинтиграфию миокарда с ^{201}Tl или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI (свойства последнего изотопа позволяют сочетать сцинтиграфию с вентрикулографией и, следовательно, регистрировать патологическое движение стенки желудочка); стресс-эхокардиографию (чаще всего с добутамином – оценивают инотропный резерв); контрастную эхокардиографию (заполненные газом пузырьки размером 2,5–5 мкм, стенкой которых является монослой фосфолипидов или альбумина, не только улучшают качество визуализации желудочка, но и позволяют проводить количественную оценку перфузии); магнитно-резонансную томографию (применение парамагнитного контраста *Gadolinium* позволяет оценивать перфузию и сократимость миокарда, а также дифференцировать сегменты жизнеспособного миокарда от зон рубцового поражения или некроза) [8, 60, 82–84].

Хотя имеются данные, что нитраты, нейрогуморальные модуляторы (в частности, β -адреноблокаторы), антагонисты кальция и предуктал могут улучшать функциональное состояние ЛЖ при гибернации, все же единственным радикальным методом лечения «спящего» миокарда остается реваскуляризация ишемизированных сегментов сердца (эндоваскулярная или опе-

рационная) [31, 35, 69, 85–88]. Сенсационные результаты исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart failure) [89, 90], подталкивающие к выводу о низкой эффективности хирургической реваскуляризации, скорее обнажают проблему точной диагностики жизнеспособного миокарда, чем приводят к кризису доминирующей парадигмы реваскуляризации ишемизированного, но жизнеспособного миокарда [91–96].

По мнению P. Chareonthaitawee и соавт. [97], если больному с гибернирующим миокардом своевременно не выполнить реваскуляризацию, то это приведет к развитию ишемической кардиомиопатии. Последняя характеризуется увеличением всех камер сердца, часто с неравномерным утолщением его стенок, с явлением диффузного и очагового заместительного кардиосклероза, развивающегося на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий, но не вследствие формирования желудочковых аневризм, органической патологии клапанного аппарата или наличия патологических соустьев [98]. При этом основным клиническим проявлением данного состояния служит манифестирующая ХСН. Так, по данным С.В. Гуреева [99], ХСН развивается до уровня III–IV функционального класса у больных с ишемической кардиомиопатией в среднем за полгода. Следовательно, эти пациенты составляют группу высокого риска и требуют активного лечения, в идеальном варианте – хирургического [100, 101].

Благодаря феномену адаптации к прерывистой ишемии, именуемому прекодиционированием (preconditioning) повышается устойчивость миокарда к длительной ишемии и реперфузионным воздействиям [102, 103]. Этот вариант эндогенной протекции, вызванный короткими периодами ишемии (от 3 до 5 мин), перемежающимися 5-минутными интервалами реперфузии, с ранней («классической» – возникает сразу и исчезает через 2–4 ч) и замедленной («второе окно» – возникает через 12–24 ч и продолжается до 48–72 ч) адаптацией, проявление которого хорошо смоделировано в экспериментальных исследованиях, имеет место в клинической практике [10, 13, 104–106]. Так, известно, что эпизоды прерывистой ишемии (например, при нестабильной стенокардии), предшествующие острому ИМ, как правило, ассоциируются с менее тяжелым течением этого заболевания [10, 30]. Клиницистам хорошо знакомы такие варианты прекодиционирования как синдром «разминки» (warm-up phenomenon) или «перехаживания» (walk-through angina), а специалисты по функциональной диагностике описывают первично «спрятанную» (first-hole) стенокардию (на высоте нагрузки появляется стено-

кардия, а при ее продолжении она исчезает) [104]. Ишемическое прекодиционирование (например, с помощью наложения зажима на аорту или интракоронарного раздувания баллончика) способствует восстановлению функции сердца и уменьшению риска аритмии после успешной хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [107]. Это послужило поводом для знаменитого призыва M.V. Cohen и J.M. Downey «поместить preconditioning в пузырек как лекарство» [108]. Однако на пути широкого практического применения ишемического прекодиционирования встали несколько ожидающих преодоления препятствий: связанный с ятрогенным характером ишемии этический вопрос, а также проблема точного и своевременного прогнозирования развития ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда, требующей профилактики, что практически невозможно (за исключением, пожалуй, ситуации хирургической реваскуляризации).

В то же время имеются сведения о том, что повторные эпизоды кратковременной ишемии со временем вызывают прогрессирующую депрессию контрактальной функции ЛЖ («цена» адаптации) [109, 110]. L.H. Opie полагает, что клеточные механизмы приводят от «репетиционной» ишемии миокарда к гипертрофии ЛЖ, интерстициальному фиброзу и, как следствие, к клинически выраженной ишемической дисфункции сердца [4]. Механизмы этой своеобразной «платы» за адаптацию к ишемии остаются невыясненными и обычно рассматриваются в рамках парадигмы ишемического повреждения [73].

Понимание того, что состояние прекодиционирования миокарда помимо потенциально опасной локальной ишемии может быть индуцировано также дистантным ишемическим воздействием (например, ишемия конечностей), а также широким спектром неишемических факторов (можно выделить фармакологическое и метаболическое прекодиционирование, а также способы кардиоцитопротекции с помощью физических факторов и генетических манипуляций) открывает перспективу для разработки новых подходов профилактики ишемической дисфункции миокарда [103, 111]. Предполагается, что прекодиционирование связано (главным образом через активацию A₁-, A_{2A}- и A₃-аденозиновых, V₁- и V₂-брадикининовых, а также дельта-опиоидных рецепторов) с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов кардиомиоцитов (митохондриальных и сарколемных), а также ингибированием пор, регулирующих проницаемость внутренней мембраны митохондрий, и ведется работа по созданию лекарственных средств, имитирующих данный феномен, в частности селективно модулирующих

работу калиевых каналов в миокарде, но не влияющих на перенос ионов в периферических сосудах или поджелудочной железе [74, 103, 112, 113].

В то время как прекондиционирование способно ослаблять выраженность ишемического и реперфузионного повреждения, ишемическое посткондиционирование, которое реализуется путем прерывания (обычно на 10–30 с) раннего реперфузионного периода, ограничивает эксплицированность лишь реперфузионной альтерации [103, 114]. С учетом доказанных антинекротического, антиапоптозного и инотропного эффектов посткондиционирования в настоящее время активно изучается возможность клинического применения дистанционного воздействия, а также так называемого фармакологического посткондиционирования, направленного на профилактику смертельного (летального) реперфузионного повреждения путем воздействия на ключевые медиаторы и эффекторы последнего, которые, по-видимому, во многом сходны с таковыми при прекондиционировании [103, 115]. Речь идет как о новых группах кардиопротекторов, главным образом стимулирующих киназы, спасающие от реперфузионного повреждения (RISK-киназы), так и о уже применяемых в кардиологии фармакологических препаратах (например, аторвастатине, никорандиле или анестетиках) [13, 103, 116, 117]. К сожалению, эффективность механизмов пре- и посткондиционирования при метаболическом синдроме снижается [103, 115], что, по-видимому, связано с большей выраженностью системного воспаления [118, 119].

