

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

ТУТЕР

Денис Сергеевич

ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИ-
ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ТЕЧЕНИЕ ОПЕРАЦИИ И
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ШУНТИРОВАНИИ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

14.01.05 - кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Копылов Филипп Юрьевич

Москва, 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.....	4
Новизна.....	6
Практическая значимость.....	7
Основные положения, выносимые на защиту.....	7
Степень достоверности и апробация результатов.....	8
Личный вклад.....	8
Соответствие паспорту научной специальности.....	9
Внедрение в клиническую практику.....	9
Публикации.....	9
Объем и структура диссертации.....	10
1 ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Цель исследования.....	10
Задачи исследования.....	10
2 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
2.1 Ишемическая болезнь сердца. Варианты и сложности хирургического лечения.....	12
2.2 Повреждение миокарда при ишемии и реперфузии.....	15
2.3 Варианты кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий.....	20
2.4 Ишемическое preconditioning.....	25
2.5 Гипоксические тренировки как разновидность preconditioning.....	31
2.6 Заключение.....	37
3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Критерии включения пациентов в исследование.....	38
3.2 Набор пациентов.....	39
3.3 Методы исследования.....	40
3.4 Дизайн исследования.....	42

3.5 Характеристика пациентов.....	45
3.6 Статистический анализ данных.....	51
4 РЕЗУЛЬТАТЫ	
4.1 Безопасность исследуемых процедур.....	52
4.2 Частота периоперационных осложнений.....	57
4.3 Динамика высокочувствительного тропонина I в исследуемых группах.....	60
4.4 Динамика лактата крови в исследуемых группах.....	63
5 ОБСУЖДЕНИЕ.....	65
6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
7 ВЫВОДЫ.....	74
8 ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	76
9 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	77
10 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	79

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Ключевая роль сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей заболеваемости и смертности населения во всем мире не вызывает сомнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 году от ССЗ умерло 17,7 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) здесь занимает одно из центральных мест. Из общего числа смертей от ССЗ почти половина (7,4 миллиона человек) умерли от ИБС [ВОЗ 2017]. Причем в последнее время во всем мире отмечается тенденция к ее омоложению и распространению на различные категории населения [1]. В подавляющем большинстве случаев нарушение кровообращения развивается на фоне атеросклеротических изменений стенок сосудов. Эффективная первичная и вторичная профилактика ССЗ, старение населения приводит к тому, что пациентов с многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий становится все больше. И наиболее эффективной методикой улучшения прогноза этой группы пациентов остается реваскуляризация миокарда путем коронарного шунтирования (КШ) [2, 3]. Вследствие все большего распространения малоинвазивных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) структура пациентов, поступающих для проведения шунтирования, также постепенно меняется. Отмечается увеличение возраста больных, подвергающихся хирургическому лечению, что, в свою очередь, ведет к увеличению числа пациентов высокого риска. Хотя параллельно продолжается постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической методик, интраоперационная летальность даже в ведущих кардиохирургических центрах сохраняется на уровне 2%, а количество жизнеугрожающих осложнений (интраоперационный инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма) достигает 5% [4].

Долгое время прогресс в кардиохирургии был тесно связан с уровнем развития искусственного кровообращения (ИК). В настоящее время ИК с

использованием кардиopleгии позволяет выполнять практически все виды хирургических вмешательств на сердце, в том числе на коронарных артериях. Но, не смотря на огромный прогресс в области перфузиологии, ИК имеет ряд существенных недостатков, неблагоприятно воздействующих как на миокард, так и на организм в целом. Ухудшается перфузия органов и тканей, провоцируется возникновение системной воспалительной реакции, которая может сопровождаться дисфункцией различных органов и систем, что значительно ухудшает восстановление больных и увеличивает сроки как их нахождения в реанимации, так и общего периода госпитализации.

Одним из методов патогенетического воздействия на интраоперационные процессы повреждения миокарда в ходе операции является клиническое применение эффектов прекодиционирования [5]. Данный феномен заключается в том, что кратковременная ишемия (гипоксия) и последующая реперфузия как самого сердца, так и отдаленных от него частей организма (в том числе конечностей) инициирует каскад определенных биохимических и молекулярных процессов в кардиомиоцитах, что приводит к повышению устойчивости сердца к последующим повреждающим факторам [6, 7]. Подобного эффекта возможно достичь как с помощью однократного кратковременного эпизода ишемии непосредственно (за 1-2 часа) перед хирургическим вмешательством, так и при повторном многократном воздействии коротких эпизодов ишемии/гипоксии, чередующимися с нормоксическими паузами (интервальные гипоксические тренировки - ИГТ) за несколько дней до операции. Поскольку в ходе данных тренировок воздействующим фактором является гипоксическая гипоксия с последующей реоксигенацией, то можно говорить об аккумуляровании отсроченных эффектов повторяющихся эпизодов гипоксического прекодиционирования [8]. В настоящее время активно исследуются различные варианты прекодиционирования: гипоксическое, дистантное ишемическое (ДИП), а также возможность кардиопротекции с помощью фармацевтических препаратов (аденозин, никорандил и др.), принцип действия которых схож с

физиологическим механизмом preconditionирования. И хотя результаты первых исследований представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность использования известных форм preconditionирования в клинической практике вызывает все больше сомнений. Во многом это объясняется различными методиками проведения процедур, а также влиянием используемых в ходе операции анестетиков. Таким образом, актуальной задачей остается как поиск оптимальных схем уже известных методов preconditionирования миокарда, так и разработка новых способов достижения кардиопротекции.

Новизна

Сочетание коротких курсов гипоксии и гипероксии (гипоксигипероксические тренировки, ИГГТ) ранее не использовалось в качестве метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий. Также не проводилось прямого сравнения различных вариантов preconditionирования.

Впервые нами проведено проспективное плацебо-контролируемое клиническое исследование влияния короткого курса интервальных гипоксигипероксических тренировок на течение операции и ранний послеоперационный период при шунтировании коронарных артерий.

Также впервые проведено прямое сравнение двух разных механизмов preconditionирования миокарда – дистантного ишемического и гипоксигипероксического.

Продемонстрирована безопасность проведения интервальных гипоксигипероксических тренировок у пациентов с тяжелой формой ИБС, имеющих показания к шунтированию коронарных артерий.

Показана возможность снижения степени повреждения миокарда в ходе коронарного шунтирования с помощью ИГГТ и преимущество данного метода preconditionирования перед ДИП.

Учитывая меньшую степень накопления лактата у пациентов, прошедших короткий курс ИГГТ по сравнению с ДИП и группой контроля,

впервые показана возможность сохранения энергоэффективности кардиомиоцитов после шунтирования коронарных артерий с помощью ИГГТ.

Практическая значимость

Учитывая большое число проводимых операций шунтирования коронарных артерий и их значительную травматичность, необходим поиск методов улучшения послеоперационного прогноза пациентов, снижения числа интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. Продемонстрирована безопасность и возможность достижения кардиопротекции с помощью новой методики – короткого курса ИГГТ. Одновременно показана неэффективность использования с этой целью ДИП. В результате разработана схема прекондиционирования сердца, пригодная к использованию в клинической практике, потенциально способная сократить число периоперационных осложнений и, как следствие, уменьшить продолжительность госпитализации и снизить экономические расходы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Короткий четырехдневный курс интервальных гипоксигипероксических тренировок безопасен и может быть использован в качестве метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.

2. С помощью четырехдневного курса интервальных гипоксигипероксических тренировок возможно уменьшить степень повреждения сердца при коронарном шунтировании с использованием ИК согласно динамике Тропонина I через сутки после операции по сравнению с традиционной схемой предоперационной подготовки.

3. С помощью четырехдневного курса интервальных гипоксигипероксических тренировок возможно сохранение большей энергоэффективности кардиомиоцитов после оперативного вмешательства

согласно степени накопления лактата по сравнению с традиционной схемой предоперационной подготовки и ДИП.

4. Прекондиционирование с помощью гипоксии-гипероксических тренировок является более эффективным методом кардиопротекции, чем дистантное ишемическое прекондиционирование.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные результаты доложены на Всероссийской научно-практической междисциплинарной конференции с международным участием «Реабилитация и профилактика» (Москва, 2015г.), Европейском кардиологическом конгрессе (Барселона, 2017г.).

Диссертация апробирована на заседании кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 22 февраля 2019 года.

Личный вклад

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Тутера Д.С., получены им самостоятельно на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Первоначально было изучено 356 историй болезней пациентов с ишемической болезнью сердца, поступивших в УКБ №1 Первого МГМУ им.

И.М. Сеченова, которым планировалось проведение планового КШ. Из них 127 больных были включены в исследование. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, согласно критериям включения/исключения проводил скрининг и набор пациентов, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование больных перед и после операции КШ. Лично проводил процедуры ДИП и ИГГТ. Во время операции и в послеоперационном периоде осуществлял контроль состояния всех пациентов. Проводил оценку продолжительности нахождения больных в стационаре. Самостоятельно осуществлял анализ полученных данных, статистическую обработку клинических показателей пациентов с использованием статистических программ. Вклад автора является определяющим в обсуждении результатов исследования в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология. Согласно формуле данной специальности, решается вопрос, напрямую связанный с заболеванием сердечно-сосудистой системы - ишемической болезнью сердца. Данная патология на сегодняшний день занимает одно из ведущих мест в инвалидизации и смертности населения планеты. Выполнена работа в соответствии со следующими пунктами паспорта специальности ВАК: 3 (заболевания коронарных артерий сердца), 6 (атеросклероз).

Внедрение в клиническую практику

Описанная в данной работе схема предоперационной подготовки при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК используется в клинической практике в Университетской клинической больнице №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Полученные результаты используются в лекционных материалах на кафедре профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано девять печатных работ, в том числе три статьи с результатами в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 94 страницах машинописи, иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками, состоит из введения, обзора медицинской литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 186 публикаций.

1. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования:

Оценить эффективность и безопасность интервальных гипоксии-гипероксических тренировок в сравнении с дистантным ишемическим прекондиционированием и традиционной схемой предоперационной подготовки как метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.

Задачи исследования:

1. Оценить безопасность короткого 4-х дневного курса интервальных гипоксии-гипероксических тренировок и дистантного

ишемического preconditionирования как методов кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.

2. Оценить частоту интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений на фоне различных схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием искусственного кровообращения.

3. Оценить разницу в степени нарастания уровня тропонина I после операции (через 2 и 24 часа) на фоне различных схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием ИК.

4. Оценить возможность сохранения энергоэффективности кардиомиоцитов после оперативного вмешательства согласно степени накопления лактата после операции (через 24 часа) на фоне различных схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием ИК.

5. Сравнить эффективность интервальных гипоксии-гипероксических тренировок и дистантного ишемического preconditionирования как методов кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1 Ишемическая болезнь сердца. Варианты и сложности хирургического лечения.

Как известно, в основе развития ИБС лежит дисбаланс между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Клиническими проявлениями могут быть: внезапная коронарная смерть (остановка сердца), различные формы стенокардии (нестабильная, стабильная и вазоспастическая), инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, а также нарушения ритма сердца или сердечная недостаточность. В подавляющем числе случаев субстратом для развития ИБС служит атеросклероз коронарных артерий.

В России согласно имеющейся статистике ежегодная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний превышает один миллион человек [9]. Как уже было сказано выше, ИБС ответственна почти за половину этих смертей. Общая заболеваемость ИБС при этом продолжает расти: в 2010 году зафиксировано 516,3 случаев на 100 тыс. населения, а в 2016 году 701,3 случаев на 100 тыс. населения соответственно [10].

Прогресс в понимании этиологии и механизмов патогенеза кардиологических заболеваний, бурное развитие фармакологии, а также значимые достижения в области эндоваскулярных методов лечения дают пациентам возможность во многих случаях избежать травмирующих операций на открытом сердце. Однако возможности консервативной терапии и ЧКВ остаются не безграничны. И обратной стороной становится увеличение числа пациентов высокого риска (пожилых и с рядом тяжелых сопутствующих заболеваний), для которых шунтирование коронарных артерий остается единственным вариантом улучшения прогноза и качества жизни.

История изучения ИБС насчитывает уже несколько столетий. В далеком 1768 году английский врач Уильям Геберден (William Heberdeen) впервые описал симптомы стенокардии. Начиная с 19-го века становится известна связь

более в грудной клетке с летальными случаями, появляется понятие «сердечный приступ». С изобретением Эйнтховеном в начале 20-го века электрокардиограммы (ЭКГ) начинается новая эра в кардиологии. Немалый вклад внесли отечественные клиницисты. Впервые в мире Василием Парменовичем Образцовым совместно с Николаем Дмитриевичем Стражеско в 1909 году был поставлен прижизненный диагноз тромбоза коронарной артерии. Уже в 1929 году Вернер Форсман (Werner Forssmann) осуществил первую катетеризацию сердца, проведя катетер через локтевую вену в правое предсердие. Однако селективная ангиография коронарных артерий в связи с несовершенством имеющегося в то время инструментария начала входить клиническую практику лишь во второй половине 20-го века. Это послужило началом активного развития кардиохирургии. В дальнейшем коронарное шунтирование прочно заняло свое место в лечении больных ИБС. Первые операции выполнялись на работающем сердце без ИК [11, 12, 13]. На начальном этапе из-за отсутствия как технических возможностей, так и достаточного опыта редко удавалось добиться полной реваскуляризации миокарда, осложнения были крайне часты [11, 14]. Революционным стало внедрение ИК [15]. С этого времени практически все кардиохирургические операции, в том числе шунтирование коронарных артерий, стали выполнять на остановленном сердце в условиях ИК. Одним из основных преимуществ операции на остановленном сердце является возможность произвести полное восстановление кровотока в измененных сосудах, включая артерии с диффузным коронароатеросклерозом, когда помимо шунтирования могут потребоваться дополнительные процедуры, такие как эндартерэктомия с реконструкцией стенки сосуда. Остановленное сердце позволяет хирургу в достаточно комфортных условиях выполнять самые сложные вмешательства [16]. Однако со временем стали очевидны и ряд существенных недостатков данного метода: возникновение системного воспалительного ответа, эмболии при пункции атеросклеротически измененной аорты, осложнения со стороны

других органов и систем, в первую очередь центральной нервной системы и почек, интраоперационные кровотечения [17, 18].

Синдром системного воспалительного ответа развивается при контакте клеток крови и белков плазмы с различными участками аппарата ИК [19]. Особенно часто данное осложнение встречается у пожилых людей, что может быть причиной развития полиорганной недостаточности [20]. Известен достаточно высокий риск развития инсульта и энцефалопатии в ходе проведения шунтирования коронарных артерий с использованием ИК [21, 22]. Наиболее частой причиной данных осложнений считаются микроэмболии во время ИК и манипуляций на аорте, частота инсульта по некоторым данным может достигать 6% [23]. Нередким осложнением операций с ИК является кровотечение вследствие нарушения гемостаза (частота до 5%), причиной которого является повреждение тромбоцитов и нарушение функции фибринолитической системы при циркуляции крови в контуре аппарата ИК [24, 25]. Тяжелым осложнением в послеоперационном периоде является острая почечная недостаточность (ОПН) [26]. Основными факторами риска являются пожилой возраст, сопутствующие хронические заболевания почек в сочетании с интраоперационной гипотермией, гемодилюцией и системной воспалительной реакцией [27]. По данным литературы, снижение скорости клубочковой фильтрации в раннем послеоперационном периоде наблюдается у более чем 1/5 части пациентов, перенесших КШ с ИК [28].

Учитывая все вышеперечисленное, в последнее время вновь набирает популярность идея проведения шунтирования артерий сердца без использования ИК. Однако, во всяком случае пока, «золотым стандартом» при стенозирующем многососудистом поражении коронарных артерий остается реваскуляризация с остановкой сердца в условиях ИК [3].

Практически одновременно с операциями на открытом сердце начали проводиться попытки реваскуляризации миокарда с помощью эндоваскулярных вмешательств. Долгое время в связи с недостаточными знаниями о системе гемостаза, отсутствием адекватной антиагрегантной и антикоагулянтной

терапии, а также несовершенством имеющегося инструментария, в плановой кардиохирургии ЧКВ оставались в тени «больших операций» [29]. Однако в последние годы на фоне внедрения в широкую практику коронарных стентов с лекарственным покрытием 2-го поколения однозначность преимуществ шунтирования все чаще ставится под сомнение [30, 31]. Несколько последних крупных мета-анализов показали отсутствие значимых различий по числу основных осложнений (летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт) при сравнении шунтирования коронарных артерий и ЧКВ при условии использования покрытых стентов нового поколения [32, 33]. Но значимым преимуществом операций КШ всеми авторами отмечается меньшее число повторных реваскуляризаций в течение 5-10 лет после оперативного лечения. Таким образом, согласно последним рекомендациям, шунтирование коронарных артерий остается основным методом лечения пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [34]. И улучшение результатов оперативного лечения, поиск новых способов защиты миокарда от интраоперационного повреждения остается актуальной задачей.

2.2 Повреждение миокарда при ишемии и реперфузии.