В конце 1960-х гг. был описан **феномен** «невозобновления кровотока» (no-reflow) в терминальном звене коронарной артериальной гемодинамики, который, как потом выяснилось, всегда ассоциирован с дисфункцией миокарда и может приводить к развитию сердечной недостаточности [120]. Выявление феномена no-reflow (для обозначения потенциально обратимой дисфункции используются и другие термины: «капиллярный no-reflow», «микроваскулярное оглушение», «медленный коронарный кровоток», «микроваскулярная некомпетентность») возможно в эксперименте или клинических условиях при реперфузии (фармакологической или механической) ишемизированного миокарда, когда восстановление кровотока в крупных магистральных ветвях коронарных артерий не сопряжено с возобновлением гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла (II степень восстановления перфузии миокарда по критериям TIMI) [120], что позволяет характеризовать эту ситуацию как «иллюзию реперфузии» [121].

Механизмы развития феномена no-reflow связаны с сужением или окклюзией микрососудов (набухание клеток эндотелия, «краевое стояние» лейкоцитов у стенок микрососудов с инфильтрацией, отек и (или) сокращение кардиомиоцитов, потеря капиллярной ауторегуляции, интрамуральное сдавление), а также с повышением вязкости крови и дистальными микроэмболиями [122, 123]. Показана возможность профилактики и лечения феномена no-reflow с помощью нейрогуморальных модуляторов, препаратов, применяемых в клинике для коррекции дисфункции эндотелия (например, статинов и донаторов азота), дезагрегантов, а также аспирации тромбов [123, 124].

Локальная дисфункция миокарда, обусловленная феноменом no-reflow, отличается от таковой при гипертонии тем, что в первом случае гипоперфузия не связана с механическим препятствием в магистральном коронарном кровотоке. Аналогичная ситуация ишемической дисфункции миокарда наблюдается при так называемом кардиологическом синдроме X («микроваскулярная стенокардия»), когда стенокардия развивается у пациента с ангиографически нормальными коронарными артериями при отсутствии спазма эпикардиальных артерий [125].

Следует отметить, что состояния, входящие в понятие «ишемическая дисфункция», могут сочетаться у одного больного, усложняя и без того достаточно запутанную клиническую картину ИБС. Так, у пациентов, перенесших ИМ, картина заболевания нередко характеризуется сочетанием 9–10 патофизиологических состояний, связанных с ишемией миокарда (смешанный постинфарктный ишемический синдром) и требующих дифференцированной коррекции [74].

Литература

1. Jennings R.B. Myocardial ischemia – observations, definitions and speculations // J. Moll. Cell. Cardiol. 1970. V. 1. P. 345–349.
2. Капелько В.И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда // Кардиология. 2005. № 9. С. 55–61.
3. Сидоренко Г.И. К вопросу о классификации ишемической болезни сердца // Кардиология. 1998. № 11. С. 91–96.
4. Opie L.H. The ever expanding spectrum of ischemic left ventricular dysfunction // Cardiovascular Drugs and Therapy. 1994. V. 8. P. 297–304.
5. Fallavollita J.A., Canty J.M.Jr. Hypoperfusion-induced contractile failure does not require changes in cardiac energetics // Am. J. Physiol. 1999. V. 276. P. H1715–H1723.
6. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Сердечная недостаточность. 2002. № 4. С. 190–195.
7. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / под ред. Л. Лилли; пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 598 с.
8. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца // Кардиология. 1996. № 1.

- С. 4–11.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. 2000. № 9. С. 106–119.
 10. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. 1999. № 3. С. 4–10.
 11. Карнута Г.Г., Гасилин В.С., Чернышева Г.В., Гороховская Г.Н. Клиническое значение дисфункции левого желудочка при ишемической болезни сердца // Кремлевская медицина. 1999. № 2. С. 55–59.
 12. Vuja L.M. The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria // Tex. Heart Inst. J. 2013. V. 40, № 3. P. 221–228.
 13. Boussemli R., Lebbi M.A., Ferjani M. Myocardial ischemic conditioning: Physiological aspects and clinical applications in cardiac surgery // J. Saudi Heart Assoc. 2014. V. 26, № 2. P. 93–100.
 14. Mozaffari M.S., Liu J.Y., Abebe W., Baban B. Mechanisms of load dependency of myocardial ischemia reperfusion injury // Am. J. Cardiovasc. Dis. 2013. V. 3, № 4. P. 180–196.
 15. Jennings R.B. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury // Circ. Res. 2013. V. 113, № 4. P. 428–438.
 16. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 288 с.
 17. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Степачева Т.А. Диастолическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение. Томск: Изд-во Томского государственного университета, 2001. 60 с.
 18. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. 2001. № 4. С. 58.
 19. Тепляков А.Т., Пушикова Е.Ю., Степачева Т.А., Калюжин В.В. Сексуальная дисфункция у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Терапевт. арх. 2002. № 10. С. 77–80.
 20. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // Терапевт. арх. 2002. № 12. С. 15–18.
 21. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы // Бюл. сиб. медицины. 2007. Т. 6, № 4. С. 71–79.
 22. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // Терапевтический архив. 2012. № 12. С. 18–22.
 23. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г., Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2000. № 2. С. 61–65.
 24. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск: Изд-во ТПУ, 2007. 212 с.
 25. Arrebola-Moreno A.L., Arrebola J.P., Moral-Ruiz A., Ramirez-Hernandez J.A., Melgares-Moreno R., Kaski J.C. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries // Atherosclerosis. 2014. V. 236, № 1. P. 207–214.
 26. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1232 с.
 27. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., Benigno M., La Canna G., Visioli O. Left ventricular dysfunction due to the new ischemic outcomes: stunning and hibernation // J. Cardiovasc. Pharm. 1996. V. 28, Suppl. 1. P. S18–S26.
 28. Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Böhm M., Lopaschuk G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // Lancet. 2014. V. 383, № 9932. P. 1933–1943.
 29. Uebleis C., Hellweger S., Laubender R.P., Becker A., Sohn H.Y., Lehner S., Haug A., Bartenstein P., Cumming P., Van Kriekinge S.D., Slomka P.J., Hacker M. The amount of dysfunctional but viable myocardium predicts long-term survival in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2013. V. 29, № 7. P. 1645–1653.
 30. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., Percoco G., Toselli T., Antonioli G. Ischemic preconditioning, myocardial stunning, and hibernation: basic aspects // Am. Heart J. 1999. V. 138, № 2 (Pt 2). P. 61–68.
 31. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов». М.: НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. 302 с.
 32. Marwick T.H. The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implication // Lancet. 1997. V. 351. P. 815–819.
 33. Heyndrickx G.R., Baig H., Nellens P., Leusen I., Fishbein M.C., Vatner S.F. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions // Am. J. Physiol. 1978. V. 234, № 6. P. H653–H659.
 34. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation. 1982. V. 66, № 6. P. 1146–1149.
 35. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. «Спящий миокард» и «оглушенный миокард» как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 1997. № 2. С. 98–101.
 36. Немков А.С., Яковлев Д.А., Борисов А.И., Белый С.А. Гибернация и станинг – особые формы существования миокарда при ишемической болезни сердца. Часть II. Станинг // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. № 3. С. 4–9.
 37. Bolli R., Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning // Physiol. Rev. 1999. V. 79. P. 609–634.
 38. Heyndrickx G.R. Early reperfusion phenomena // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2006. V. 10, № 3. P. 236–241.
 39. Wu X., Wu J., Yan X., Zhang Y. Enhancement of myocardial function and reduction of injury with levosimendan after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study // Cardiology. 2014. V. 128, № 2. P. 202–208.
 40. Shibata I., Cho S., Yoshitomi O., Ureshino H., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in swine // Scand. Cardiovasc. J. Suppl. 2013. V. 47, № 1. P. 50–57.
 41. Лутвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина, 1994. 320 с.
 42. Gross G.J., Kersten J.R., Warltier D.C. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction // Ann. Thorac. Surg. 1999. V. 68. P. 1898–1904.