Основной причиной осложнений в ходе КШ безусловно является ухудшение перфузии миокарда и всего организма в целом. Снижение кровоснабжения как в момент пережатия аорты и подключения аппарата искусственного кровообращения, так и во время всего периода остановки сердца приводит к дисбалансу между потребностью тканей в кислороде и его поступлением, вызывая гипоксию. Как результат, запускается целый спектр патологических процессов. Уменьшается концентрация цАМФ, развивается эндотелиальная дисфункция, ухудшается барьерная функция эндотелиальных клеток, происходит увеличение проницаемости стенок сосудов и нарастание отека. Нарушается синтез ряда регуляторных белков, что приводит к углублению тканевой ишемии [35]. Параллельно в ишемизированных тканях

происходит накопление провоспалительных агентов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, активируется система комплемента. Усиливается агрегация тромбоцитов, что влечет за собой ухудшение реологических свойств крови. На фоне ишемии нарушается аэробный энергетический метаболизм. Увеличивается роль свободных жирных кислот в синтезе АТФ и параллельно снижается потребление глюкозы, сердце превращается из потребителя лактата в его источник. Нарастает внутриклеточный ацидоз. Появляются внутриклеточные электролитные нарушения в связи с изменением работы канала Na^+/K^+ -АТФазы и активацией $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов в мембранах кардиомиоцитов. В результате происходит перегрузка клеток кальцием [36, 37]. Все эти патологические события достигают высшей точки с открытием митохондриальных пор (mitochondrial permeability transition pore – mPTP) как одного из основных факторов клеточной гибели при ишемическом повреждении [38]. Данные поры - это крупный неспецифический канал во внутренней митохондриальной мембране. В нормальном состоянии закрыт, но открывается в ответ на резкое увеличение концентрации АФК и чрезмерное увеличение в митохондриях количества Ca^{2+} [39, 40]. В результате проницаемость внутренней мембраны резко возрастает. Исчезает протонный электрохимический градиент, прекращается синтез АТФ, происходит дальнейшее накопление АФК и, в конечном счете, отек и разрыв органеллы. Этот метод смерти считается одним из механизмов регулируемого некроза [41, 42].

Однако одновременно активируются и защитные механизмы, приводящие к увеличению устойчивости тканей к гипоксии. В частности происходит ингибирование групп ферментов пролилгидроксилаз (PHD), поскольку для нормальной работы им требуется кислород в качестве кофактора. Гипоксия-ассоциированное ингибирование PHD-ферментов – основной механизм регулирования работы гипоксией-индуцируемого фактора-1 (HIF-1) [43]. HIF-1 является транскрипционным комплексом, осуществляющим функцию главного регулятора гомеостаза кислорода в

организме [44]. Этот белок состоит из субъединицы HIF-1 β и кислород-регулируемой субъединицы HIF-1 α . Именно HIF-1 α подвергается гидроксилированию PHD-ферментами, что приводит к связыванию с белком фон Хиппель-Линдау и последующей деградации [45, 46, 47]. Таким образом, в условиях гипоксии увеличивается концентрация HIF-1, напрямую влияющего на клеточный метаболизм. Через экспрессию в митохондриях пируватдегидрогеназной киназы он активирует превращение пирувата в ацетил-КоА, от чего зависит анаэробный метаболизм клеток. Параллельно стимулируется эритропоэз, запускаются процессы ангиогенеза [48, 49]. Описанные метаболические изменения влекут за собой накопление в клетках АФК. И хотя наиболее известна их возможность оказывать токсическое действие, также АФК способны запускать каскад редокс-сигнального пути, что приводит к значимому синтезу защитных внутриклеточных белковых молекул, главным образом, с антиоксидантной функцией (ферменты антиоксидантной защиты, железосвязывающие белки, белки теплового шока) [50, 51].

Но самый эффективный способ сохранения жизнеспособности миокарда, улучшения сердечной функции и снижения риска осложнений – безусловно осуществление полной реперфузии, в том числе с помощью КШ. Однако в момент восстановления кровотока по сосудам сердца часто наблюдается острое ухудшение состояния пациента, вызванное нарастанием сердечной недостаточности вплоть до отека легких и кардиогенного шока, а также появлением нарушений ритма сердца, в том числе жизнеугрожающих аритмий [52, 53]. Такой, казалось бы, парадоксальный эффект является следствием целого ряда патологических процессов. Самое логичное объяснение – вследствие восстановления кровообращения происходит выброс продуктов распада клеток и провоспалительных медиаторов за пределы первоначального очага ишемии, а также нарастание отека на фоне имеющейся повышенной проницаемости сосудов [54]. Однако существует и ряд иных причин. Резкий прирост поступления кислорода, возникающий на фоне реперфузии ишемизированного участка миокарда, приводит к дополнительному взрывному

образованию АФК (парадокс кислорода). Нарушается функция внутриклеточных и тканевых белков, липидов и нуклеиновых кислот, что влечет гибель ранее остававшихся живыми клеток. Также известно, что наравне с АФК схожими свойствами могут обладать и соединения азота, полученные при окислении молекул NO (активные формы азота) [55, 56].

Период ишемии характеризуется относительно небольшим увеличением числа лейкоцитов в патологическом участке миокарда. В течение нескольких минут после восстановления кровоснабжения в очаге ишемии количество лейкоцитов (в основном нейтрофилов), находящихся в микроциркуляторном русле, резко возрастает [57]. Их накопление наблюдается почти исключительно в посткапиллярных венулах, что ускоряет миграцию этих провоспалительных фагоцитов в тканевые пространства [58, 59]. Нейтрофилы являются важным звеном в защитной системе организма, с помощью внутриклеточных сигналов они идентифицируют и разрушают инородные клетки и таким образом запускают иммунный ответ - воспаление. Однако в очаге ишемии/реперфузии источником сигнальных молекул и соответственно мишенью для нейтрофилов являются эндотелиальные клетки и сами кардиомиоциты. Активированные нейтрофилы способны выделять целый ряд агрессивных веществ, таких как протеолитические ферменты, цитокины и уже неоднократно упоминающиеся выше АФК, оказывающие прямое цитотоксическое действие. Помимо этого, не смотря на восстановление кровотока по магистральным сосудам, возникает нарушение кровообращения на уровне микроциркуляторного русла. Данный феномен получил название реперфузионный синдром, подробнее речь о нем пойдет ниже. В результате запускаются дополнительные механизмы разрушения сохраняющихся до сих пор жизнеспособных клеток миокарда, нарастает реперфузионное повреждение [60].

Реперфузионные осложнения можно разделить на две группы: обратимые и необратимые. Обратимые нарушения включают в себя понятие оглушенного (станнированного) миокарда, заключающегося в обратимом снижении систолической и/или диастолической функции сердечной мышцы, а

также различные аритмии. Необратимое реперфузионное повреждение определяется как вызванная реперфузией гибель кардиомиоцитов, которые оставались жизнеспособными на момент восстановления кровотока [54].

Распространенным клиническим симптомом обратимой реперфузионной травмы является сердечная недостаточность. Данная ситуация безусловно имеет важное клиническое значение во время операции и в раннем послеоперационном периоде, но благоприятна в долгосрочной перспективе. Функция оглушенного миокарда практически полностью восстанавливается в пределах от нескольких часов до нескольких недель, в зависимости от длительности ишемии и объема затронутой ей сердечной мышцы [61, 62]. Данный феномен известен с 1975 года. В своей работе Heyndrickx с соавторами [63] описывает четыре признака оглушенного миокарда: нормальная перфузия миокарда, сохраненный сократительный резерв, повышение кардиотропных ферментов (речь шла о креатинфосфокиназе и ее МВ-фракции) и отсроченное, но полное восстановление сердечной функции. В настоящее время сомнения вызывает повышение кардиотропных ферментов, которое считается признаком некроза. Однако в самой работе авторами допускается их попадание в кровоток на фоне увеличения проницаемости клеточных мембран из-за предшествующей ишемии и отека. Что логично, учитывая известную возможность повышения уровня кардиотропных ферментов (в том числе тропонинов) при целом ряде патологических состояний в отсутствии некроза миокарда [64].

Различные аритмии - также типичный симптом реперфузионного повреждения миокарда [65]. Желудочковые нарушения ритма (желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) являются одними из самых распространенных причин смерти во время КИШ [66]. А фибрилляция предсердий – самое частое (до 33%) осложнение кардиологических операций [67]. Основным фактором риска возникновения нарушений сердечного ритма являются описанные выше электролитные нарушения, развивающиеся во время ишемии миокарда и усиливающиеся на фоне реперфузионного повреждения.

Отдельно стоит упомянуть о так называемом реперфузионном синдроме, который более известен под названием «no-reflow». Связан он с нарушением кровообращения в микроциркуляторном русле на фоне восстановления кровотока по магистральным сосудам. Данный феномен может возникать по ряду причин. Во-первых, нарушать микроциркуляцию может микроэмболия дистальных отделов коронарного русла остатками тромба и атеросклеротической бляшки после ЧКВ или использования подкожных вен при КШ. Вторая причина реперфузионного синдрома – выраженный отек кардиомиоцитов и клеток эндотелия, приводящий к механическому сжатию и уменьшению диаметра капилляров, что еще более усиливается местной активностью нейтрофилов после восстановления магистрального кровотока. При этом варианте капиллярного no-reflow степень нарушения микроциркуляции еще более нарастает в момент реперфузии, ограничивая доставку артериальной крови и фармакологических агентов в ишемическую область, что может сделать процесс необратимым и привести к гибели клеток [60].

2.3 Варианты кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий.

Безусловно, на исход операции КШ оказывает влияние огромное число различных факторов. Учитывая актуальность проблемы, за последнее время была предложена масса вариантов защиты миокарда от интраоперационного повреждения. В первую очередь данным вопросом активно занимаются кардиохирурги и анестезиологи. В начале обзора поверхностно затрагивалась тема о преимуществе тех или иных вариантов оперативного лечения больных ИБС. Однако в настоящей работе не ставилась задача исследовать различные техники хирургического пособия. В этом плане основным являлось по возможности свести к минимуму различия между группами, ослепление хирургических бригад и анестезиологов. Поиск оптимальной схемы анестезии

также не являлся нашей целью, исследование проводилось с использованием стандартных протоколов, принятых в нашем стационаре. Однако несколько слов по поводу различных анестетиков сказать необходимо.

Анестезиология за последние десятилетия достигла колоссальных успехов, отработанные и проверенные схемы наркоза позволяют хирургу выполнять операции практически любой сложности и длительности. Однако и здесь остаются вопросы наибольшей кардиопротективности тех или иных препаратов. Относительно операций КШ основной вопрос заключается в выборе между внутривенным наркозом с использованием пропофола или ингаляционным, чаще на основе изофлурана, а также десфлурана и севофлурана. Исторически в подавляющем большинстве случаев в кардиохирургии использовался пропофол. Этому есть разумное объяснение, заключающееся в его свойствах. Пропофол облегчает раннюю ортотрахеальную экстубацию после операции, что может способствовать сокращению периода послеоперационной искусственной вентиляции, сокращению пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, снижению частоты случаев внутрибольничных инфекций и снижению расходов стационара [68]. В лабораторных исследованиях показана его возможность оказывать прямой кардиопротективный эффект во время ишемии [23, 69]. В пользу пропофола говорит и длительный опыт его применения, хорошо и подробно отработанные схемы использования [70]. Однако около 20 лет назад начали появляться данные о возможном более выраженном защитном эффекте изофлурана, обладающего эффектом фармакологического пре- и посткондиционирования миокарда [71, 72, 73]. Но окончательно этот спор не решен до сих пор. Проведено огромное количество исследований и целая группа метаанализов, дающих противоречивые результаты [74, 75]. Подробно о возможном влиянии анестетиков на эффективность исследуемых в данной работе процедур прекондиционирования речь пойдет чуть позже. В соответствующей главе также подробно будет описана и схема анестезии у наших пациентов. В нашей работе для получения достоверных результатов

основным была идентичность наркоза у всех исследуемых больных, чего в результате удалось достичь.

Использование естественных механизмов защиты миокарда от разного рода неблагоприятных воздействий, в том числе от ишемии/реперфузии, является на сегодняшний день одним из ведущих направлений исследований в области кардиологии. Феномен прекондicionирования – основной претендент на эту роль. Долгое время считалось, что воздействие коротких эпизодов ишемии на сердце не вызывает каких-либо существенных последствий, а увеличение времени ишемии приводит к постепенному увеличению степени повреждения клеток и нарушению его функции. Однако в 1986 году эта точка зрения была изменена благодаря открытию эффекта прекондicionирования. С. Murry с соавторами показали, что предварительная «обработка» сердца прерывистыми короткими эпизодами ишемии и реперфузии, ранее считавшимися неэффективными, оказало сильное инфаркт-ограничивающее действие при последующей длительной окклюзии коронарной артерии [76]. Данный результат был впоследствии подтвержден в ходе многочисленных исследований и другими авторами, причем оценка размеров инфаркта миокарда проводилась напрямую в ходе патологоанатомического исследования сердец экспериментальных животных [77, 78, 79]. Кроме того, были выявлены и другие положительные эффекты прекондicionирования, в частности снижение частоты возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца во время ишемии/реперфузии миокарда [77, 78]. Это открытие дало первые доказательства того, что реакции тканей на ишемию не всегда вредны, они могут быть разнообразны, в том числе положительны. То есть если длительные периоды ишемии вызывают дисфункцию клеток и/или их гибель, дополнительно усугубляемую последующей реперфузией, короткие интервалы ишемии могут активировать физиологические механизмы клеточной защиты, приводящие к увеличению устойчивости органов к патологическому воздействию при последующей длительной ишемии и реперфузии. Этот феномен вызвал огромный интерес, ведь в случае установления ключевых

механизмов preconditionирования открывалась возможность разработки абсолютно новых способов профилактики и лечения при целом ряде патологических состояний. Особый интерес данный метод представлял в плане подготовки пациентов к операции на открытом сердце с использованием ИК, а также при ЧКВ с необходимостью длительного раздувания баллона в коронарной артерии. К настоящему времени предложен целый ряд различных вариантов инициирования эффекта preconditionирования. Наиболее изученное - дистантное ишемическое preconditionирование, в основе которого лежит идея о возможности достижения кардиопротекции с помощью неинвазивного воздействия на отдаленные участки организма, в первую очередь скелетные мышцы конечностей [80, 81]. Также изучается возможность кардиопротекции с помощью системного воздействия гипоксии на организм пациента, что получило название интервальные гипоксические тренировки [82]. Кроме того, исследуется возможность кардиопротекции с помощью различных фармацевтических препаратов (аденозин, никорандил), принцип действия которых схож с физиологическим механизмом preconditionирования. Безусловно, использование лекарств, активизирующих естественные механизмы адаптации клеток к повреждению, представляется крайне перспективным. Однако этому мешает недостаточная изученность данных механизмов. По-видимому, они столь многогранны и сложны, что на сегодняшний день не представляется возможным их полноценное использование на основе какого-либо одного фармпрепарата. Об этом свидетельствуют многочисленные работы, не показавшие реальной пользы от названных ранее лекарственных средств [83, 84, 85].

В последнее время начали обсуждаться казалось бы совершенно невообразимые варианты кардиопротекции. Например, путем воздействия на микрофлору кишечника пациента перед КШ. Общеизвестно значительное влияние на многие процессы в организме кишечной микрофлоры. Желудочно-кишечный тракт человека содержит около 100 триллионов бактерий, которые находятся в симбиотической связи с клетками хозяина. Они участвуют в

метаболизме питательных веществ, синтезе многих сигнальных молекул, что оказывает влияние на широкий спектр физиологических процессов [86, 87, 88]. В настоящее время имеются данные, что дисбаланс кишечной микрофлоры способствует возникновению или усугублению болезненных состояний, в том числе связанных с нарушением системы кровообращения. Ряд авторов сообщили о возможности улучшения прогноза после острого эпизода ишемии/реперфузии с помощью ранее проведенной антибактериальной терапии дисбактериоза кишечника. Отмечалось уменьшение выраженности ишемической травмы как самого кишечника [89], так и легких [90]. При создании искусственной ишемии миокарда у мышей даже отмечалось уменьшение размеров очага некроза [91]. Представляется весьма любопытной возможность снижения интраоперационного повреждения при КШ как самого сердца, так и иных жизненно важных органов путем нормализации микрофлоры кишечника в предоперационном периоде. Однако одновременно возникает целый ряд проблем, связанных с огромной индивидуальной разницей состава кишечной микрофлоры кишечника у каждого человека, сложностью ее точного определения и соответственно невозможностью подбора необходимого лечения. И, хотя микробиотический состав кишечной микрофлоры несомненно влияет на устойчивость организма к разного рода патологическим воздействиям, возможность применения такого метода в клинической практике представляется в настоящее время маловероятной.