43. Penna C., Mancardi D., Rastaldo R., Pagliaro P. Cardioprotection: a radical view Free radicals in pre and postconditioning // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1787, № 7. P. 781–793.
44. Wang Z-H., Wu J-L., Liu L., Yu Z., Yang H-T. Concentration-dependent wrestling between detrimental and protective effects of H₂O₂ during myocardial ischemia/reperfusion open // *Cell Death and Disease.* 2014. V. 5. P. e1297.
45. Sanada S., Komuro I., Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301, № 5. P. H1723–H1741.
46. Chen Y.R., Zweier J.L. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation // *Circ. Res.* 2014. V. 114, № 3. P. 524–537.
47. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Степачева Т.А., Федосова Н.Н., Калюжин В.В., Пушикова Е.Ю. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // *Терапевтический архив.* 2002. № 12. С. 12–15.
48. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: основные проявления и молекулярный механизм // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* 2012. № 5. С. 56–67.
49. Neuhof C., Neuhof H. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury // *World J. Cardiol.* 2014. V. 6, № 7. P. 638–652.
50. Takeshita D., Tanaka M., Mitsuyama S., Yoshikawa Y., Zhang G.X., Obata K., Ito H., Taniguchi S., Takaki M. A new calpain inhibitor protects left ventricular dysfunction induced by mild ischemia-reperfusion in *in situ* rat hearts // *J. Physiol. Sci.* 2013. V. 63, № 2. P. 113–123.
51. Chandrashekar Y., Prahash A.J., Sen S., Gupta S., Anand I.S. Cardiomyocytes from hearts with left ventricular dysfunction after ischemia-reperfusion do not manifest contractile abnormalities // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. V. 34, № 2. P. 594–602.
52. Swan H.J.C. Left ventricular dysfunction in ischemic heart disease: fundamental importance of the fibrous matrix // *Cardiovascular. Drugs and Therapy.* 1994. V. 8. P. 305–312.
53. Lin L., Knowlton A.A. Innate immunity and cardiomyocytes in ischemic heart disease // *Life Sci.* 2014. V. 100, № 1. P. 1–8.
54. Ha T., Liu L., Kelley J., Kao R., Williams D., Li C. Toll-like receptors: new players in myocardial ischemia/reperfusion injury // *Antioxid. Redox Signal.* 2011. V. 15, № 7. P. 1875–1893.
55. Ke D., Fang J., Fan L., Chen Z., Chen L. Regulatory T cells contribute to rosvastatin-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury // *Coron. Artery Dis.* 2013. V. 24, № 4. P. 334–341.
56. Timmers L., Pasterkamp G., de Hoog V.C., Arslan F., Appelman Y., de Kleijn D.P. The innate immune response in reperfused myocardium // *Cardiovasc. Res.* 2012. V. 94, № 2. P. 276–283.
57. Jin C., Cleveland J.C., Ao L., Li J., Zeng Q., Fullerton D.A., Meng X. Human myocardium releases heat shock protein 27 (HSP27) after global ischemia: the proinflammatory effect of extracellular HSP27 through toll-like receptor (TLR)-2 and TLR4 // *Mol. Med.* 2014. V. 20, № 1. P. 280–289.
58. Romero J., Kahan J., Kelesidis I., Makani H., Wever-Pinzon O., Medina H., Garcia M.J. CMR imaging for the evaluation of myocardial stunning after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective trials // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2013. V. 14, № 11. P. 1080–1091.
59. Karacavus S., Celik A., Tutus A., Kula M., Oguzhan A., Kalay N. Can left ventricular parameters examined by gated myocardial perfusion scintigraphy and strain echocardiography be prognostic factors for major adverse cardiac events? // *Hell. J. Nucl. Med.* 2014. V. 17, № 1. P. 10–11.
60. Беленков Ю.Н., Саидова М.А. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования // *Кардиология.* 1999. № 1. С. 6–13.
61. Kim H.K., Chang S.A., Sohn D.W., Kim D.H., Kim Y.J., Oh B.H., Park Y.B. Persistent regional diastolic dysfunction after myocardial ischemia and the effect of statin treatment: assessment with two-dimensional radial strain rate // *Echocardiography.* 2010. V. 27, № 3. P. 244–252.
62. Dadabayev A.R., Yin G., Latchoumycandane C., McIntyre T.M., Lesnefsky E.J., Penn M.S. Apolipoprotein A1 regulates coenzyme Q10 absorption, mitochondrial function, and infarct size in a mouse model of myocardial infarction // *J. Nutr.* 2014. V. 144, № 7. P. 1030–1036.
63. Shibata I., Cho S., Yoshitomi O., Ureshino H., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in swine // *Scand. Cardiovasc. J. Suppl.* 2013. V. 47, № 1. P. 50–57.
64. Boden W.E., Brooks W.W., Conrad C.H., Bing O.H., Hood W.B.Jr. Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction: “maimed myocardium” // *Am. Heart J.* 1995. V. 130, № 4. P. 922–932.
65. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // *Am. Heart J.* 1989. V. 117. P. 211–221.
66. Shah B.N., Khattar R.S., Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34, № 18. P. 1323–1336.
67. Burn S., Walters M., Caplin J. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure // *Postgrad. Med. J.* 1999. V. 75. P. 419–421.
68. Ferrari R. The search for the hibernating myocardium – have we reached the limit? // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1999. V. 13. P. 137–143.
69. Rahimtoola S.H. Concept and evaluation of hibernating myocardium // *Annu. Rev. Med.* 1999. V. 50. P. 75–86.
70. Bax J.J., Visser F.C., Poldermans D., Elhendy A., Cornel J.H., Boersma E., Valkema R., Van Lingen A., Fioretti P.M., Visser C.A. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms // *J. Nucl. Med.* 2001. V. 42. P. 79–86.
71. Fiechter M., Fuchs T.A., Stehli J., Jacobs S., Falk V., Kaufmann P.A. Reversible true myocardial hibernation // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34, № 9. P. 648.
72. Verheyen F., Racz R., Borgers M., Driesen R.B., Lenders M.H., Flameng W.J. Chronic hibernating myocardium in sheep can occur without degenerating events and is reversed after revascularization // *Cardiovasc. Pathol.* 2014. V. 23, № 3. P. 160–168.
73. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца. Факты, предположения и спекуляции. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2002. 54 с.
74. Yellon D.M., Rahimtoola S.H., Opie L.H. New ischemic syndromes. New York: Lippincott-Raven, 1997. 236 p.
75. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард» // *Кардиология.* 2005. № 9. С. 52–55.
76. Dispersyn G.D., Ausma J., Thone F., Flameng W.,

- Vanoverschelde J.L., Allessie M.A., Ramaekers F.C., Borgers M.* Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis // *Cardiovasc. Res.* 1999. V. 43, № 4. P. 947–957.
77. *Хлатов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мустафина Л.П., Шингулин В.М., Новицкий В.В.* Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // *Бюл. сиб. медицины.* 2008. Т. 7, № 3. С. 33–37.
78. *Цыпленкова В.Г.* Гистологические и ультраструктурные характеристики миокарда при сердечной недостаточности // *Кардиология.* 2013. № 9. С. 52–55.
79. *Camicci P.G., Rimoldi O.* Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients // *Cardiol. Rev.* 1999. V. 7. P. 39–43.
80. *Саидова М.А.* Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // *Кардиология.* 2005. № 9. С. 47–54.
81. *Немков А.С., Яковлев Д.А., Борисов А.И., Белый С.А.* Гибернация и станинг – особые формы существования миокарда при ишемической болезни сердца. Часть I. Гибернация // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2011. Т. 10, № 2. С. 5–12.
82. *Van Assche L.M., Kim H.W., Kim R.J.* Cardiac MR for the assessment of myocardial viability // *Methodist Deabakey Cardiovasc. J.* 2013. V. 9, № 3. P. 163–168.
83. *Fazio G., Vernuccio F., Lo Re G., Grassettoni E., Grutta G., Midiri M.* Magnetic resonance in the assessment of myocardial perfusion: a reliable alternative to myocardial scintigraphy? // *Minerva Cardioangiol.* 2013. V. 61, № 4. P. 483–485.
84. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. В 2-х т. Томск: СТТ, 2010. Т. 2. 418 с.
85. *Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилов В.Л.* Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // *Терапевтический архив.* 2004. № 9. С. 62–65.
86. *Beller G.A.* More evidence for the survival benefit of coronary revascularization versus medical therapy in patients with ischemic cardiomyopathy and hibernating myocardium // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013. V. 6, № 3. P. 355–357.
87. *Fanari Z., A Weiss S., Weintraub W.S.* Comparative effectiveness of revascularization strategies in stable ischemic heart disease: current perspective and literature review // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013. V. 11, № 10. P. 1321–1336.
88. *Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Антекаръ В.Д., Гарганеева А.А., Степачева Т.А., Калюжин В.В., Ахмедов Ш.Д.* Эволюция коронарной недостаточности после коронарного шунтирования у больных, перенесших инфаркт миокарда: результаты 5-летнего проспективного наблюдения // *Кардиология.* 2001. № 4. С. 34–38.
89. *Velazquez E.J., Lee K.L., O'Connor C.M., Oh J.K., Bonow R.O., Pohost G.M., Feldman A.M., Mark D.B., Panza J.A., Sopko G., Rouleau J.L., Jones R.H.* STICH Investigators. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007. V. 134, № 6. P. 1540–1547.
90. *Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L., Holly T.A., Binkley P.F., Desvigne-Nickens P., Drozd J., Farsky P.S., Feldman A.M., Doenst T., Michler R.E., Berman D.S., Nicolau J.C., Pellikka P.A., Wrobel K., Alotti N., Asch F.M., Favalaro L.E., She L., Velazquez E.J., Jones R.H., Panza J.A.* STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364, № 17. P. 1617–1625.
91. *Cortigiani L., Bigi R., Sicari R.* Is viability still viable after the STICH trial? // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012. V. 13, № 3. P. 219–226.
92. *Perrone-Filardi P., Pinto F.J.* Looking for myocardial viability after a STICH trial: not enough to close the door // *J. Nucl. Med.* 2012. V. 53, № 3. P. 349–352.
93. *Jha S., Flamm S.D., Kwon D.H.* Revascularization in heart failure in the post-STICH era // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2013. V. 10, № 4. P. 365–372.
94. *Shah B.N., Senior R.* Role of viability imaging in the post-STICH era // *Curr. Opin. Cardiol.* 2014. V. 29, № 2. P. 145–151.
95. *Daggubati R., Arumugham P., Ferguson T.B.Jr.* The world post STICH: is this a “Game Changer”? A surgeon's perspective – revascularization is still the treatment of choice // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013. V. 55, № 5. P. 470–475.
96. *Bogaert J., Gheysens O., Dymarkowski S., Goetschalckx K.* Comprehensive evaluation of hibernating myocardium: use of noninvasive imaging // *J. Thorac. Imaging.* 2014. V. 29, № 3. P. 134–146.
97. *Chareonthaitawee P., Barnes E., Rimoldi O., Camicci P.G., Burke M.M., Khaghani A.* Viability in chronic ischaemic cardiomyopathy: need for timely revascularisation // *Eur. J. Nucl. Med.* 1999. V. 26, № 11. P. 1521–1522.
98. *Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А.* Клинико-морфологические особенности дилатационной и ишемической кардиомиопатии // *Терапевт. архив.* 1999. № 12. С. 64–67.
99. *Гуреев С.В.* Хирургическое лечение ишемической кардиомиопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 24 с.
100. *Тепляков А.Т., Гракова Е.В.* Хроническая сердечная недостаточность. Эффективность реваскуляризации ишемизированного миокарда. Томск: СТТ, 2014. 260 с.
101. *Panza J.A., Velazquez E.J., She L., Smith P.K., Nicolau J.C., Favalaro R.R., Gradinac S., Chrzanowski L., Prabhakaran D., Howlett J.G., Jasinski M., Hill J.A., Szwed H., Larbalestier R., Desvigne-Nickens P., Jones R.H., Lee K.L., Rouleau J.L.* Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in LV dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 64, № 6. P. 553–561.
102. *Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A.* Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* 1986. V. 74. P. 1124–1136.
103. *Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М.* Пре- и посткондиционирование как способы кардиопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // *Журнал сердечная недостаточность.* 2008. № 1. С. 4–10.
104. *Marongiu E., Crisafulli A.* Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning // *Curr. Cardiol. Rev.* 2014. V. 10, № 4. P. 336–348.
105. *Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В.* Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditioning: от фундаментальных исследований к клинической практике // *Клиническая медицина.* 2014. № 2. С. 23–29.
106. *Chai Q., Liu J.* Early stage effect of ischemic preconditioning for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafts surgery: systematic review and meta-analysis // *Pak. J. Med. Sci.* 2014. V. 30, № 3. P. 642–648.
107. *Писаренко О.И.* Ишемическое preconditioning: от теории к практике // *Кардиология.* 2005. № 9. С. 62–72.
108. *Cohen M.V., Downey J.M.* Ischaemic preconditioning: can the protection be bottled? // *Lancet.* 1993. V. 342, № 8862. P. 6.
109. *Халиуллин И.Г., Ущико Д.В.* Влияние кратковременных эпизодов ишемии на постишемические реперфузионные