Современные технологии предоставляют теоретическую возможность уменьшения сердечной травмы при ишемии/реперфузии путем стимулирования роста в очаге поражения новых кардиомиоцитов и сосудистых клеток. Захватывает дух идея применения терапии стволовыми клетками, нацеленной на прямое восстановление поврежденных ишемией/реперфузией клеток и стимуляцию регенеративных процессов в миокарде. Действительно, было показано, что инъекция взрослых стволовых клеток в участки сердца и мозга, подвергнутые воздействию ишемии/реперфузии, улучшает их функцию и способствует благоприятному ремоделированию [92, 93, 94]. Хотя

предполагалось, что эти эффекты были обусловлены дифференцировкой привитых стволовых клеток в миоциты сердца и сосудистые клетки, другие исследования не продемонстрировали такую пластичность [95, 96]. Кроме того, взрослые стволовые клетки показывают низкую выживаемость после инъекции в суровую среду, присутствующую в постишемических тканях [97]. Да и достаточное количество сердечных миоцитов не может быть получено из относительно небольшого количества вводимых стволовых клеток [98].

В конце данного раздела хотелось бы упомянуть об очевидной важности различных лекарственных препаратов (в первую очередь кардиологических), принимаемых пациентами до оперативного лечения. В настоящее время для больных ИБС не вызывает сомнений необходимость адекватной антиангинальной, антиагрегантной и липидснижающей терапии, эффективного антигипертензивного лечения. Прием огромного количества лекарств из этих групп может оказывать влияние на патогенетические процессы повреждения миокарда в ходе КШ, а также на защитные механизмы исследуемых нами методов preconditionирования. Имеются работы, продемонстрировавшие возможность статинов и иАПФ напрямую уменьшать тяжесть травмы миокарда при ишемии/реперфузии [99, 100]. По понятным причинам исключить это влияние невозможно, поэтому был проведен тщательный анализ фармакотерапии всех пациентов как до, так и после операции. Принципиальным для корректной оценки исследуемых нами методов кардиопротекции стало отсутствие различий в фармакотерапии у всех групп пациентов, принявших участие в работе.

Таким образом, именно preconditionирование миокарда выглядит наиболее перспективным методом кардиопротекции при патологическом воздействии ишемии/реперфузии, в том числе во время КШ.

2.4 Ишемическое preconditionирование.

В настоящее время активно исследуются различные варианты preconditionирования. Особое место среди них благодаря своей простоте и

дешевизне занимает дистантное ишемическое прекондиционирование. И хотя результаты первых клинических исследований этого метода представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность ДИП вызывает все больше сомнений. Во многом это объясняется различными методиками проведения процедур прекондиционирования, а также влиянием используемых в ходе операции анестетиков.

История изучения ДИП насчитывает уже несколько десятилетий. Начало положили эксперименты на животных, в ходе которых была продемонстрирована способность нескольких коротких пережатий коронарных артерий уменьшить размер инфаркта миокарда на фоне последующей длительной окклюзии [76]. Уже это обстоятельство вызвало большой интерес, однако дальнейшие исследования осложнялись необходимостью инвазивного вмешательства. Кроме того, при манипуляциях на атеросклеротически измененных артериях появлялся риск серьезных осложнений в виде дистальных тромбоэмболий. Вновь подстегнуло интерес к ишемическому прекондиционированию открытие его системного воздействия на организм. Было установлено, что при кратковременной окклюзии одной коронарной артерии, устойчивость к последующему длительному ишемическому событию распространяется на весь миокард [80]. В результате возникла идея о возможности достижения кардиопротекции с помощью воздействия на отдаленные участки организма. Вначале путем создания локальной ишемии в иных органах пережатием соответствующих артерий [101], а затем и неинвазивного воздействия на скелетные мышцы конечностей [102, 81]. Появился термин дистантное ишемическое прекондиционирование [80]. После этого не осталось препятствий для начала активных клинических исследований.

За прошедшее время достаточно подробно, хотя и не до конца изучен механизм защитного эффекта ДИП. Достоверно известно, что он включает в себя целый ряд звеньев. Условно процесс достижения кардиопротекции можно разделить на три этапа. Первый – в ответ на кратковременное ишемическое

воздействие в удаленном органе или ткани запускаются механизмы адаптации, формируется защитный сигнал. Увеличивается концентрация таких биологически-активных веществ, как аденозин, брадикинин и эндорфины [103, 104], оксида азота [105], интерлейкина 1а [106], а также специфической микро-РНК 144 [107]. Затем следует этап распространения этого сигнала за пределы первоначального очага по всему организму, в том числе к сердцу. И заключительный этап – формирование под воздействием данного сигнала устойчивости кардиомиоцитов к повреждению. Путей достижения сердца защитного стимула на сегодняшний день известно несколько. Один - по средствам системного кровотока в момент реперфузии происходит вымывание образовавшихся там вышеописанных веществ. При попадании их в коронарное русло происходит активация сигнальных путей в кардиомиоцитах, приводящих к увеличению адаптивных возможностей [108]. В качестве доказательства проводились лабораторные работы, где по средствам переливания крови от одного животного к другому показана возможность передачи защитного эффекта [109, 110]. Сама адаптация достигается в результате запуска процессов антиоксидантной защиты, повышения противовоспалительного потенциала. Благодаря уменьшению перегрузки кардиомиоцитов кальцием стабилизируется состояние митохондриальных пор, что, как было отмечено ранее, является одной из главных причин их гибели при острой ишемии/реперфузии [111]. Второй путь заключается в активации сенсорных нейронов в верхней или нижней конечности. Происходит это как под воздействием выделяющихся на фоне ишемии аденозина, брадикинина и опиоидов, так и от самого механического раздражения [112, 113]. Затем нервные импульсы передаются на дорсальные моторные блуждающие ядра в стволе головного мозга [114]. Дальнейший путь до конца не ясен. Но есть предположение, что на фоне активации волокон блуждающего нерва через высвобождение ацетилхолина и его воздействие на мускариновые рецепторы достигается кардиопротекторный эффект. Доказательством существования второго пути прекондиционирования служат целый ряд исследований. Установлено, что применение

ганглиоблокаторов нивелирует пользу от ДИП [115, 116]. Такой же результат дает механическое повреждение нервных волокон, что было продемонстрировано при перерезании бедренного нерва [117]. Что особенно интересно, несколькими авторами продемонстрирована возможность достижения эффекта прекондиционирования сердца путем прямой стимуляции сенсорного нерва удаленного органа или ткани [118, 119, 120].

В 2006 году проведено первое исследование, показавшее кардиопротективный эффект ДИП на человеке в ходе операции по протезированию клапанов [121]. В дальнейшем изучению ДИП были посвящены сотни научных работ, как небольших с включением нескольких десятков пациентов, так и крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. И хотя первые результаты представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность ДИП начала вызывать все больше сомнений. Большим разочарованием оказались данные опубликованных в 2015 году двух крупнейших многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований - RIPHeart и ERICCA [122,123]. Не было выявлено каких-либо преимуществ от использования ДИП перед изолированным КШ или в сочетании с протезированием клапанов. Ряд последних крупных мета-анализов также показал, что данный метод не оказывает существенного влияния на клинические исходы операций на сердце, однако в определенных подгруппах отмечена тенденция к уменьшению концентрации маркеров повреждения миокарда (тропонина и МВ-КФК) и снижению случаев острой почечной недостаточности [124, 125, 126]. И несколько отдельных авторов показали благоприятное влияние ДИП на исход кардиохирургических операций за счет уменьшения числа осложнений [127, 128]. Во многом это связывается с разными схемами анестезии и различными вариантами проведения самой процедуры прекондиционирования. Также отмечена четкая тенденция, что в исследованиях с полным ослеплением всего медицинского персонала результаты ДИП оказываются значительно хуже [129].

Существуют различные схемы проведения ДИП, отличающиеся как по продолжительности периодов ишемии и реперфузии, так и по используемым для создания локальной ишемии органам. Основываясь на результатах лабораторных исследований на животных, оптимальным временем ишемии признано 5-10 минут, с повторением от 3-х до 5 раз и чередованием с периодами реперфузии [62]. Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о выборе части тела, подвергающейся ишемическому воздействию. Разные авторы в своих работах использовали как отдельно одну верхнюю или нижнюю конечность, так и одновременное наложение нескольких манжет на разные конечности [129, 130, 131]. И результаты противоречивы. В 2014 году опубликован результат мета-анализа, включающего более 700 пациентов, где проводилось исследование эффективности ДИП перед ЧКВ [132]. Выявлено достоверное уменьшение числа периоперационных инфарктов миокарда с помощью ДИП, причем эффективность была выше при использовании нижней конечности. В других работах более выраженный кардиопротективный эффект показало пережатие плеча [133]. Однако подавляющее большинство последних крупных исследований были проведены с использованием признанной оптимальной методике ДИП, состоящей из нескольких 5-минутных циклов ишемии и реперфузии верхней конечности. Этому есть несколько объяснений. Главное преимущество плеча – в нем проще создать полную ишемию. В исследовании на здоровых добровольцах доказано, что перекрытие артериального кровотока в бедре требует достоверно большего давления в накладываемой манжете [133]. Второй момент при выборе конечности – банально близость анатомического расположения к сердцу. Существует мнение, что от этого зависит эффективность сенсорно-нейронного пути передачи кардиопротективного эффекта при ДИП. В качестве обоснования выдвигалась гипотеза, согласно которой раздражение сенсорных нейронов левой верхней конечности оказывает большее влияние на миокард левого желудочка [134]. Однако ни одно доклиническое исследование не продемонстрировало связи между удаленностью участка локальной ишемии и

силой возникающей кардиопротекции. И это логично, учитывая, что эффект ДИП имеет системный характер, прекондиционирование распространяется на все органы и ткани организма. Учитывая отрицательные результаты последних крупных исследований ДИП (в которых, как отмечено ранее, использовалась верхняя конечность), в нашей работе решено было задействовать нижнюю конечность (обладающую значительно большим объемом мышечной массы). Также для получения максимального «ответа» в ишемизированной конечности нами был выбран протокол с 10-минутным интервалом ишемии и реперфузии.

Очевидная возможная причина сильной разнородности результатов исследований – взаимодействие кардиопротекторных эффектов ДИП и лекарственных препаратов, как принимаемых пациентами перед операцией, так и используемых в ходе оперативного вмешательства. По определению количество постоянно используемых лекарств пациентами с ИБС достаточно велико, тем более что в исследования входят больные с перенесенным ИМ, реваскуляризацией в анамнезе и с немалым числом сопутствующих заболеваний. Вопрос лекарственного взаимодействия изучался в вышеупомянутых крупнейших исследованиях RIPHeart и ERICCA. Не было обнаружено никакой зависимости эффективности ДИП от всех широко используемых групп препаратов (б-блокаторов, статинов, иАПФ, блокаторов кальциевых каналов, антиаритмических средств). Второй важный вопрос – влияние используемых анестетиков. Есть ли преимущество летучих анестетиков перед пропофолом? Изучению данной проблемы в последние годы посвящены десятки научных работ. Проанализировав их, можно сделать заключение, что однозначного ответа нет до сих пор. Многие авторы утверждают, что пропофол нивелирует пользу от ДИП и не рекомендуют проведение этих процедур перед операциями с его использованием [128, 135, 136, 134]. Однако есть немало работ, в которых показано отсутствие достоверных различий в группах с разными анестетиками. В работе Karami использовался изофлуран, однако и с ним не было получено данных в пользу эффективности ДИП [129]. Особый интерес представляет крупный недавно

проведенный мета-анализ, в котором отдельно анализировалась эта тема [137]. Не выявлено никакой разницы в терапевтическом эффекте ДИП при использовании пропофола и летучих анестетиков. Так что оптимальной схемы, учитывающей использование тех или иных препаратов при изучении ДИП, на настоящий момент не существует. Учитывая все вышесказанное, в нашей работе ставилась задача исследовать эффективность новой схемы ишемического прекондиционирования, позволяющей уменьшить возможное взаимодействие и, соответственно, отрицательное влияние анестезии на эффективность процедуры. Специально для этого решено было проводить ДИП до вводного наркоза.

2.5 Гипоксические тренировки как разновидность прекондиционирования.

Возможность благоприятного воздействия на здоровье человека разряженного горного воздуха известна с древних времен. Активное научное изучение принципов адаптации человеческого организма к воздействию гипоксии началось еще в первой половине 20 века. Основные работы в этой области проводились учеными бывшего советского союза (Сиротинин Н.Н. 1931г, Барбашова З. И. 1942г, Васильева П. В. 1967г., Меерсон Ф. З. 1973г). Уже тогда высказывались предположения о возможности использования умеренной гипоксии в качестве меры профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют различные способы создания гипоксического состояния. Самый очевидный – тренировки в условиях разряженного горного воздуха, что уже давно крайне популярно среди профессиональных спортсменов. Было показано, что пребывание на средних высотах (1,5-2,5 км) снижает артериальное давление, уменьшает активность ренина плазмы, повышает толерантность к физическим нагрузкам [138, 139, 140]. Но использование такого подхода в клинической практике по понятным организационным причинам невозможно. Выход из положения был найден

путем создания искусственной гипоксии с помощью гипобарических камер и аппаратов для ингаляции гипоксических газовых смесей. С их помощью на сегодняшний день экспериментально продемонстрированы возможности многогранного благоприятного воздействия гипоксии на сердечно-сосудистую систему человека. Показаны возможности улучшения метаболических процессов [141], повышение толерантности миокарда к повреждению ишемии-реперфузии [142], уменьшение токсичности на клеточном уровне свободных радикалов, улучшение функции эндотелия и микроциркуляции [143], нормализации уровня артериального давления и снижения активности симпатической нервной системы [144], повышения толерантности к физическим нагрузкам пациентов со стабильной ИБС [145].

Однако также давно известны как положительные, так и отрицательные варианты влияния гипоксии на сердечно-сосудистую систему в зависимости от уровня снижения кислорода во вдыхаемом воздухе [146]. И в работах европейских авторов гипоксия чаще связывается с патологическим воздействием на человеческий организм, рассматриваясь в основном в рамках синдрома ночного апноэ. Не вызывает сомнений, что данное патологическое состояние способно вызвать стойкое повышение артериального давления, ухудшение течения ИБС, прогрессирование сердечной недостаточности [147, 148]. Но и в англоязычной литературе появляется все больше статей, признающих потенциальную пользу и недооцененность терапевтических возможностей гипоксии [149]. Тонкая грань между патологическим действием и пользой заключается в строгом дозировании гипоксического воздействия. Если при использовании «жестких» протоколов с выраженной и длительной гипоксией (концентрацией кислорода менее 10% во вдыхаемом воздухе) происходит активация симпатической нервной системы со всеми вытекающими отрицательными кардиологическими эффектами, то в случае умеренной прерывистой гипоксии наблюдается обратная картина. Повышается активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, формируется новый функционально-метаболический статус организма, который не только

обеспечивает его приспособление к недостатку кислорода, но и обладает широким спектром защитных свойств, повышает общую неспецифическую резистентность, способствует развитию адаптации к разного рода неблагоприятным воздействиям [150]. В лабораторных работах получены данные, подтверждающие возможность с помощью прерывистой гипоксии добиваться эффекта preconditionирования миокарда. Короткие прерывистые эпизоды умеренной гипоксии способствовали повышению устойчивости к длительной ишемии миокарда у крыс и увеличивали сократимость миокарда левого желудочка [151, 152]. Как и при использовании ДИП, была выявлена способность прерывистой умеренной гипоксии (8 циклов по 5–10 минут 10% SpO₂, чередующихся с 4-х минутными периодами нормоксии в течение 20 дней) уменьшить размер инфаркта миокарда у собак при последующей окклюзии коронарной артерии [153].

Механизм воздействия гипоксии на человеческий организм многообразен и до конца еще не изучен. Однако отдельные звенья этого механизма описаны достаточно подробно (рис. 1).