- нарушения сократимости изолированного сердца крысы // Кардиология. 1996. № 10. С. 63–67.
110. *Marti Llinares S.C., Carratala Pallares V.* Ischemic preconditioning. Is it always a beneficial phenomenon? // *Rev. Esp. Cardiol.* 1999. V. 52. P. 429–436.
111. *Hausenloy D.J.* Cardioprotection techniques: preconditioning, postconditioning and remote conditioning (basic science) // *Curr. Pharm. Des.* 2013. V. 19, № 25. P. 4544–4563.
112. *Shan Y., Sun S., Yang X., Weil M.H., Tang W.* Opioid receptor agonist reduces myocardial ischemic injury when administered during early phase of myocardial ischemia // *Resuscitation.* 2010. V. 81, № 6. P. 761–765.
113. *Heusch G.* Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic // *Lancet.* 2013. V. 381, № 9861. P. 166–175.
114. *Zhang G.M., Wang Y., Li T.D., Li X.Y., Su S.P., Sun Y.Y., Liu X.H.* Post-conditioning with gradually increased reperfusion provides better cardioprotection in rats // *World J. Emerg. Med.* 2014. V. 5, № 2. P. 128–134.
115. *Лущманов Ю.Б., Маслов Л.Н.* Ишемическое посткондиционирование сердца. Рецепторные механизмы и возможность клинического применения // Кардиология. 2010. № 6. С. 68–74.
116. *Bernink F.J., Timmers L., Beek A.M., Diamant M., Roos S.T., Van Rossum A.C., Appelman Y.* Progression in attenuating myocardial reperfusion injury: an overview // *Int. J. Cardiol.* 2014. V. 170, № 3. P. 261–269.
117. *Sivaraman V., Yellon D.M.* Pharmacologic therapy that simulates conditioning for cardiac ischemic/reperfusion injury // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014. V. 19, № 1. P. 83–96.
118. *Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянец Ю.А.* Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 6. С. 17–20.
119. *Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А.* Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2013. Т. 117, № 2. С. 5–9.
120. *Zhou H., He X.Y., Zhuang S.W., Wang J., Lai Y., Qi W.G., Yao Y.A., Liu X.B.* Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention // *World J. Emerg. Med.* 2014. V. 5, № 2. P. 96–102.
121. *Lincoff A.M., Toopol E.J.* Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // *Circulation.* 1993. V. 88. P. 1361–1374.
122. *Ito H.* Etiology and clinical implications of microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction // *Int. Heart J.* 2014. V. 55, № 3. P. 185–189.
123. *Герасимов А.М., Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н.* Феномен невосстановления коронарного кровотока (no-reflow) в практике эндоваскулярного хирурга // Вестник рентгенологии и радиологии. 2014. № 1. С. 51–55.
124. *Soukoulis V., Boden W.E., Smith S.C.Jr., O'Gara P.T.* Nonantithrombotic medical options in acute coronary syndromes: old agents and new lines on the horizon // *Circ. Res.* 2014. V. 114, № 12. P. 1944–1958.
125. *Agrawal S., Mehta P.K., Bairey Merz C.N.* Cardiac Syndrome X: Update 2014 // *Cardiol. Clin.* 2014. V. 32, № 3. P. 463–478.

Поступила в редакцию 13.10.2014 г.

Утверждена к печати 12.11.2014 г.

Калюжин Вадим Витальевич (✉) – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Беспалова Инна Давидовна – канд. мед. наук, зав. кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Калюжина Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

✉ **Калюжин Вадим Витальевич**, тел. 8-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

TOWARD THE QUESTION OF ISCHEMIC MYOCARDIAL DYSFUNCTION

Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Bespalova I.D.¹, Kalyuzhina Ye.V.¹

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *Institute of Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The authors of the review have analyzed papers published on the problem of ischemic myocardial dysfunction. They begin with a definition of the term “ischemia” (derived from two Greek words: *ischō*,

meaning to hold back, and haima, meaning blood) – a condition at which the arterial blood flow is insufficient to provide enough oxygen to prevent intracellular respiration from shifting from the aerobic to the anaerobic form. The poor rate of ATP generation from this process causes a decrease in cellular ATP, a concomitant rise in ADP, and ultimately, to depression inotropic (systolic) and lusitropic (diastolic) function of the affected segments of the myocardium. But with such simplicity of basic concepts, the consequences of ischemia so diverse. Influence of an ischemia on myocardial function so unequally at different patients, which is almost impossible to find two identical cases (as in the case of fingerprints). It depends on the infinite variety of lesions of coronary arteries, reperfusion (time and completeness of restoration of blood flow) and reactions of a myocardium which, apparently, has considerable flexibility in its response. Ischemic myocardial dysfunction includes a number of discrete states, such as acute left ventricular failure in angina, acute myocardial infarction, ischemic cardiomyopathy, stunning, hibernation, pre- and postconditioning. There are widely differing underlying pathophysiologic states. The possibility exists that several of these states can coexist.

KEY WORDS: myocardium, ischemia, reperfusion, dysfunction, hibernation, stunning, pre- and postconditioning, cardiomyopathy.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 57–71

References

- Jennings R.B. Myocardial ischemia – observations, definitions and speculations. *J. Moll. Cell. Cardiol.*, 1970, vol. 1, pp. 345–349.
- Kapelko V.I. *Kardiologiya*, 2005, no. 9, pp. 55–61 (in Russian).
- Sidorenko G.I. *Kardiologiya*, 1998, no. 11, pp. 91–96 (in Russian).
- Opie L.H. The ever expanding spectrum of ischemic left ventricular dysfunction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1994, vol. 8, pp. 297–304.
- Fallavollita J.A., Canty J.M.Jr. Hypoperfusion-induced contractile failure does not require changes in cardiac energetics. *Am. J. Physiol.*, 1999, vol. 276, pp. H1715–H1723.
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. *Heart failure*, 2002, no. 4, pp. 190–195 (in Russian).
- The pathophysiology of diseases of the cardiovascular system*. Lilli L. eds., per s angl. Moscow, BINOM. Knowledge Lab. Publ., 2003. 598 p. (in Russian).
- Belenkov Ju.N. *Kardiologiya*, 1996, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).
- Sidorenko B.A., Preobrazhenskij D.V. *Kardiologiya*, 2000, no. 9, pp. 106–119 (in Russian).
- Shabalin A.V., Nikitin Ju.P. *Kardiologiya*, 1999, no. 3, pp. 4–10 (in Russian).
- Carnota G.G., Gasilin V.S., Chernysheva G.V., Gorokhovskiy G.N. *Kremlin medicine*, 1999, no. 2, pp. 55–59 (in Russian).
- Buja L.M. The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria. *Tex. Heart Inst. J.*, 2013, vol. 40, no. 3, pp. 221–228.
- Bousselmi R., Lebbi M.A., Ferjani M. Myocardial ischemic conditioning: physiological aspects and clinical applications in cardiac surgery. *J. Saudi Heart Assoc.*, 2014, vol. 26, no. 2, pp. 93–100.
- Mozaffari M.S., Liu J.Y., Abebe W., Baban B. Mechanisms of load dependency of myocardial ischemia reperfusion injury. *Am. J. Cardiovasc. Dis.*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 180–196.
- Jennings R.B. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ. Res.*, 2013, vol. 113, no. 4, pp. 428–438.
- Kalyuzhin V.V., Kalyuzhin O.V., Teplyakov A.T., Karaulov A.V. Chronic heart failure: etiology, epidemiology, pathogenesis (hemodynamic, neurohumoral, immune, genetic aspects), diagnosis and treatment. Moscow, Medical information Agency Publ., 2006. 288 p. (in Russian).
- Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V., Stepacheva T.A. *Diastolic heart failure: current concepts of the pathogenesis, clinic, diagnostics and treatment*. Tomsk, Publishing house of Tomsk State University Publ., 2001. 60 p. (in Russian).
- Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Kamaev D.Ju. *Kardiologiya*, 2001, no. 4, pp. 58 (in Russian).
- Teplyakov A.T., Pushnikova E.Ju., Stepacheva T.A., Kalyuzhin V.V. *Therapeutic archive*, 2002, no. 10, pp. 77–80 (in Russian).
- Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovcov M.A. *Therapeutic Archive*, 2002, no. 12, pp. 15–18 (in Russian).
- Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Khlapov A.P. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 71–79 (in Russian).
- Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Беспалова И.Д., Кamaev D.Yu., Kalyuzhina Ye.V. *Therapeutic archive*, 2012, no. 12, pp. 18–22 (in Russian).
- Tereshhenko S.N., Demidova I.V., Aleksandrija L.G., Ageev F.T. *Heart failure*, 2000, no. 2, pp. 61–65 (in Russian).
- Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Vechersky Yu.Yu., Khlapov A.P., Kolesnikov R.N. *Diastole of the heart. Physiology and clinical pathophysiology*. Tomsk, Publishing house of TPU Publ., 2007. 212 p. (in Russian).
- Arrebola-Moreno A.L., Arrebola J.P., Moral-Ruiz A., Ramirez-Hernandez J.A., Melgares-Moreno R., Kaski J.C. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*, 2014, vol. 236, no 1, pp. 207–214.
- Cardiology: the national guide*. Yu.N. Belenkov, R.G. Oganov eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007. 1232 p. (in Russian).
- Ferrari R., Ceconi C., Curello S., Benigno M., La Canna G., Visioli O. Left ventricular dysfunction due to the new ischemic outcomes: stunning and hibernation. *J. Cardiovasc. Pharm.*, 1996, vol. 28, Suppl. 1, pp. S18–S26.
- Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Böhm M., Lopaschuk G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9932, pp. 1933–1943.
- Uebleis C., Hellweger S., Laubender R.P., Becker A., Sohn H.Y., Lehner S., Haug A., Bartenstein P., Cumming P., Van Kriekinge S.D., Slomka P.J., Hacker M. The amount of dysfunctional but viable myocardium predicts long-term sur-

- vival in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*, 2013, vol. 29, no. 7, pp. 1645–1653.
30. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., Percoco G., Toselli T., Antonioli G. Ischemic preconditioning, myocardial stunning, and hibernation: basic aspects. *Am. Heart J.*, 1999, V. 138, no 2 (Pt 2), pp. 61–68.
 31. Bokerija L.A., Chicherin I.N. *The nature and clinical significance of "new ischemic syndromes"*. Moscow, Scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev RAMS Publ., 2007. 302 p. (in Russian).
 32. Marwick T.H. The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implication. *Lancet*, 1997, vol. 351, pp. 815–819.
 33. Heyndrickx G.R., Baig H., Nellens P., Leusen I., Fishbein M.C., Vatner S.F. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am. J. Physiol.*, 1978, vol. 234, no. 6, pp. H653–H659.
 34. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982, vol. 66, no. 6, pp. 1146–1149.
 35. Sidorenko B.A., Preobrazhensky D.V. *Kardiologiya*, 1997, no. 2, pp. 98–101 (in Russian).
 36. Nemkov A.S., Jakovlev D.A., Borisov A.I., Belyj S.A. *Regional circulation and microcirculation*, 2011, no. 3, pp. 4–9 (in Russian).
 37. Bolli R., Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol. Rev.*, 1999, vol. 79, pp. 609–634.
 38. Heyndrickx G.R. Early reperfusion phenomena. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. 236–241.
 39. Wu X., Wu J., Yan X., Zhang Y. Enhancement of myocardial function and reduction of injury with levosimendan after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Cardiology*, 2014, vol. 128, no. 2, pp. 202–208.
 40. Shibata I., Cho S., Yoshitomi O., Ureshino H., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in swine. *Scand. Cardiovasc. J. Suppl.*, 2013, vol. 47, no. 1, pp. 50–57.
 41. Litvitsky P.F., Sandrikov V.A., Demurov Ye.A. *Adaptive and pathogenic effects of reperfusion and re-oxygenation of the myocardium*. Moscow, Medicine Publ., 1994. 320 p. (in Russian).
 42. Gross G.J., Kersten J.R., Warltier D.C. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, vol. 68, pp. 1898–1904.
 43. Penna C., Mancardi D., Rastaldo R., Pagliaro P. Cardioprotection: a radical view Free radicals in pre and postconditioning. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2009, vol. 1787, no. 7, pp. 781–793.
 44. Wang Z-H., Wu J-L., Liu L., Yu Z., Yang H-T. Concentration-dependent wrestling between detrimental and protective effects of H₂O₂ during myocardial ischemia/reperfusion open. *Cell Death and Disease*, 2014, vol. 5, p. e1297.
 45. Sanada S., Komuro I., Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 5, pp. H1723–H1741.
 46. Chen Y.R., Zweier J.L. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ. Res.*, 2014, vol. 114, no. 3, pp. 524–537.
 47. Tarasov N.I., Teplyakov A.T., Malakhovich Ye.V., Stepacheva T.A., Fedosova N.N., Kalyuzhin V.V., Pushnikova Ye.Yu. *Therapeutic archive*, 2002, no. 12, pp. 12–15 (in Russian).
 48. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov, 2012, no. 5, pp. 56–67.
 49. Neuhof C., Neuhof H. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury. *World J. Cardiol.*, 2014, V. 6, no 7, pp. 638–652.
 50. Takeshita D., Tanaka M., Mitsuyama S., Yoshikawa Y., Zhang G.X., Obata K., Ito H., Taniguchi S., Takaki M. A new calpain inhibitor protects left ventricular dysfunction induced by mild ischemia-reperfusion in *in situ* rat hearts. *J. Physiol. Sci.*, 2013, vol. 63, no. 2, pp. 113–123.
 51. Chandrashekhar Y., Prahash A.J., Sen S., Gupta S., Anand I.S. Cardiomyocytes from hearts with left ventricular dysfunction after ischemia-reperfusion do not manifest contractile abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 34, no. 2, pp. 594–602.
 52. Swan H.J.C. Left ventricular dysfunction in ischemic heart disease: fundamental importance of the fibrous matrix. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1994, vol. 8, pp. 305–312.
 53. Lin L., Knowlton A.A. Innate immunity and cardiomyocytes in ischemic heart disease. *Life Sci.*, 2014, vol. 100, no. 1, pp. 1–8.
 54. Ha T., Liu L., Kelley J., Kao R., Williams D., Li C. Toll-like receptors: new players in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Antioxid. Redox Signal.*, 2011, vol. 15, no. 7, pp. 1875–1893.
 55. Ke D., Fang J., Fan L., Chen Z., Chen L. Regulatory T cells contribute to rosuvastatin-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *Coron. Artery Dis.*, 2013, vol. 24, no. 4, pp. 334–341.
 56. Timmers L., Pasterkamp G., de Hoog V.C., Arslan F., Appelman Y., de Kleijn D.P. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc. Res.*, 2012, vol. 94, no. 2, pp. 276–283.
 57. Jin C., Cleveland J.C., Ao L., Li J., Zeng Q., Fullerton D.A., Meng X. Human myocardium releases heat shock protein 27 (HSP27) after global ischemia: the proinflammatory effect of extracellular HSP27 through toll-like receptor (TLR)-2 and TLR4. *Mol. Med.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 280–289.
 58. Romero J., Kahan J., Kelesidis I., Makani H., Wever-Pinzon O., Medina H., Garcia M.J. CMR imaging for the evaluation of myocardial stunning after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective trials. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2013, vol. 14, no. 11, pp. 1080–1091.
 59. Karacavus S., Celik A., Tutus A., Kula M., Oguzhan A., Kalay N. Can left ventricular parameters examined by gated myocardial perfusion scintigraphy and strain echocardiography be prognostic factors for major adverse cardiac events? *Hell. J. Nucl. Med.*, 2014, vol. 17, no. 1, pp. 10–11.
 60. Belenkov Ju.N., Saidova M.A. *Kardiologiya*, 1999, no. 1, pp. 6–13 (in Russian).
 61. Kim H.K., Chang S.A., Sohn D.W., Kim D.H., Kim Y.J., Oh B.H., Park Y.B. Persistent regional diastolic dysfunction after myocardial ischemia and the effect of statin treatment: assessment with two-dimensional radial strain rate. *Echocardiography*, 2010, vol. 27, no. 3, pp. 244–252.
 62. Dadabayev A.R., Yin G., Latchoumycandane C., McIntyre T.M., Lesnefsky E.J., Penn M.S. Apolipoprotein A1 regulates coenzyme Q10 absorption, mitochondrial function, and infarct size in a mouse model of myocardial infarction. *J. Nutr.*, 2014, vol. 144, no. 7, pp. 1030–1036.
 63. Shibata I., Cho S., Yoshitomi O., Ureshino H., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in