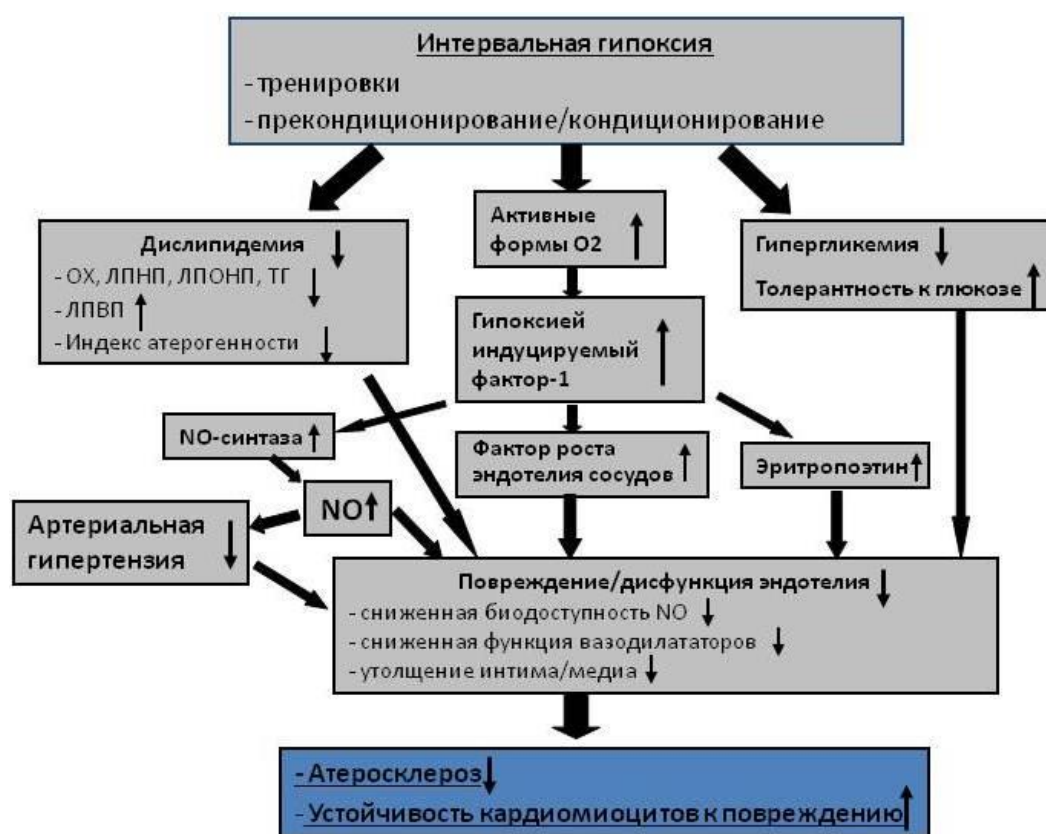


Рисунок 1. Механизм воздействия интервальной гипоксии

Физиологические ответы на пребывание в высокогорье многогранны и включают в себя гипервентиляцию, полицитемию, легочную вазоконстрикцию, повышение активности внутриклеточных окислительных ферментов, увеличение плотности капилляров мышечной системы [154]. В результате увеличивается дыхательный объем и альвеолярный кровоток, улучшается соотношение вентиляции и перфузии легких, увеличивается диффузионная способность легких, происходит перераспределение периферического кровотока и увеличение ударного объема сердца при физической нагрузке [155, 156]. Адаптация к гипоксическим тренировкам приводит к преобладанию активности парасимпатической нервной системы, что было установлено в ходе экспериментов на животных [157]. Это является одной из причин снижения артериального давления, что было обнаружено еще в работах Ф.З. Меерсона [158]. Позже более детально состояние вегетативной нервной системы изучалось Т.В. Серебровской [82]. Основываясь на методе спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, было подтверждено преобладание активности парасимпатической нервной системы после интервальных гипоксических тренировок (ИГТ). Выявлено значительное уменьшение прироста частоты сердечных сокращений во время гипоксии.

Крайне важным представляется возможность ИГТ предотвращать возникновение аритмий, вызванных ишемией и реперфузией [159]. Кроме активации парасимпатической нервной системы, данный эффект объясняется электрофизиологическим ремоделированием кальциевых каналов и, следовательно, уменьшением перегрузки кардиомиоцитов кальцием [160]. Как уже отмечалось в предыдущих разделах, одним из ключевых механизмов повреждения клеток при ишемии/реперфузии является чрезмерное образование активных форм кислорода и азота в митохондриях. Данные радикалы вызывают окисление митохондриальных белков, липидов и ДНК, препятствуя нормальной митохондриальной функции и инициируя пути гибели клеток [161]. Однако существует и другая сторона медали – в качестве сигнальных молекул АФК принимает участие в различных защитных физиологических системах [162].

Формирование при прерывистой гипоксии/реоксигенации АФК представляется необходимым для развития кардиопротекции [163, 164, 165]. Было показано, что низкий уровень продукции АФК является защитным и может служить в качестве триггера гипоксической адаптации. На клеточном уровне прерывистая гипоксия приводит к перепрограммированию метаболизма митохондрий, что обеспечивает адекватную продукцию АТФ и предотвращает негативные последствия избыточной продукции АФК. Это позволяет регулировать работу уже неоднократно упоминавшейся ранее митохондриальной поры, что является одним из ключевых элементов защиты сердца [166]. ИГТ также активирует различные другие пути клеточной сигнализации, которые приводят к защите миокарда. Одной из таких сигнальных молекул является оксид азота. Это вещество с высокой реакционной способностью производится эндотелиальными клетками при окислении L-аргинина в L-цитруллин, что контролируется различными изоформами NO-синтазы (NOS): индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). Для достижения эффективной кардиопротекции существует оптимальная концентрация NO, слишком малая или слишком большая его продукция является одинаково вредной [167]. Есть данные, что гипоксическое preconditioning способно обеспечить защиту сердечно-сосудистой системы как от дефицита NO, так и от его перепроизводства [168]. Происходит уменьшение активности и содержания NOS в миокарде, что приводит к отсутствию чрезмерного образования активных форм NO при реоксигенации [169].

Большой интерес вызывает исследование роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) как возможного участника механизма воздействия гипоксических тренировок. Установлено, что VEGF оказывает мультифакторное воздействие на сердечно-сосудистую систему [170]. В различных ситуациях увеличение его концентрации может способствовать как прогрессированию атеросклероза, увеличению проницаемости сосудистой стенки и нарастанию отека, так и уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции, увеличению концентрации NO и как следствие снижению уровня

артериального давления и улучшению сердечной функции [171]. На фоне гипоксических тренировок концентрация VEGF возрастает после первой процедуры, что объясняется транзиторным слабовыраженным повреждением эндотелиоцитов образующимися на фоне гипоксии активными формами кислорода. Затем его концентрация снижается и вновь увеличивается на 4-й день, что в свою очередь объясняется усилением биосинтеза VEGF в ответ на это повреждение [172].

Таким образом, к настоящему времени накоплен значительный объем данных об эффективности использования нормобарических гипоксических тренировок, в том числе для профилактики осложнений в кардиохирургии [142, 173]. Однако формирование устойчивой защитной адаптации с использованием таких методик требует длительного времени (3-5 недель), что практически полностью исключает возможность их применения в реальной клинической практике. Возможный вариант решения проблемы - применение в течение одной тренировки чередующихся коротких периодов гипоксии и гипероксии. Такой метод получил название гипоксии-гипероксические тренировки (ИГГТ). Как отмечалось ранее, одним из ключевых механизмов запуска адаптивных ответов организма на гипоксию является индукция активных форм кислорода. Индукция АФК происходит в начальный период реоксигенации – при переключении подаваемой газовой смеси с гипоксической на нормоксическую. В этот момент на фоне активации механизмов адаптации к гипоксии происходит резкое увеличение поступления кислорода в организм пациента. А последовательная подача гипоксических и гипероксических (вместо нормоксических) стимулов во время тренировки способно еще более усилить АФК-индуцируемый сигнал без углубления гипоксии. Справедливость данной теории подтверждают ряд ранее проведенных исследований [145, 174]. В работе Каги с соавторами изучалось влияние 60-минутного непрерывного цикла гипероксии непосредственно перед КШ [175]. Не было зафиксировано различий в частоте интраоперационных осложнений и в уровне кардиотропных ферментов у пациентов основной и контрольной групп, что уже важно в плане

вопроса безопасности применения гипероксии. Зато даже после однократной гиперосической тренировки было зафиксировано достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (определялось по соотношению IL-10/IL-6 и IL-10/TNF- α). В работе Duggan с соавторами соотношение IL-10/TNF- α после плановой кардиохирургической операции оказалось независимым предиктором исхода [176]. Повышение уровня IL-10 и снижение концентрации TNF- α может играть защитную роль при КШ, что подтверждает возможность использования гипероксических тренировок в качестве кардиопротективного метода.

Таким образом, накоплен достаточный объем данных о безопасности и возможной эффективности в плане использования ИГГТ как способа кардиопротекции, в том числе при кардиохирургических операциях. Однако до сих пор не проводилось исследований данного метода в качестве подготовки к КШ. Также не было попыток разработки четких протоколов проведения тренировок, сочетающих в себе воздействие гипоксии и гипероксии. Для возможности внедрения в реальную клиническую практику целесообразно изучение эффективности максимально коротких курсов таких тренировок, что и было сделано в нашем исследовании. Учитывая вышеописанные результаты проведенных ранее работ, показавших возможность гуморального ответа уже на 4-й день гипоксических тренировок, нами было принято решение проводить именно 4-х дневные курсы ИГГТ перед оперативным вмешательством.

2.6 Заключение

Шунтирование коронарных артерий с использованием ИК остается на сегодняшний день важным методом лечения огромного числа пациентов с ИБС. Не смотря на значительный прогресс в кардиохирургии и анестезиологии, данный вид операций остается высокотравмирующим для пациентов, частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений сохраняется достаточно высокой.

Разработка новых методов кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК остается в настоящее время

актуальной задачей. Перспективным направлением является использование естественных механизмов защиты миокарда, в том числе основанных на эффекте прекондиционирования.

Используемые сейчас различные виды прекондиционирования не показывают необходимой эффективности, что требует поиска новых способов и схем проведения данных процедур. Поэтому является актуальным как совершенствование уже известных методик (ДИП), так и изучение новых способов достижения кардиопротекции (ИГГТ).

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, в которое входили пациенты с ишемической болезнью сердца, имеющие показания к проведению прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2014 г., госпитализированные в Университетскую клиническую больницу №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с декабря 2014 г. по ноябрь 2016 г. Все подходящие по критериям включения и исключения пациенты ознакомились с информацией об исследовании и дали письменное информированное согласие на участие в нём. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

3.1 Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.
3. Наличие показаний к плановой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий.

4. Планирующееся проведение шунтирования коронарных артерий.

Критерии не включения пациентов из исследования:

1. Противопоказания к проведению шунтирования коронарных артерий
2. Отказ от участия в исследовании

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Острые инфекционные заболевания, туберкулез в любой фазе.
2. Хронические соматические заболевания в стадии обострения.
3. Бронхиальная астма тяжелой степени тяжести с развитием дыхательной недостаточности II-III степени.
4. Врожденные аномалии сердца и крупных сосудов.
5. Индивидуальная непереносимость кислородной недостаточности.
6. Выраженный атеросклероз сосудов нижних конечностей (хроническая ишемия нижних конечностей 3-4 степени).
7. Планирующиеся иные оперативные вмешательства одновременно с КШ.
8. Острый коронарный синдром в течение 4-х недель перед госпитализацией.
9. Проведение КШ без использования ИК.
10. Отсутствие достаточного времени от госпитализации до операции для запланированного количества тренировок.

3.2 Набор пациентов

Было обследовано 356 пациентов, поступивших в отделение кардиохирургии с диагнозом ИБС для проведения планового КШ. Для участия в исследовании отобраны 127 пациентов. Остальные исключены по причине несоответствия критериям участия: у 118 пациентов операция планировалась без использования ИК, у 21 выявлен стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 13 отказались от участия, у 35 планировались одновременно операции на клапанах и предсердиях, 9 имели в анамнезе острый коронарный синдром в течение последних четырех недель, 33 пациента были

госпитализированы менее чем за 4 дня до операции. В дальнейшем из исследования также были исключены 7 пациентов из-за непереносимости процедуры ДИП.

3.3 Методы исследования

1. Сбор анамнеза и стандартное клиническое обследование.
2. Стандартные лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, анализ крови на гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи.
3. Определение уровня высокочувствительного Тропонина I до операции, через 2 и через 24 часа после операции (тест-набор Architect stat, "Abbott", фотометр iMark с диагностическим интервалом 0,01-40,00 нг/мл); лактата в венозной крови до и через 24 часа после операции (RAPIDLab 1200 System; Siemens Healthcare, Германия)
4. Электрокардиографическое исследование в покое в 12-ти отведениях на микропроцессорном 12-канальном кардиографе MAC 3500 (General Electric Healthcare, США).
5. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) артерий нижних конечностей Vivid 7 (General Electric Healthcare, США).
6. ИГГТ проводились с использованием установки для дыхательной терапии ReOxy Cardio (Aimediq S.A., Люксембург, регистрационное удостоверение № РЗН 2014/1486).

Перед началом тренировки каждому пациенту был проведен гипоксический тест для оценки индивидуальной реакции на гипоксию и определения скорости снижения насыщения крови кислородом (SpO₂) с помощью пальцевого пульсометра (Masimo SET, Люксембург, точность измерения +/-2%). В течение 5 минут пациент получал воздух через маску с пониженным содержанием кислорода (12%) под постоянным контролем ЧСС и SpO₂. Минимальное безопасное значение SpO₂ было установлено на уровне 82%, а максимально допустимое увеличение ЧСС во время тренировки было

+50% от начального значения. При достижении этих параметров происходило автоматическое переключение на подачу гипероксической газовой смеси (35-40% кислорода), продолжающееся до достижения SpO₂ уровня 100% (даже если SpO₂ был ниже перед процедурой), что в зависимости от индивидуальных показателей занимало от 1 до 3 минут (в среднем 1 минута и 50 секунд). Гипоксический тест считался успешным, если во время его проведения не отмечалось существенных побочных эффектов, таких как приступ стенокардии, потеря сознания, сильное головокружение или других вариантов значительного субъективного ухудшения состояния пациента. При успешном прохождении теста пациенты приступали к курсу ИГГТ. Во время каждой тренировки, исходя из индивидуальных параметров теста, гипоксическая газовая смесь подавалась пациенту в прерывистом режиме, чередуясь с подачей гипероксической газовой смеси. Один цикл процедуры состоял из «гипоксических» и «гипероксигенированных» интервалов, длительность которых регулировалась автоматически по принципу биологической обратной связи на основе мониторинга индивидуальных параметров SpO₂ и ЧСС. В среднем каждая тренировка включала 6 вышеописанных циклов. Продолжительность гипоксического периода колебалась от 3 до 5 минут, гипероксического от 1 до 3 минут (в зависимости от скорости восстановления SpO₂). Общее время вдыхания гипоксической газовой смесью в течение одной процедуры составило 20-30 минут. Заключительная тренировка проводилась накануне операции (рис. 2).

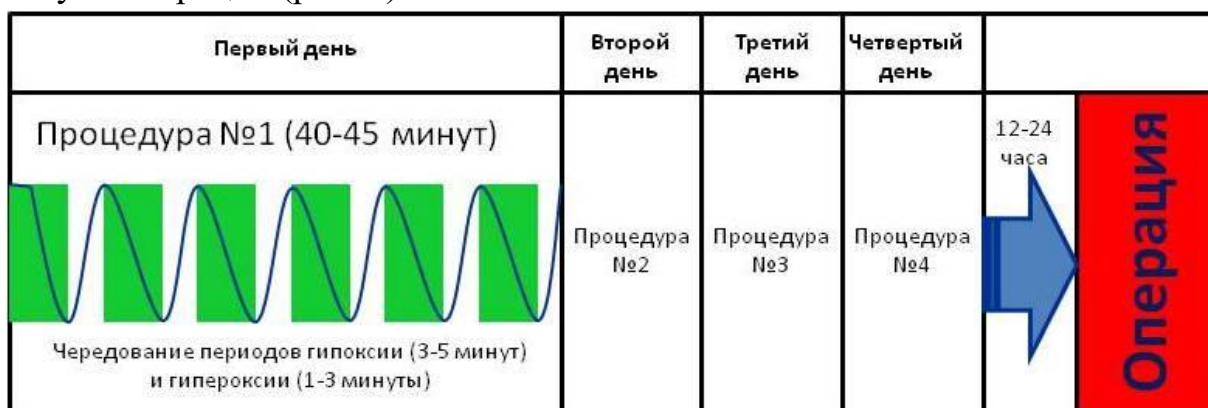


Рисунок 2. Схема проведения интервальных гипоксическо-гипероксических тренировок

7. Процедура ДИП проводилась с помощью наложения на верхнюю треть правого бедра манжеты для измерения артериального давления (LD C2T).

За час до начала операции осуществлялось пережатие правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра с помощью манжеты от тонометра. В манжету на 10 минут нагнетался воздух до достижения давления в 200 мм рт. ст., затем воздух выпускался из манжеты, через 10 минут повторялось пережатие. Всего каждая процедура включала 3 таких цикла (по 10 минут ишемии и реперфузии).

8. Операции КШ проводились в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии (использовались растворы Консол, Кустодиол).

Коронарное шунтирование выполнялось стандартным доступом срединной стернотомией в условиях ИК и антеградной кардиopleгии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией. В качестве анестезии использовалась одинаковая схема, включающая пропофол, фентанил, ардуан (пипекурония бромид) и диазепам. Продолжительность ИК в группах была одинаковой (56 ± 14.8 минут в группе ИГГТ, 61 ± 15.9 минут в группе ДИП и 59 ± 15.1 минут в контрольной группе). Также не различалось время пережатия аорты: 42 ± 7.3 минут в группе ИГГТ, 45 ± 8.4 минут в группе ДИП и 43 ± 7.8 минут в контрольной группе. Адекватность ИК оценивалась по среднему артериальному давлению (60-80 мм рт. ст.), центральному венозному давлению (8-10 мм рт.ст.), газовому составу и pH артериальной крови.

3.4 Дизайн исследования

Нами было изучено 356 историй болезней пациентов с ишемической болезнью сердца, поступивших в Университетскую клиническую больницу №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с декабря 2014 г. по ноябрь 2016 г., которым планировалось проведение планового КШ. Из них 127 больных соответствовали критериям включения и исключения. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Были

выполнены сбор анамнеза, физикальное и стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Всем пациентам был рассчитан операционный риск согласно европейской классификации риска операций на сердце (EuroSCORE II), среднее значение которого во всех группах достоверно не различалось и составило 1.27 ± 1.12 в группе ИГГТ, 1.24 ± 1.07 в группе ДИП и 1.17 ± 0.76 в группе контроля.

Затем пациенты были рандомизированы методом таблицы случайных чисел на три группы:

В группу ИГГТ было включено 40 человек. За четыре дня до КШ всем пациентам данной группы было проведено четыре ежедневные процедуры ИГГТ, заключительная - накануне операции.

В группу ДИП включено 47 человек, 7 из которых по причине непереносимости процедуры (выраженной боли при пережатии конечности) в дальнейшем выбыли из исследования. За час до начала вводной анестезии осуществлялось пережатие правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра с помощью манжеты от тонометра, общее время проведения процедуры ДИП заняло 50 минут.

Контрольная группа также включала 40 человек. За 4 дня до операции этим пациентам проводились ежедневные 40-минутные тренировки, имитирующие ИГГТ (с использованием того же оборудования, через маску подавался обычный увлажненный воздух). Дизайн исследования представлен на Рис. 3.



Рисунок 3. Дизайн исследования

В предоперационном периоде всем пациентам проводилась оптимальная терапия, включающая антиагреганты, статины, бета-блокаторы, иАПФ или сартаны, при необходимости пролонгированные нитраты и антиаритмические препараты.

В послеоперационном периоде все больные также получали оптимальное медикаментозное лечение, включающее двойную антиагрегантную терапию (аспирин и клопидогрель), статины, различные антигипертензивные препараты в зависимости от индивидуальных показателей гемодинамики. Не выявлено достоверных различий по принимаемым препаратам пациентами всех трех групп.

Наблюдение за пациентами осуществлялось весь период их нахождения в стационаре после оперативного лечения, в среднем данный период составил 8 дней. Во время операции и в послеоперационном периоде осуществлялся контроль состояния всех больных. Фиксировались эпизоды нарушений ритма сердца, гипотонии (потребность в назначении инотропных препаратов), изменения на ЭКГ, значения пульса и уровень АД. Проводилась оценка продолжительности нахождения больных в стационаре (как в реанимации, так и в кардиохирургическом отделении).

В качестве комбинированной первичной конечной точки исследования были взяты: смерть пациента от любых причин, инсульт, инфаркт миокарда и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия). Также были оценены вторичные конечные точки, включающие число всех иных интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, степень повышения тропонина I и лактата в крови больных после операции.

3.5 Характеристика пациентов

Демографические и клинические характеристики пациентов групп ИГГТ, ДИП и контроля представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	<i>p</i>
Пол, мужчины	30 (75%)	33 (82,5%)	31 (77,5%)	нд
Возраст, годы	63±8,4	64±8,1	64±7,6	нд
Курение	28 (70%)	31 (77,5%)	25 (62,5%)	нд
Стенокардия напряжения, ФК:				
II	12 (30%)	13 (32,5%)	12 (30%)	нд
III	15 (37,5%)	19 (47,5%)	17 (42,5%)	нд
IV	8 (20%)	5 (12,5%)	7 (17,5%)	нд
Безболевая ишемия миокарда	5 (12,5%)	3 (7,5%)	4 (10%)	нд
Количество пораженных коронарных артерий (среднее)	2,58±0,81		2,52±0,82	нд
1	3 (7,5%)	6 (15%)	4 (10%)	нд
2	16 (40%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)	нд
3	16 (40%)	16 (40%)	17 (42,5%)	нд
4	5 (12,5%)	5 (12,5%)	4 (10%)	нд

Примечание. ИГГТ – интервальные гипокси-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекондиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ($p>0,05$); ФК – функциональный класс стенокардии

Большинство пациентов в группах были мужчинами - 30 человек (75%) в группе ИГГТ, 33 человек (82,5%) в группе ДИП и 31 человек (77,5%) в группе контроля (рис. 4).

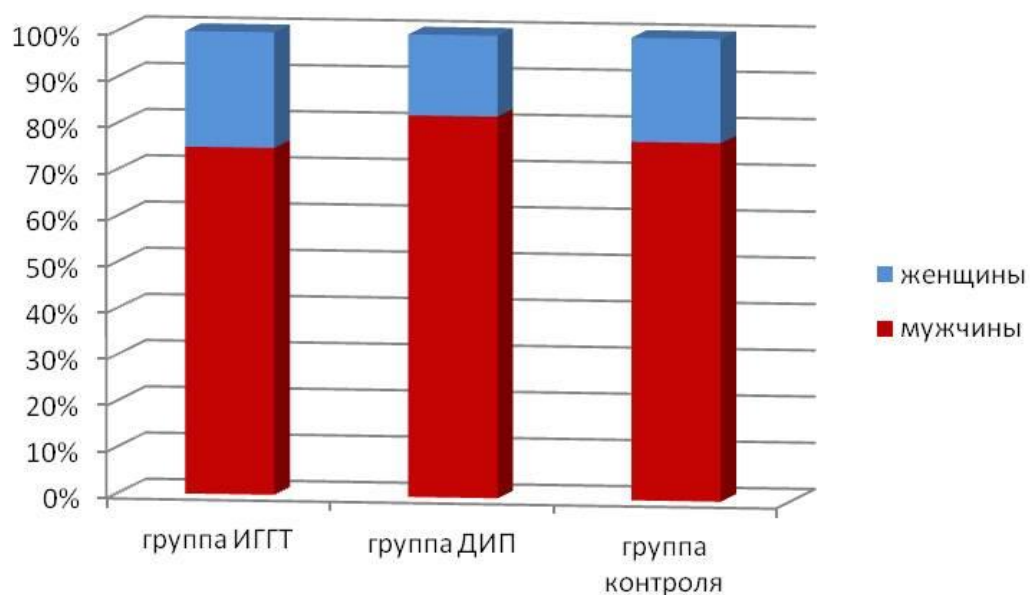


Рисунок 4. Распределение по полу в группах исследования

Средний возраст во всех группах достоверно не различался. В группе ИГГТ он составил $63 \pm 8,4$, в группе ДИП $64 \pm 8,1$, в группе контроля $64 \pm 7,6$ (рис.5).

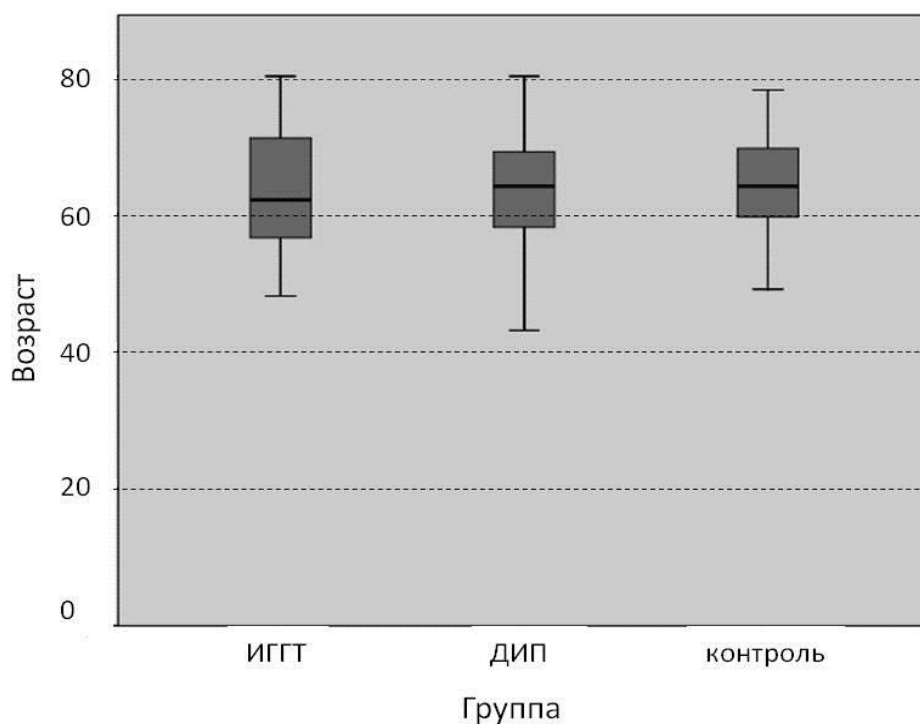


Рисунок 5. Распределение по возрасту в группах исследования

На фоне медикаментозного лечения на момент включения в исследование не было различий между группами в частоте сердечных сокращений покоя (65 ± 9 уд/мин., 66 ± 11 уд/мин. и 63 ± 10 уд/мин. в группах ИГГТ, ДИП и контроля соответственно). Также не различались уровни систолического и диастолического артериального давления: в группе ИГГТ $124,3 \pm 16,5 / 71,2 \pm 9,7$ мм рт.ст., в группе ДИП $118 \pm 14,7 / 70,2 \pm 9,1$ мм рт.ст., группе контроля $121,7 \pm 20,1 / 70,1 \pm 8,5$ мм рт.ст.

У большинства пациентов всех трех групп клинически ИБС проявлялась стенокардией напряжения различного функционального класса. Чаще всего зафиксирована стенокардия на уровне 3-го функционального класса: в группе ИГГТ у 15 человек (37,5%), в группе ДИП у 19 (47,5%) и в контрольной группе у 17 (42,5%). У нескольких больных не отмечалось типичных ангинозных болей, однако инструментально была диагностирована преходящая безболевая ишемия миокарда (рис.6).

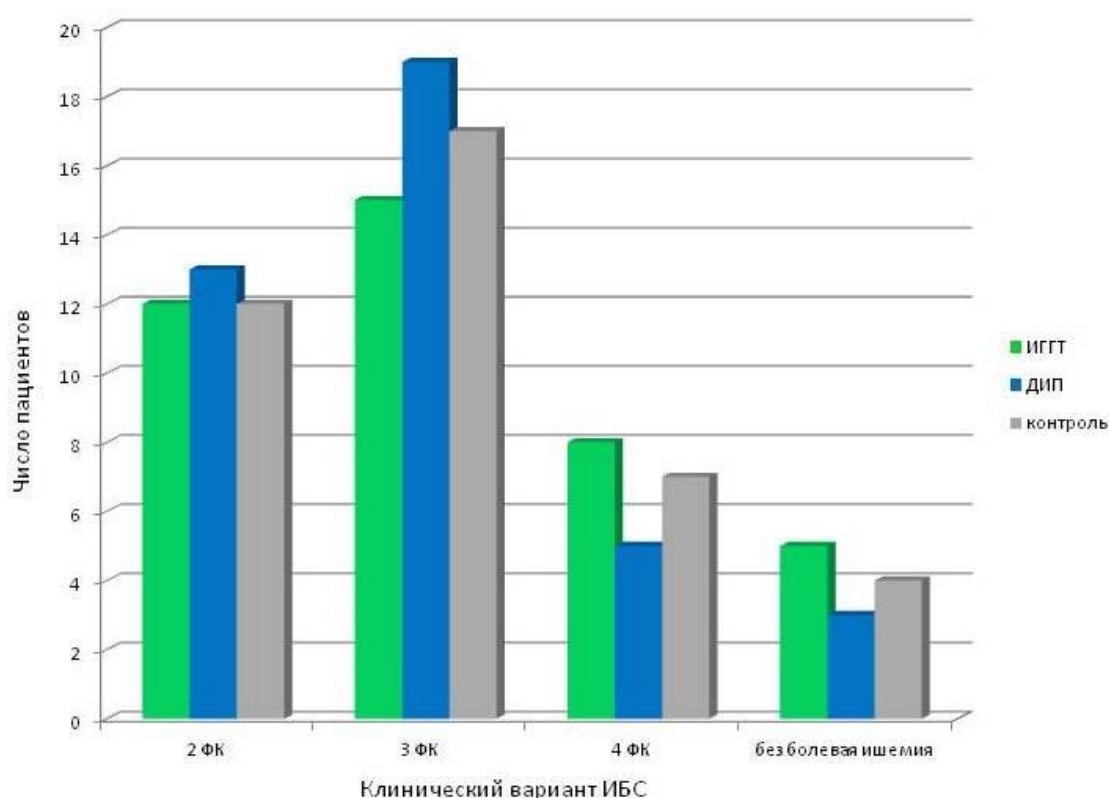


Рисунок 6. Распределение по клиническим вариантам ИБС в группах исследования

Была проведена оценка тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла пациентов и числа имплантированных в ходе операции шунтов. В подавляющем большинстве случаев число шунтов во всех группах составило два или три. Реже встречалась имплантация одного шунта в случае изолированного поражения ствола ЛКА: в группе ИГГТ 3 случая (7,5%), в группе ДИП - 6 (15%) и в контрольной группе 4 (10%). У схожего числа больных были выявлены критические стенозы, потребовавшие шунтирования четырех артерий: в группах ИГГТ и ДИП у 5 пациентов (по 12,5%), в контрольной группе 4 (10%) (рис.7).

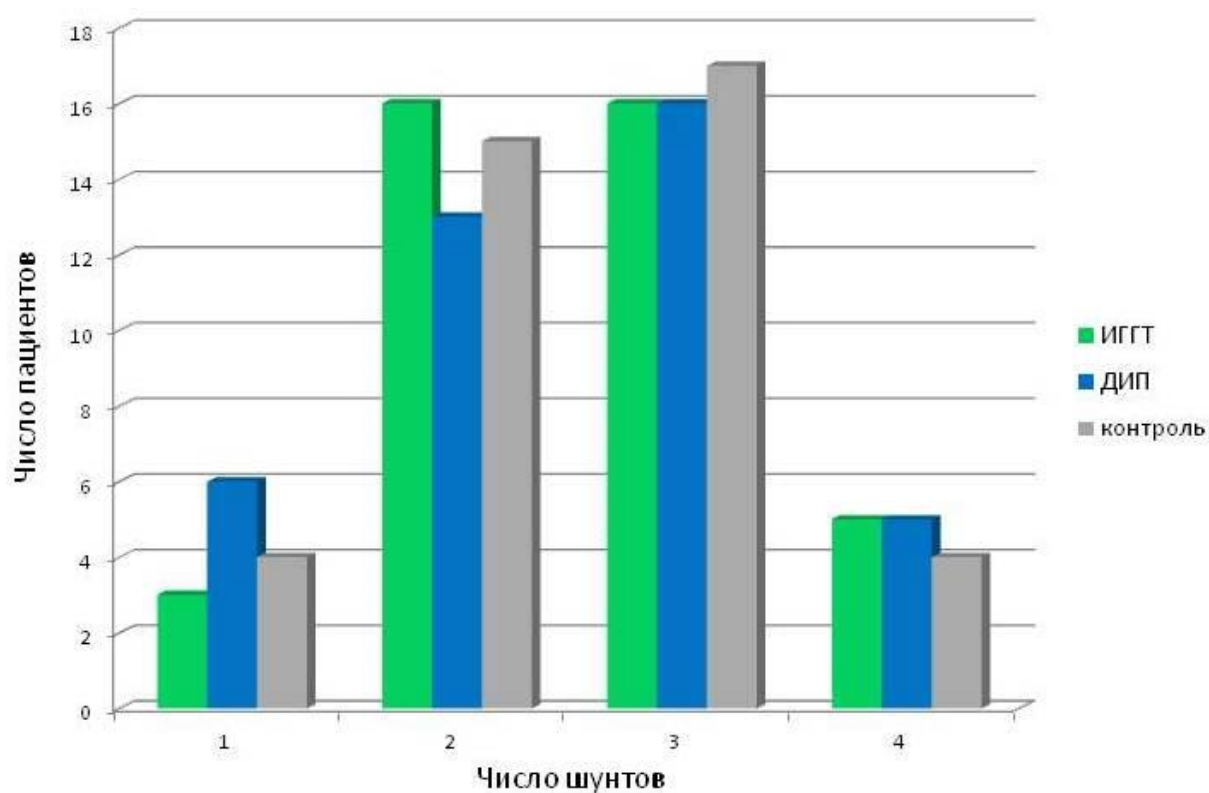


Рисунок 7. Распределение по числу шунтов в группах исследования

Среди значимых сопутствующих заболеваний почти у всех пациентов имела место гипертоническая болезнь: у 38 пациентов (95%) в группе ИГГТ и у 37 в группах ДИП и контроля (по 92,5%). Примерно у четверти пациентов из каждой группы был диагностирован сахарный диабет 2 типа. Чуть больше половины больных, включенных в исследование, ранее перенесли инфаркт миокарда. Их число достоверно не различалось в каждой группе, однако несколько больше больных с ПИКС попало в группу контроля. Почти четверть

от общего количества пациентов уже имели в анамнезе хирургические вмешательства на коронарных артериях (КШ или стентирование). Число больных с фибрилляцией предсердий было не велико, причем не было ни одного случая с постоянной формой (удавалось поддерживать синусовый ритм с помощью различных антиаритмических препаратов). По числу ХОБЛ (все вне обострения) несколько большее число зафиксировано в группе ДИП (11 пациентов) по сравнению с ИГГТ (8) и контрольной группой (5 человек). Однако ни по одному из сопутствующих заболеваний достоверных различий между всеми тремя группами выявлено не было (таб.2, рис.8).

Таблица 2. Фоновые и сопутствующие заболевания в группах исследования

Показатель	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	<i>p</i>
ГБ	38 (95%)	37 (92,5%)	37 (92,5%)	нд
СД 2 типа	11 (27,5%)	10 (25%)	10 (25%)	нд
Постинфарктный кардиосклероз	21 (52,5%)	20 (50%)	25 (62,5%)	нд
Коронарное шунтирование/ЧКВ в анамнезе	7 (17,5%)	8 (20%)	6 (15%)	нд
Пароксизмальная форма ФП	5 (12,5%)	5 (12,5%)	6 (15%)	нд
ХОБЛ без дыхательной недостаточности	8 (20%)	11 (27,5%)	5 (12,5%)	нд

Примечание. ИГГТ – интервальные гипоксии-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ($p>0,05$); ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

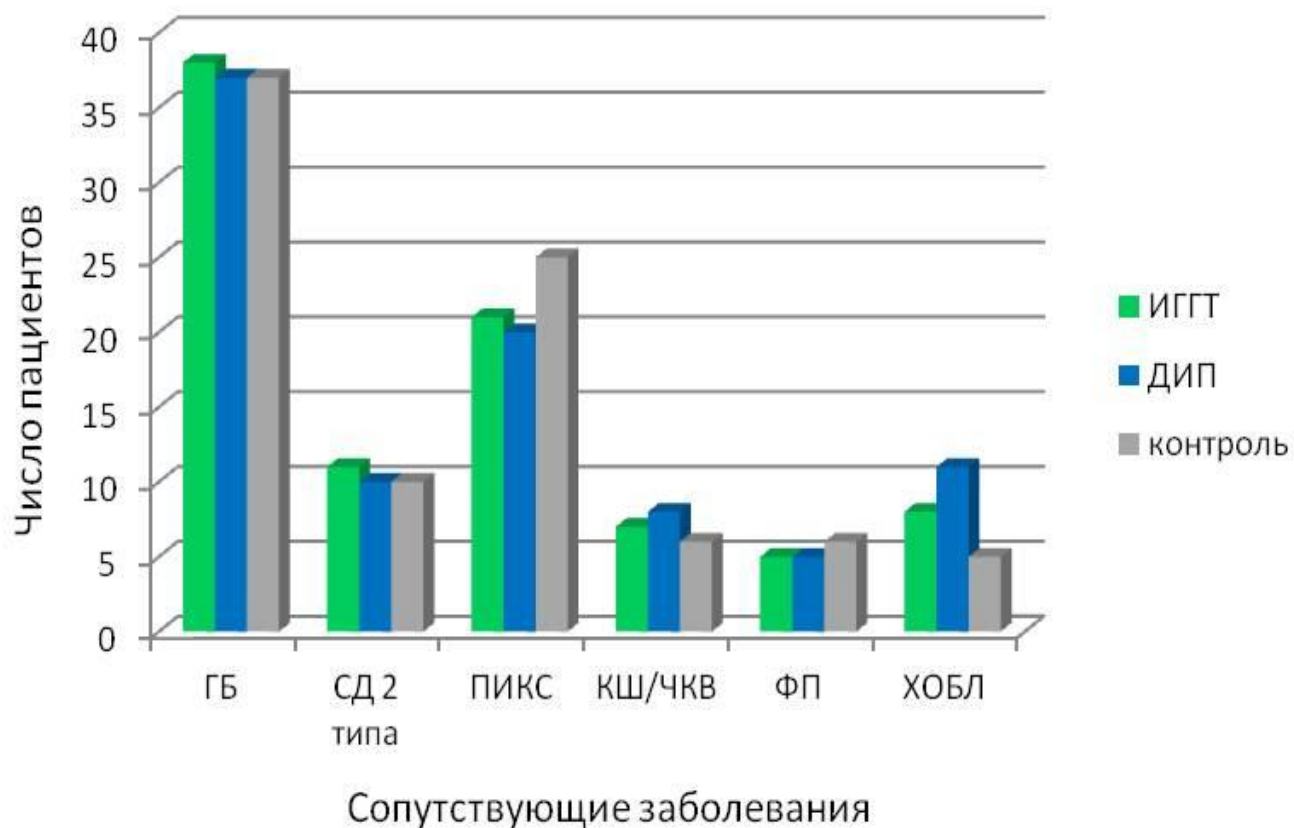


Рисунок 8. Фоновые и сопутствующие заболевания в группах исследования

В предоперационном периоде все пациенты получали комплексную лекарственную терапию, включающую антигипертензивные и антиангинальные препараты, антиагрегенты (в подавляющем числе аспирин), статины, по показаниям антиаритмические средства. Не выявлено различий между всеми группами по проводимому медикаментозному лечению (таблица 3).

**Таблица 3. Сравнение медикаментозной терапии пациентов
выделенных групп в предоперационном периоде**

Группа препаратов	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	P
Антитромботические препараты				
Аспирин	40 (100%)	37 (92,5%)	38 (95%)	нд
Клопидогрель	4 (10%)	6 (15%)	6 (15%)	нд
Статины	32 (80%)	34 (85%)	29 (72,5%)	нд
В-адреноблокаторы	25 (62,5%)	25 (62,5%)	29 (72,5%)	нд
Блокаторы кальциевых каналов	18 (45%)	17 (42,5%)	20 (50%)	нд
Ингибиторы АПФ	26 (65%)	30 (75%)	23 (57,5%)	нд
Сартаны	8 (20%)	7 (17,5%)	4 (10%)	нд
Пролонгированные нитраты	7 (17,5%)	4 (10%)	8 (20%)	нд
Молсидомин	2 (5%)	1 (2,5%)	0	нд
Триметазидин	4 (10%)	6 (15%)	3 (7,5%)	нд
Амиодарон	3 (7,5%)	5 (12,5%)	5 (12,5%)	нд

Примечание. ИГГТ – интервальные гипоксии-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ($p>0,05$); АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Как упоминалось ранее (пункт 3.3), основные характеристики операций шунтирования коронарных артерий были одинаковы у пациентов всех трех групп. Использовался стандартный операционный доступ (срединная стернотомия), идентичная схема анестезии.

3.6 Статистический анализ данных

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0.

Для оценки нормальности распределения данных был проведен тест Колмогорова-Смирнова. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее и стандартное отклонение, для переменных с непараметрическим распределением - в виде медианы с указанием интерквартильного интервала (значения 25 и 75 перцентилей указаны в

скобках). Основные характеристики группы сравнивались с использованием критерия Крускала-Уоллиса для независимых выборок. В связи с непараметрическим распределением значений тропонина и лактата были использованы следующие тесты: тест Манна-Уитни для попарного сравнения, тест Крускала-Уоллиса для сравнения всех трех групп и двухсторонний дисперсионный анализ Фридмана по рангам для повторных измерений с целью определения различий в динамике тропонина I и лактата.

Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 127 пациентов. Как было указано выше, все группы пациентов были сопоставимы по демографическим характеристикам (возраст, пол). Клинические характеристики пациентов всех трех групп (тяжесть поражения коронарного русла, клиническая картина ИБС, операционный риск по шкале EuroSCORE II, сопутствующая сердечно-сосудистая патология) также не различались.

4.1 Безопасность исследуемых процедур

В ходе проведения ИГГТ не зафиксировано значимых осложнений и побочных реакций, все включенные пациенты прошли полный курс тренировок. Не отмечено возникновения приступов стенокардии, синкопальных и пресинкопальных состояний. Так же не отмечено значимых побочных эффектов в контрольной группе во время проведения процедур, имитирующих ИГГТ. В данных группах пациенты при проведении первых процедур предъявляли жалобы на кратковременное невыраженное головокружение, не потребовавшее прерывания тренировок. В группе ИГГТ достоверно чаще наблюдались эпизоды учащения ЧСС, не сопровождающиеся болевыми ощущениями и также не потребовавшие остановки тренировки. В

среднем прирост ЧСС во время «гипоксического» периода составил 15%, на фоне восстановления SaO_2 происходило замедление пульса до исходного уровня. Среднее минимальное значение SpO_2 составило 85%, минимальный уровень SpO_2 - 79%. Продолжительность периода, в течение которого SpO_2 снижался ниже 82%, ни у одного пациента не превышал 30 секунд.

В группе ДИП частота значимых побочных явлений была достоверно выше, 7 включенных в группу пациентов во время проведения процедуры отказались от дальнейшего участия в исследовании. Во время раздувания манжеты на бедре все участники исследования отмечали дискомфорт от механического давления, с чем и было связано большинство отказов от дальнейшего участия. Также у всех пациентов в ходе процедуры появлялось чувство онемения и покалывания в дистальной части пережимаемой конечности, бледность кожных покровов. Почти у всех это сопровождалось болевым симптомом различной интенсивности (двое больных из-за выраженных болей отказались от дальнейшего участия, однако у большей части они носили невыраженный характер и не потребовали прерывания процедуры). Подробно частота побочных явлений в каждой группе приведена в таблице №4.

Таблица 4. Побочные явления во время тренировок в исследуемых группах

Побочные эффекты	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=47), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	p
Боль в грудной клетке	0	0	0	нд
Головокружение	9 (22,5%)	1 (2,1%)	7 (17,5%)	нд
Учащенное сердцебиение	27 (67,5%)	6 (12,8%)	8 (20%)	$p<0,05$
Умеренная боль в конечностях	0	31 (66%)	0	$p<0,05$
Нестерпимая боль в конечности, послужившая причиной прекращения процедуры	0	7 (14,9 %)	0	$p<0,05$

Примечание. ИГГТ – интервальные гипоксии-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ($p>0,05$).

Пример ИГГТ.

Пациент Н., 67 лет. Поступил в кардиохирургическое отделение УКБ №1 Первого МГМУ им.Сеченова с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения 3 ФК. В анамнезе более 10 лет гипертоническая болезнь с максимальными цифрами АД 200/120 мм рт.ст., без регулярной антигипертензивной терапии. Около 3-х лет ангинозные боли. В связи с прогрессированием стенокардии за два месяца до госпитализации проведена коронароангиография – выявлено многососудистое поражение коронарного русла, стенозы до 70% в средней трети ПМЖВ и в проксимальном отделе огибающей ветви, а также диффузное атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии с формированием стенозом в среднем и дистальном отделах до 80%. На фоне антиангинальной (бисопролол 7,5 мг/сутки) и адекватной антигипертензивной терапии (лизиноприл 10 мг/сутки и амлодипин 10 мг/сутки), антиагрегантов (ацетилсалициловая к-та 100 мг/сут) и статинов (аторвастатин 40 мг/сутки)

сохранялась стенокардия на уровне 3 ФК, в связи с чем пациент был направлен на плановое КШ. В ходе проведения гипоксического теста в течение 5 минут дыхания газовой смесью с 12% концентрацией кислорода отмечено плавное снижение у пациента SpO_2 к концу теста до 83% и полное восстановление сатурации за 2 минуты дыхания гипероксической смесью (рис. 9). Переносимость была хорошей, не отмечено каких-либо побочных явлений.

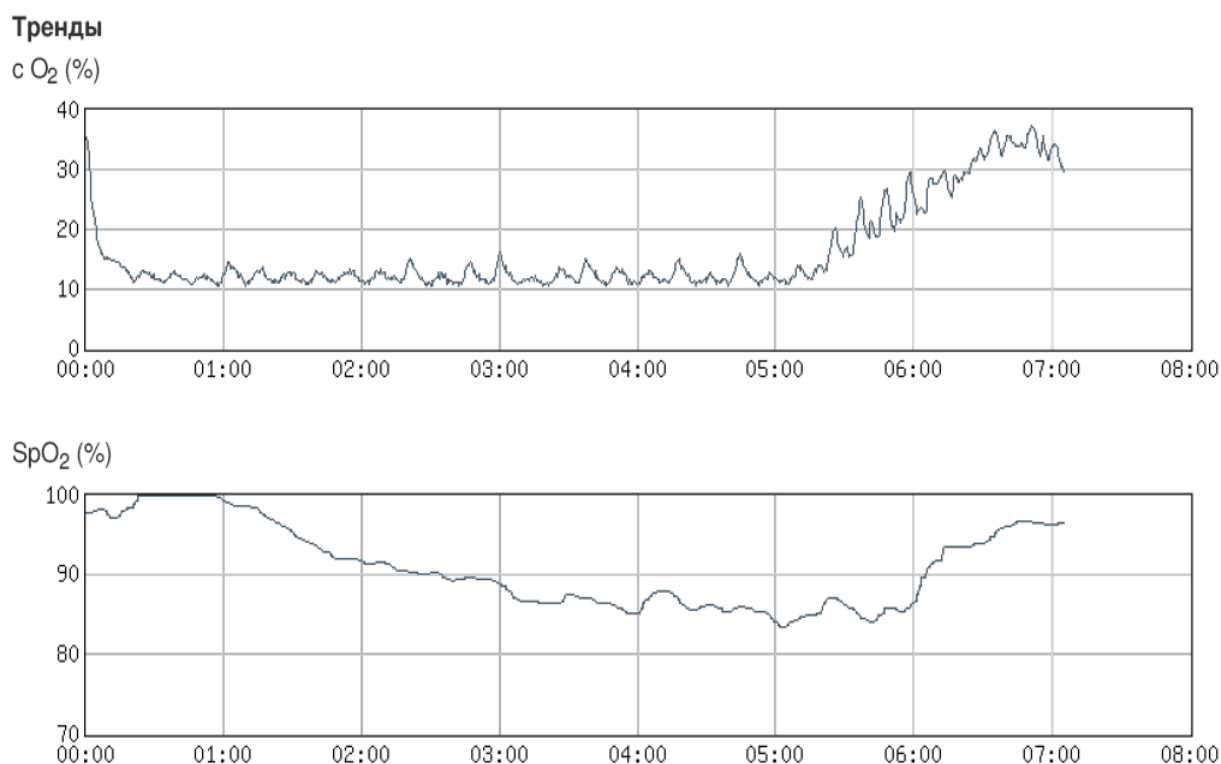


Рисунок 9. Параметры гипоксического теста у пациента К.

Ниже на рис.10 приведен отчет о первой ИГГТ. Общая продолжительность тренировки составила 40 минут 1 секунду. Суммарное время дыхания гипоксической газовой смесью – 24 минуты и 50 секунд. Период, в течение которого SpO_2 пациента находилось на уровне ниже 90% составил 8 минут 38 секунд, минимальная сатурация – 82%. Средняя продолжительность гипоксической фазы составила 4 минуты 8 секунд, гипероксической – 2 минуты 11 секунд. Отмечалось незначительное колебание ЧСС в ходе тренировки около уровня в 70 ударов в минуту, максимальное значение составило 78 ударов.

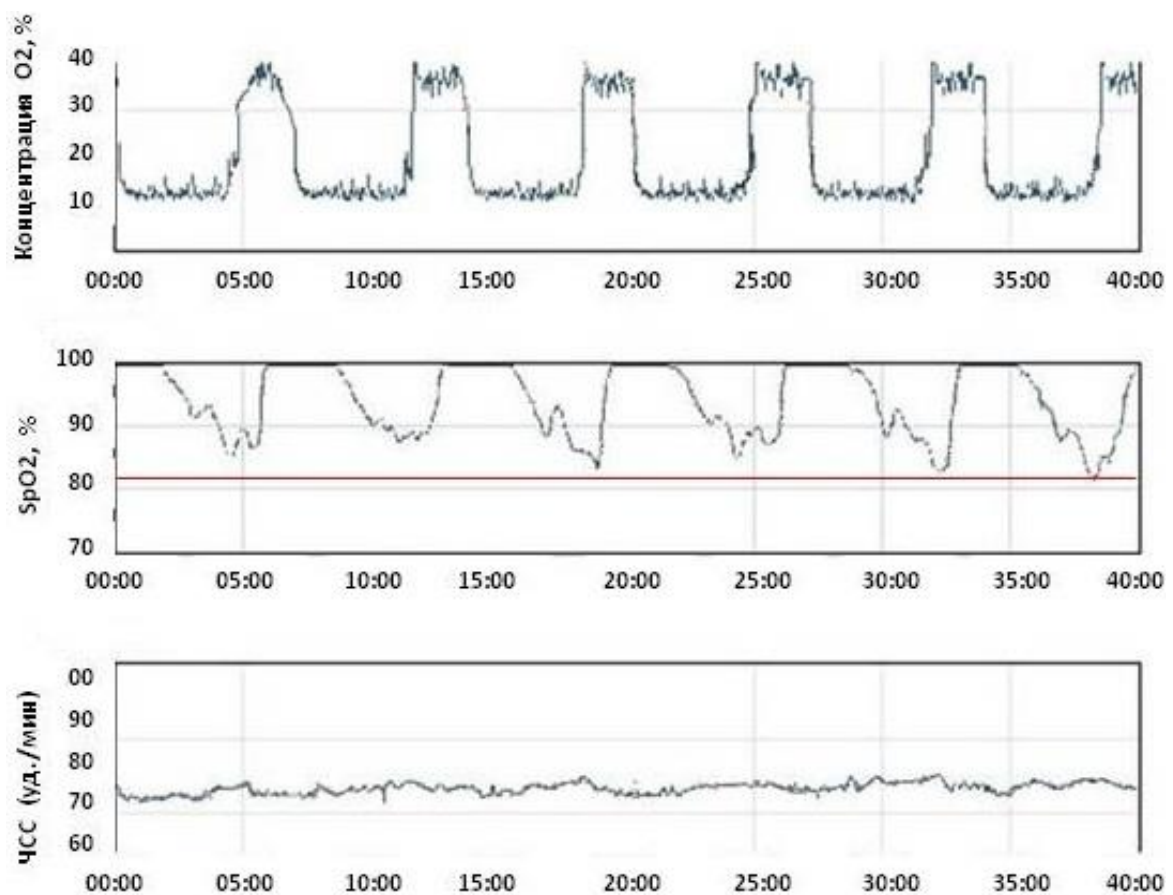


Рисунок 10. Параметры первой ИГГТ пациента К. На верхнем графике отражено изменение концентрации O₂ во вдыхаемой газовой смеси (чередование фаз гипоксии и гипероксии). На среднем графике – динамика SpO₂ пациента в зависимости от фазы тренировки (красная линия – минимальное допустимое значение SpO₂ – 82%). Нижний график отражает изменение ЧСС во время тренировки.