- swine. *Scand. Cardiovasc. J. Suppl.*, 2013, vol. 47, no. 1, pp. 50–57.
64. Boden W.E., Brooks W.W., Conrad C.H., Bing O.H., Hood W.B.Jr. Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction: “maimed myocardium”. *Am. Heart J.*, 1995, vol. 130, no. 4, pp. 922–932.
 65. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium. *Am. Heart J.*, 1989, vol. 117, pp. 211–221.
 66. Shah B.N., Khattar R.S., Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur. Heart J.*, 2013, vol. 34, no. 18, pp. 1323–1336.
 67. Burn S., Walters M., Caplin J. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure. *Postgrad. Med. J.*, 1999, vol. 75, pp. 419–421.
 68. Ferrari R. The search for the hibernating myocardium – have we reached the limit? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1999, vol. 13, pp. 137–143.
 69. Rahimtoola S.H. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu. Rev. Med.*, 1999, vol. 50, pp. 75–86.
 70. Bax J.J., Visser F.C., Poldermans D., Elhendy A., Cornel J.H., Boersma E., Valkema R., Van Lingen A., Fioretti P.M., Visser C.A. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J. Nucl. Med.*, 2001, vol. 42, pp. 79–86.
 71. Fiechter M., Fuchs T.A., Stehli J., Jacobs S., Falk V., Kaufmann P.A. Reversible true myocardial hibernation. *Eur. Heart J.*, 2013, V. 34, no. 9, p. 648.
 72. Verheyen F., Racz R., Borgers M., Driesen R.B., Lenders M.H., Flameng W.J. Chronic hibernating myocardium in sheep can occur without degenerating events and is reversed after revascularization. *Cardiovasc. Pathol.*, 2014, vol. 23, no. 3, pp. 160–168.
 73. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Kalyuzhin O.V. *Heart failure in patients with ischemic heart disease. Facts, assumptions and speculation.* Tomsk, Siberian state medical University Publ., 2002. 54 p. (in Russian).
 74. Yellon D.M., Rachimtoola S.H., Opie L.H. *New ischemic syndromes.* New York, Lippincott-Raven, 1997. 236 p.
 75. Cyplenkova V.G. *Kardiologiya*, 2005, no. 9, pp. 52–55 (in Russian).
 76. Dispersyn G.D., Ausma J., Thone F., Flameng W., Vanoverschelde J.L., Allessie M.A., Ramaekers F.C., Borgers M. Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc. Res.*, 1999, vol. 43, no. 4, pp. 947–957.
 77. Hlapov A.P., Vecherskij Ju.Ju., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Mustafina L.R., Shipulin V.M., Novitsky V.V. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2008, vol. 7, no. 3, pp. 33–37 (in Russian).
 78. Cyplenkova V.G. *Kardiologiya*, 2013, no. 9, pp. 52–55 (in Russian).
 79. Camici P.G., Rimoldi O. Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients. *Cardiol. Rev.*, 1999, vol. 7, pp. 39–43.
 80. Saidova M.A. *Kardiologiya*, 2005, no. 9, pp. 47–54 (in Russian).
 81. Nemkov A.S., Yakovlev D.A., Borisov A.I., Belyj S.A. *Regional Circulation and Microcirculation*, 2011, vol. 10, no. 2, pp. 5–12 (in Russian).
 82. Van Assche L.M., Kim H.W., Kim R.J. Cardiac MR for the assessment of myocardial viability. *Methodist Deakey Cardiovasc. J.*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 163–168.
 83. Fazio G., Vernuccio F., Lo Re G., Grassedonio E., Grutta G., Midiri M. Magnetic resonance in the assessment of myocardial perfusion: a reliable alternative to myocardial scintigraphy? *Minerva Cardioangiol.*, 2013, vol. 61, no. 4, pp. 483–485.
 84. National guidelines on radionuclide diagnostics. In 2 vol. Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov eds., Tomsk, STT Publ., 2010. vol. 2. 418 p. (in Russian).
 85. Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L. *Therapeutic Archive*, 2004, no. 9, pp. 62–65 (in Russian).
 86. Beller G.A. More evidence for the survival benefit of coronary revascularization versus medical therapy in patients with ischemic cardiomyopathy and hibernating myocardium. *Circ. Cardiovasc. Imaging.*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 355–357.
 87. Fanari Z., A Weiss S., Weintraub W.S. Comparative effectiveness of revascularization strategies in stable ischemic heart disease: current perspective and literature review. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2013, vol. 11, no. 10, pp. 1321–1336.
 88. Teplyakov A.T., Rybalchenko Ye.V., Aptekar' V.D., Garganeeva A.A., Stepacheva T.A., Kalyuzhin V.V., Akhmedov Sh.D. *Kardiologiya*, 2001, no. 4, pp. 34–38 (in Russian).
 89. Velazquez E.J., Lee K.L., O'Connor C.M., Oh J.K., Bonow R.O., Pohost G.M., Feldman A.M., Mark D.B., Panza J.A., Sopko G., Rouleau J.L., Jones R.H. STICH Investigators. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2007, vol. 134, no. 6, pp. 1540–1547.
 90. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L., Holly T.A., Binkley P.F., Desvigne-Nickens P., Drozd J., Farsky P.S., Feldman A.M., Doenst T., Michler R.E., Berman D.S., Nicolau J.C., Pellikka P.A., Wrobel K., Alotti N., Asch F.M., Favalaro L.E., She L., Velazquez E.J., Jones R.H., Panza J.A. STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, no. 17, pp. 1617–1625.
 91. Cortigiani L., Bigi R., Sicari R. Is viability still viable after the STICH trial? *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 219–226.
 92. Perrone-Filardi P., Pinto F.J. Looking for myocardial viability after a STICH trial: not enough to close the door. *J. Nucl. Med.*, 2012, vol. 53, no. 3, pp. 349–352.
 93. Jha S., Flamm S.D., Kwon D.H. Revascularization in heart failure in the post-STICH era. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2013, vol. 10, no. 4, pp. 365–372.
 94. Shah B.N., Senior R. Role of viability imaging in the post-STICH era. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 145–151.
 95. Daggubati R., Arumugham P., Ferguson T.B.Jr. The world post STICH: is this a “Game Changer”? A surgeon's perspective – revascularization is still the treatment of choice. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2013, vol. 55, no. 5, pp. 470–475.
 96. Bogaert J., Gheysens O., Dymarkowski S., Goetschalckx K. Comprehensive evaluation of hibernating myocardium: use of noninvasive imaging. *J. Thorac. Imaging*, 2014, vol. 29, no. 3, pp. 134–146.
 97. Chareonthaitawee P., Barnes E., Rimoldi O., Camici P.G., Burke M.M., Khaghani A. Viability in chronic ischaemic cardiomyopathy: need for timely revascularisation. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999, vol. 26, no. 11, pp. 1521–1522.
 98. Simonenko V.B., Bojcov S.A., Gluhov A.A. *Therapeutic archive*, 1999, no 12, pp. 64–67 (in Russian).
 99. Gureev S.V. Surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. Author. dis. cand. med. sci. Moscow, 1997. 24 p. (in Russian).
 100. Teplyakov A.T., Grakova E.V. Chronic heart failure. The effectiveness of revascularization of the ischemic myocardium. Tomsk, STT Publ., 2014. 260 p. (in Russian).
 101. Panza J.A., Velazquez E.J., She L., Smith P.K., Nicolau J.C., Favalaro R.R., Gradinac S., Chrzanowski L., Prabhakaran D., Howlett J.G., Jasinski M., Hill J.A., Szwed H., Larbalestier R.,