Самочувствие пациента оставалось удовлетворительным на протяжении всей тренировки, осложнений не зафиксировано. В дальнейшем был пройден весь 4-х дневный курс ИГГТ. Оперативное лечение включало в себя маммарокоронарное шунтирование ПМЖВ, линейное аутовенозное аортокоронарное шунтирование огибающей ветви и правой коронарной артерии. Интраоперационный и ранний послеоперационный периоды прошли без осложнений, на следующие сутки после операции пациент был переведен из реанимации в кардиохирургическое отделение. В дальнейшем показатели гемодинамики сохранялись стабильными, расширение двигательного режима переносилось удовлетворительно. На 7-е сутки после операции больной выписан из стационара.

4.2 Частота периоперационных осложнений

Общая частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (в течение нахождения пациентов в отделении) приведена в таблице №5.

Таблица 5. Частота осложнений у пациентов в группах ИГГТ, ДИП и контроля

Осложнения	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	p
Периоперационный инфаркт миокарда	0	0	1 (2,5%)	нд
Смерть	0	0	1 (2,5%)	нд
Фибрилляция желудочков	0	0	2 (5%)	нд
Гипотония (потребность в инотропной терапии)	7 (17,5%)	8 (20%)	9 (22,5%)	нд
Фибрилляция предсердий	8 (20%)	13 (32,5%)	12 (30%)	нд
Энцефалопатия	2 (5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	нд
Перикардит	2 (5%)	4 (10%)	1 (2,5%)	нд
Гидроторакс (пункция)	3 (7,5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	нд
Изменения на ЭКГ				
Депрессия ST	2 (5%)	3 (7,5%)	2 (5%)	нд
AV-блокада 2 ст.	1 (2,5%)	0	2 (5%)	нд
Блокада на уровне пучка Гиса	1 (2,5%)	6 (15%)	5 (12,5%)	нд
Всего	22	38	32	нд

Примечание. ИГГТ – интервальные гипокси-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ($p>0,05$).

Диагноз периоперационный инфаркт миокарда ставился в случае появления патологического зубца Q на ЭКГ, выявления диагностически значимой элевации сегмента ST (в двух последовательных отведениях $\geq 0,1$ мВ,

в отведениях V2 и V3 $\geq 0,2$ мВ) или появления впервые полной блокады левой ножки пучка Гиса в сочетании с повышением уровня Тропонина более 10 норм (99 процентиля) или нарастания более чем на 20% от исходного уровня.

Частота осложнений оказалась схожей с опубликованными данными международных исследований [4]. В общей сложности зарегистрирован 1 летальный исход на фоне развившегося интраоперационного инфаркта миокарда (с последующей фибрилляцией желудочков и переходом в асистолию). Всего имели место 2 эпизода жизнеугрожающих аритмий (фибрилляций желудочков), один из которых закончился смертью пациента, второй успешно купирован разрядом дефибриллятора. Не зафиксировано ни одного инсульта во всех трех группах. Обращает на себя внимание, что все вышеописанные случаи имели место в группе контроля, однако в связи с малым числом осложнений говорить о значимых межгрупповых различиях нельзя.

Число эпизодов гипотонии, потребовавших использование инотропной поддержки, также не различалось во всех трех группах и составило около 20%.

По числу пароксизмов фибрилляции предсердий в группе ИГГТ прослеживается тенденция к их снижению – 8 случаев (20%) против 13 (32,5%) в группе ДИП и 12 (30%) в контрольной группе. Однако данные различия также не достигли достоверного уровня.

Как было отмечено выше, в ходе нашей работы не выявлено ни одного случая инсульта. Однако у небольшого числа пациентов отмечалось временное снижение уровня когнитивных функций, зафиксированных неврологом как энцефалопатия. Их число также было одинаково во всех трех группах (рис. 11).

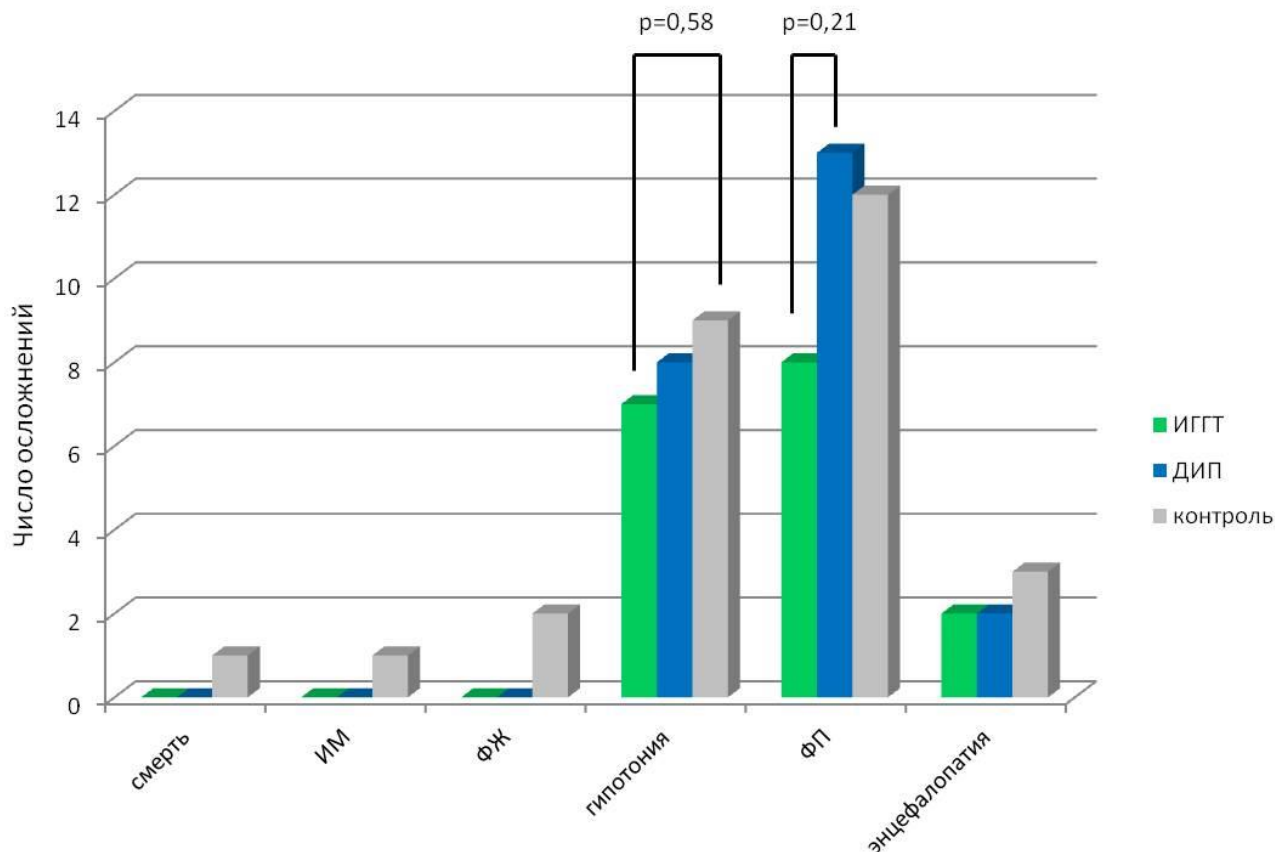


Рисунок 11. Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в исследуемых группах, часть 1.

Зафиксированы различные варианты изменений на ЭКГ в ходе операции, в большинстве случаев представлявшие собой преходящие нарушения проводимости. Имели место 3 эпизода АВ-блокады 2 степени (как 1-го, так и 2-го типов), потребовавшие установки временного электрокардиостимулятора с дальнейшим восстановлением функции атриовентрикулярного узла. У 12 пациентов выявлена преходящая блокада на уровне пучка Гиса (блокады правой ножки, ветвей левой ножки, преходящая полная блокада левой ножки без иных критериев инфаркта). Зафиксированы 7 эпизодов кратковременной депрессии сегмента ST с последующим возвращением к изолинии и без дальнейшей динамики. Суммарно в группе ИГГТ преходящие изменения на ЭКГ в ходе операции наблюдались несколько реже, чем в остальных группах (4 в группе ИГГТ, по 9 в остальных группах), однако и здесь различия не достигли уровня достоверности (рис. 12).

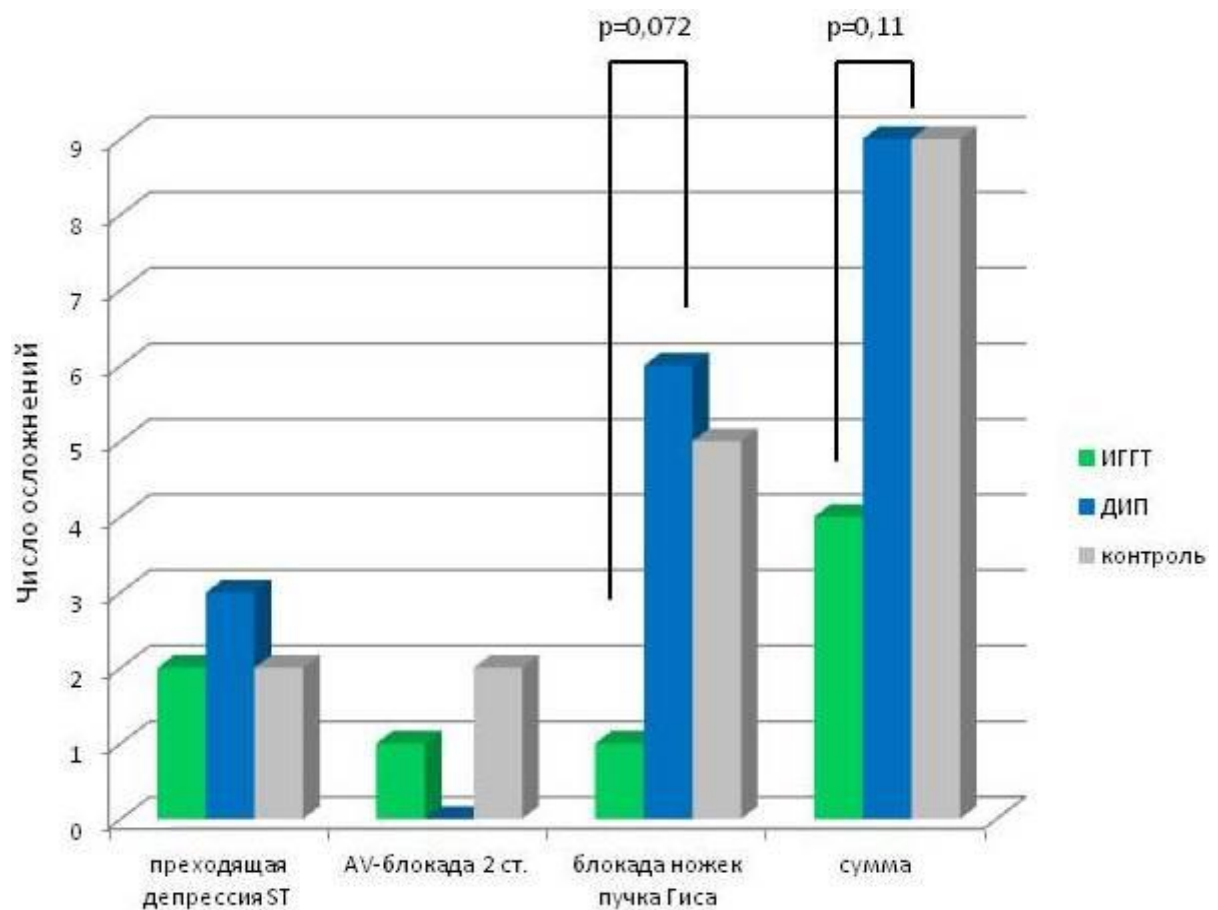


Рисунок 12. Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в исследуемых группах, переходящие изменения на ЭКГ, часть 2.

Кроме вышеописанных эпизодов, в раннем послеоперационном периоде также зафиксировано небольшое число «хирургических» осложнений, таких как экссудативный перикардит (расхождение листков перикарда более 10 мм по данным Эхо-КГ) и гидроторакс, потребовавший проведение пункции плевральной полости. Их количество не различалось между группами и не привело к серьезному ухудшению течения послеоперационного восстановительного периода.

4.3 Динамика высокочувствительного тропонина I в исследуемых группах

Перед операцией у пациентов всех групп среднее значение тропонина I было близко к нулю, межгрупповых различий выявлено не было. Через два часа после операции тропонин во всех трех группах также достоверно не различался. Отмечена явная тенденция к повышению его общего уровня по

сравнению с предоперационным. Через 24 часа после операции уровень тропонина уже достоверно превышал дооперационный. Было обнаружено статистически значимое различие среднего ранга тропонина I между группами (таблица 6).

Таблица 6. р-значения Т-тестов для различий между тремя группами в отношении тропонина I (р)

Группы		Тропонин I перед операцией	Тропонин I через 2 часа после операции	Тропонин I через 24 часа после операции
Все три группы		0,504	0,739	0,023
ИГГТ	ДИП	0,304	0,518	<u>0,029</u>
ИГГТ	Контроль	0,341	0,891	<u>0,012</u>
ДИП	Контроль	0,943	0,494	0,675
ИГГТ	ДИП+контроль	0,242	0,767	<u>0,007</u>

Примечание. ИГГТ – интервальные гипоксии-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование.

У пациентов, в схему предоперационной подготовки которых входили ИГГТ, медиана была ниже и составила 1,068 (0,388; 1,397) нг/мл. В группах ДИП и контроля различий выявлено не было, уровень составил 1,762 (1,288; 2,186) нг/мл и 1,980 (1,068; 3,239) нг/мл соответственно (рис. 13).

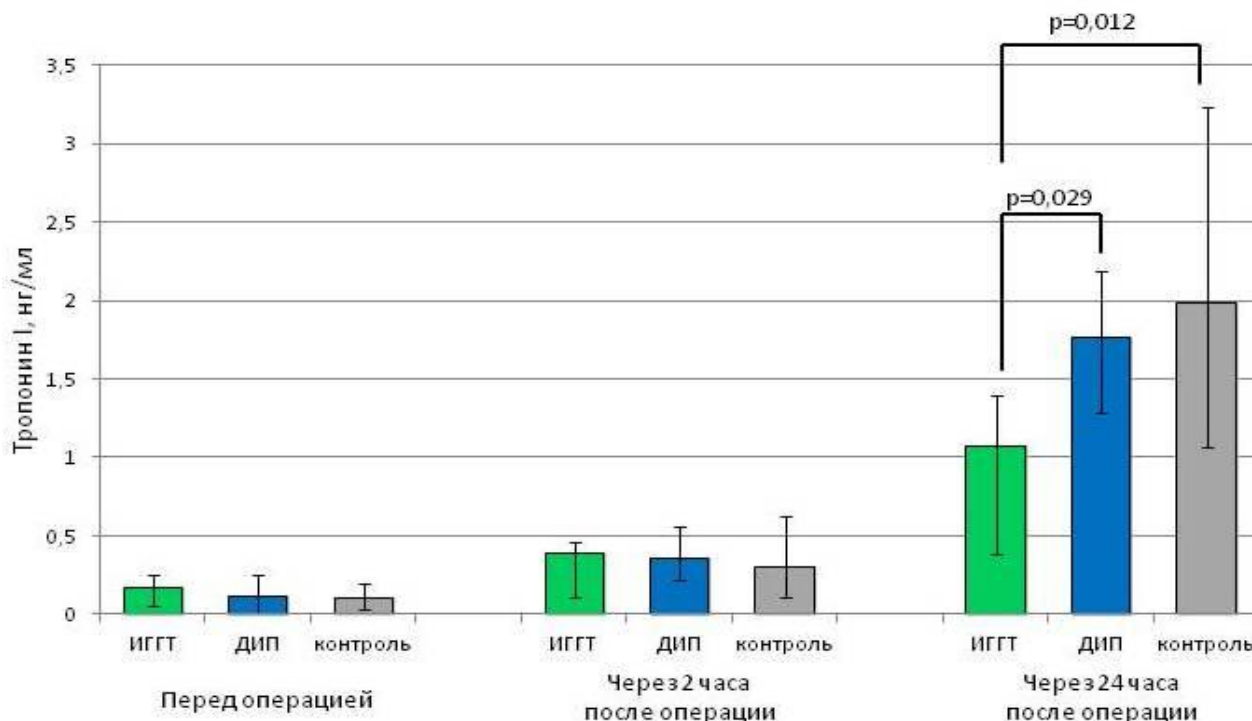


Рисунок 13. Медиана величины тропонина I до операции, через 2 и 24 часа после операции в группах ИГГТ, ДИП и контроля.

Учитывая отсутствие различий в группах ДИП и контроля, для увеличения статистической значимости дополнительно проведено сравнение группы ИГГТ и ДИП+контроль. В результате было подтверждено с высоким уровнем достоверности меньшее нарастание значения послеоперационного высокочувствительного тропонина I в группе ИГГТ (рис. 14).

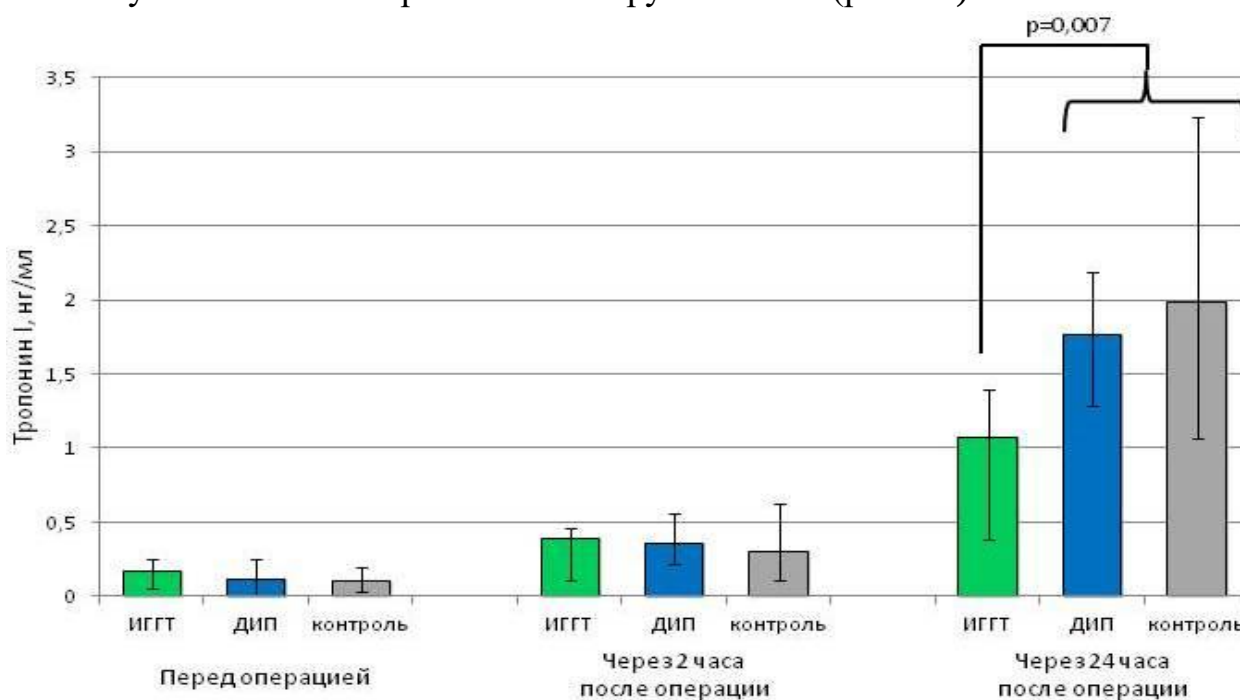


Рисунок 14. Медиана величины тропонина I до операции, через 2 и 24 часа после операции в группе ИГГТ по сравнению с остальными группами.

4.4 Динамика уровня лактата крови в исследуемых группах

Средний дооперационный уровень лактата в венозной крови у пациентов всех трех групп был одинаков. Через 24 часа после операции отмечено значительное нарастание его уровня, однако у пациентов, прошедших ИГГТ, степень нарастания была достоверно ниже по сравнению с остальными группами (таблица 7).

Таблица 7. р-значения Т-тестов для различий между тремя группами в отношении лактата (р)

Группы		Лактат перед операцией	Лактат через 24 часа после операции
Все три группы		0,721	0,047
ИГГТ	ДИП	0,890	<u>0,032</u>
ИГГТ	Контроль	0,636	<u>0,045</u>
ДИП	Контроль	0,812	0,856
ИГГТ	ДИП+контроль	0,575	<u>0,026</u>

Примечание. ИГГТ – интервальные гипоксии-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование.

В группе ИГГТ медиана составила 1,74 (1,23; 2,04) ммоль/л. В группах ДИП и контроля уровень лактата после операции не различался - 2,12 (1,91; 2,33) ммоль/л и 2,10 (1,80; 2,29) ммоль/л соответственно (рис. 15).

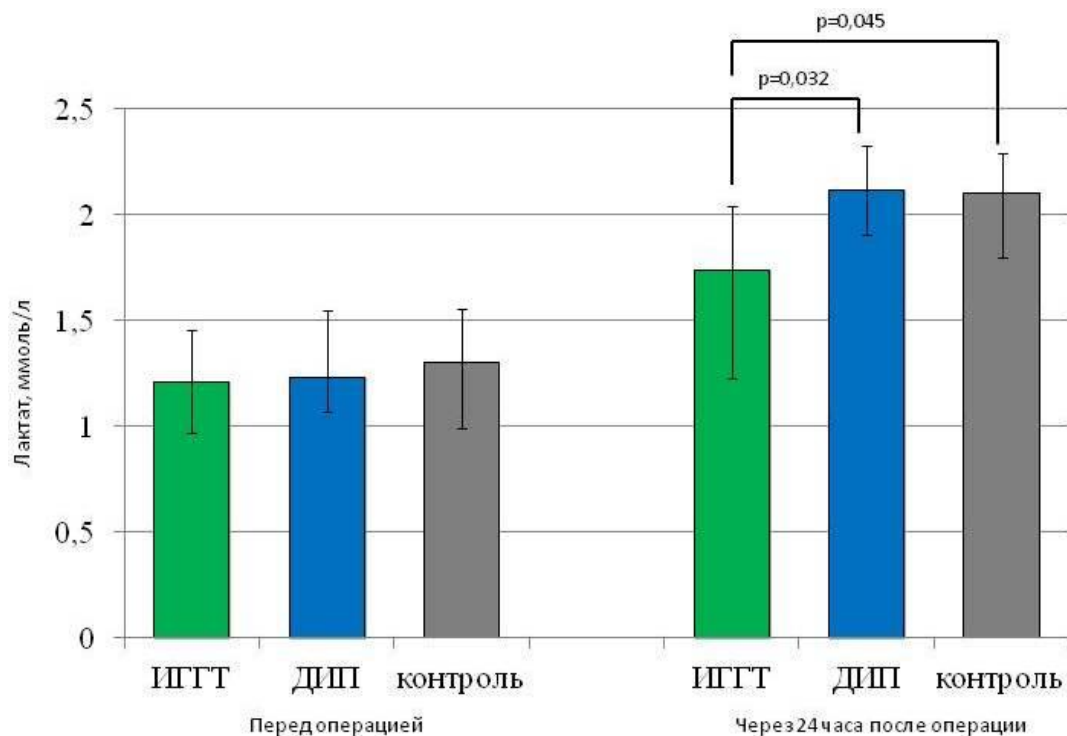


Рисунок 15. Медиана величины лактата до операции и через 24 часа после операции в группах ИГГТ, ДИП и контроля.

Как и в случае с тропонином, для увеличения статистической значимости снижения уровня лактата в группе ИГГТ проведено ее сравнение с объединенной группой ДИП+контроль. И в данном случае удалось подтвердить с достаточно высоким уровнем достоверности меньшее нарастание значения послеоперационного лактата в группе ИГГТ (рис. 16).

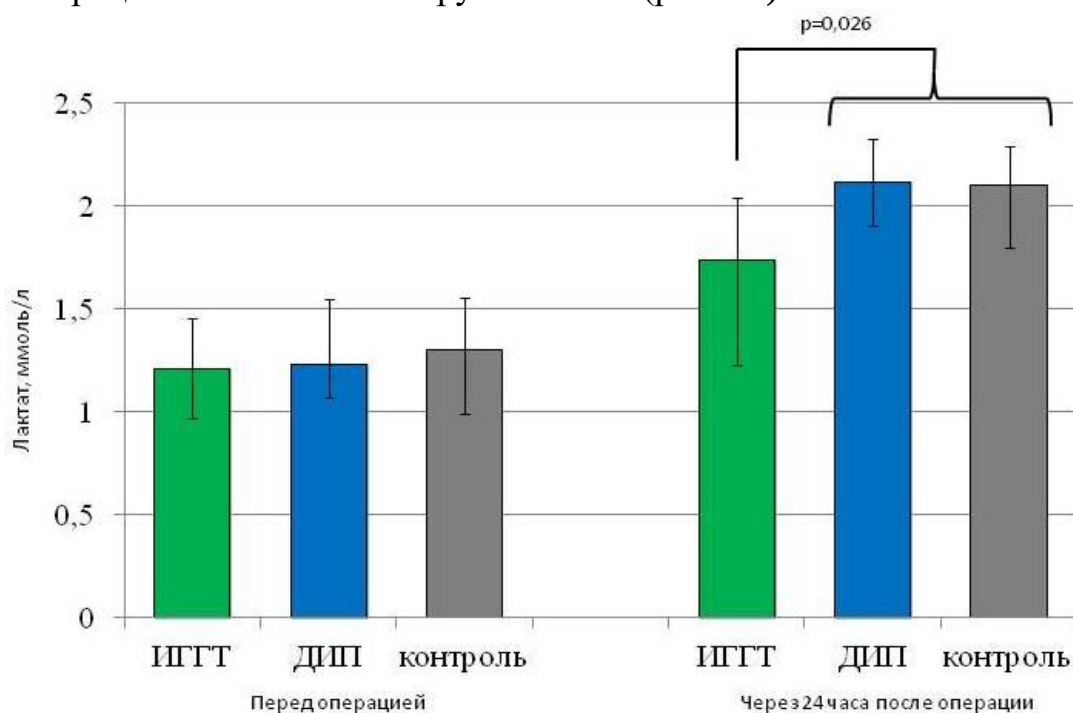


Рисунок 16. Медиана величины лактата до операции и через 24 часа после операции в группе ИГГТ по сравнению с остальными группами.

Кроме анализа числа осложнений и лабораторных признаков повреждения миокарда, нами были проанализированы сроки нахождения пациентов в отделении реанимации и общая продолжительность нахождения в стационаре после операции. Не выявлено влияния ИГГТ и ДИП на продолжительность как общего периода госпитализации, так и на время нахождения пациентов в отделении реанимации. Во всех трех группах средняя продолжительность нахождения больных в стационаре после операции составила 7 дней, в реанимации – сутки.

5. ОБСУЖДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца – одна из основных причин смерти и потери трудоспособности во всем мире. Добиться улучшения прогноза и качества жизни значительному числу больных с многососудистым стенозирующим атеросклерозом коронарного русла возможно только с помощью шунтирования коронарных артерий. Данный вид операций является высокотравматичным для пациента. Кроме непосредственно хирургической травмы, сердце больного подвергается патологическому воздействию как возникающей во время операции ишемии, так и последующей реперфузии. Как результат - на сегодняшний день сохраняется на высоком уровне число серьезных периоперационных осложнений, вплоть до летальных исходов. Поиск путей снижения частоты периоперационных осложнений, облегчения восстановления в послеоперационном периоде и как следствие улучшения прогноза пациентов, ускорения их возвращения к активной жизни является крайне актуальной задачей.

Использование естественных механизмов защиты миокарда от разного рода неблагоприятных воздействий, в том числе от ишемии/реперфузии, является сегодня одним из ведущих направлений исследований в области

кардиологии. Феномен прекондиционирования – основной претендент на эту роль.

В настоящее время активно исследуются различные варианты прекондиционирования - гипоксическое, дистантное ишемическое, а также возможность кардиопротекции с помощью фармацевтических препаратов (аденозин, никорандил и др.), принцип действия которых схож с физиологическим механизмом прекондиционирования. Однако результаты таких работ неоднозначны. В связи с этим целесообразно дальнейшее исследование эффектов прекондиционирования и поиск новых, более эффективных методов кардиопротекции, основанных на данном механизме.

Нами впервые проведено исследование по оценке безопасности и эффективности интервальных гипокси-гипероксических тренировок в качестве предоперационной подготовки к КШ, а также их сравнение с наиболее изученным в настоящее время вариантом прекондиционирования – дистантным ишемическим.

Ранее сообщалось об успешном опыте использования интервальных гипоксических тренировок как метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий у пациентов с ишемической кардиомиопатией [173]. В данной работе показана безопасность воздействия контролируемой гипоксии на больных с тяжелым поражением коронарных артерий. Также авторам удалось продемонстрировать снижение числа интраоперационных инфарктов миокарда и пароксизмов ФП, однако для этого потребовалось проведение тренировок в течение 2-х недель перед операцией. В реальной клинической практике это мало реалистично. Для ускорения развития и усиления эффекта гипоксического прекондиционирования была предложена методика сочетания гипоксического и гипероксического воздействий. С помощью данного вида тренировок показана возможность увеличения толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной ИБС [8, 145, 177]. Однако их влияние на течение кардиохирургических операций до сих пор не изучалось.

При планировании продолжительности курса гипоксии-гипероксических тренировок ставилась задача определить наименьшее их число, достаточное для создания эффекта preconditionирования. Хотя механизм гипоксического preconditionирования до конца не изучен, в ряде работ проводились попытки отслеживания изменения концентрации ряда биологических маркеров, возможно отвечающих за формирование защитного эффекта.

Вероятно, одно из центральных мест в защитном эффекте preconditionирования занимает гипоксией-индуцируемый фактор (HIF-1 α). Его активное изучение продолжается уже несколько десятилетий, достаточно подробно описана скорость нарастания его концентрации на фоне недостатка поступления кислорода [178, 179]. Известно, что уже в течение первых суток после гипоксического воздействия концентрация HIF-1 α резко возрастает. Однако, по имеющимся в настоящее время представлениям о механизме preconditionирования, HIF-1 α является не окончательным элементом, а посредником в формировании защитного эффекта. В ответ на увеличение его концентрации происходит изменение метаболизма целого ряда иных биологически-активных молекул. Таким образом, было разумным не ограничиваться однократной ИГГТ для достижения эффективной кардиопротекции.

Один из вероятных «конечных» участников механизма preconditionирования - оксид азота. Как отмечалось в соответствующей главе обзора литературы, патологические эффекты возникают как при недостатке, так и при значительном избытке этого эндогенного вазоконстриктора. Через регулирование активности NO-синтазы (в первую очередь iNOS), возможно поддержание концентрации NO в нужном для максимальной устойчивости к повреждению кардиомиоцитов диапазоне. Подробно динамика изменения его концентрации изучалась на примере аневризматического геморрагического инсульта, в острый период которого из-за вазоспазма в пораженном очаге возникает локальная ишемия [180]. Выявлена интересная временная закономерность: если в течение первых суток концентрация NO резко

снижается, то через 72 часа на фоне активизации iNOS она начинает постепенно возрастать.

В нашем литературном обзоре также упоминалось о роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), как возможного участника механизма preconditionирования на фоне гипоксических тренировок. Напомним, что изменение его концентрации включает несколько этапов: возрастает после первой процедуры, затем снижается и вновь увеличивается на 4-й день, что объясняется усилением биосинтеза VEGF в ответ на гипоксические тренировки [172].

Суммируя всю вышеизложенную информацию, нам показалось разумным включить в предоперационную подготовку наших пациентов именно 4-х дневный курс ИГГТ. Это должно было позволить в минимальные сроки достичь максимальной активизации всех известных на сегодняшний день кардиопротективных механизмов preconditionирования на фоне воздействия гипоксии-гипероксии.

При планировании данной работы для максимально объективной оценки эффективности нового метода preconditionирования нам представлялось важным как осуществление полноценного плацебо-контроля исследуемой процедуры, так и параллельное сравнение с доступными на сегодняшний день иными методиками preconditionирования. Рассматривая их различные варианты, мы остановились на дистантном ишемическом preconditionировании. Во-первых, к настоящему времени накоплен огромный опыт применения этой процедуры перед различными операциями на сердце, в том числе при КИШ. Во-вторых, сложно представить более простую и дешевую методику кардиопротекции, чем пережатие конечности с помощью обычной манжеты от тонометра. Однако анализ последних работ по изучению эффективности ДИП заставил серьезно поразмыслиться при выборе техники их проведения. В подавляющем числе исследований для достижения эффекта preconditionирования использовалось пережатие верхней конечности, что облегчало создание максимально глубокой локальной ишемии в сравнении с

использованием нижней конечности. И, учитывая обязательно возникающий дискомфорт от компрессии, осуществлялось ДИП после вводного наркоза, что значительно улучшало переносимость процедуры. И результат этих работ, как подробно описано в нашем обзоре литературы, оказался не утешительным. Поэтому нами