- Desvigne-Nickens P., Jones R.H., Lee K.L., Rouleau J.L. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in LV dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, no. 6, pp. 553–561.
102. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, vol. 74, pp. 1124–1136.
103. Szlachto E.V., Nifontov E.M., Galagoudza M.M. *Heart failure*, 2008, no. 1, pp. 4–10 (in Russian).
104. Marongiu E., Crisafulli A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2014, vol. 10, no. 4, pp. 336–348.
105. Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotel'nikova Ye.V. *Clinical Medicine*, 2014, no. 2, pp. 23–29 (in Russian).
106. Chai Q., Liu J. Early stage effect of ischemic preconditioning for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafts surgery: systematic review and meta-analysis. *Pak. J. Med. Sci.*, 2014, vol. 30, no. 3, pp. 642–648.
107. Pisarenko O.I. *Kardiologiya*, 2005, no. 9, pp. 62–72 (in Russian).
108. Cohen M.V., Downey J.M. Ischaemic preconditioning: can the protection be bottled? *Lancet*, 1993, vol. 342, no. 8862, p. 6.
109. Khaliulin I.G., Ushcheko D.V. *Kardiologiya*, 1996, no. 10, pp. 63–67 (in Russian).
110. Marti Llinares S.C., Carratala Pallares V. Ischemic preconditioning. Is it always a beneficial phenomenon? *Rev. Esp. Cardiol.*, 1999, vol. 52, pp. 429–436.
111. Hausenloy D.J. Cardioprotection techniques: preconditioning, postconditioning and remote conditioning (basic science). *Curr. Pharm. Des.*, 2013, vol. 19, no. 25, pp. 4544–4563.
112. Shan Y., Sun S., Yang X., Weil M.H., Tang W. Opioid receptor agonist reduces myocardial ischemic injury when administered during early phase of myocardial ischemia. *Resuscitation*, 2010, vol. 81, no. 6, pp. 761–765.
113. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*, 2013, vol. 381, no. 9861, pp. 166–175.
114. Zhang G.M., Wang Y., Li T.D., Li X.Y., Su S.P., Sun Y.Y., Liu X.H. Post-conditioning with gradually increased reperfusion provides better cardioprotection in rats. *World J. Emerg. Med.*, 2014, vol. 5, no. 2, pp. 128–134.
115. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N. *Kardiologiya*, 2010, no. 6, pp. 68–74 (in Russian).
116. Bernink F.J., Timmers L., Beek A.M., Diamant M., Roos S.T., Van Rossum A.C., Appelman Y. Progression in attenuating myocardial reperfusion injury: an overview. *Int. J. Cardiol.*, 2014, vol. 170, no. 3, pp. 261–269.
117. Sivaraman V., Yellon D.M. Pharmacologic therapy that simulates conditioning for cardiac ischemic/reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2014, V. 19, no 1, pp. 83–96.
118. Bepalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medjancev Ju.A. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, no. 6, pp. 17–20 (in Russian).
119. Bepalova I.D., Ryazantseva, N.V., Kalyuzhin V.V., Afanas'eva D.S., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2013, vol. 117, no. 2, pp. 5–9 (in Russian).
120. Zhou H., He X.Y., Zhuang S.W., Wang J., Lai Y., Qi W.G., Yao Y.A., Liu X.B. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World J. Emerg. Med.*, 2014, vol. 5, no. 2, pp. 96–102.
121. Lincoff A.M., Toopol E.J. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation*, 1993, vol. 88, pp. 1361–1374.
122. Ito H. Etiology and clinical implications of microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Int. Heart J.*, 2014, vol. 55, no. 3, pp. 185–189.
123. Gerasimov A.M., Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N. *Bulletin of Rontgenology and Radiology*, 2014, no. 1, pp. 51–55 (in Russian).
124. Soukoulis V., Boden W.E., Smith S.C.Jr., O'Gara P.T. Nonantithrombotic medical options in acute coronary syndromes: old agents and new lines on the horizon. *Circ. Res.*, 2014, vol. 114, no. 12, pp. 1944–1958.
125. Agrawal S., Mehta P.K., Bairey Merz C.N. Cardiac Syndrome X: Update 2014. *Cardiol. Clin.*, 2014, vol. 32, no. 3, pp. 463–478.

Kalyuzhin Vadim V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tepliyakov Alexander T., Institute of Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Bepalova Inna D., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kalyuzhina Yelena V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kalyuzhin Vadim V.**, Ph. +7-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru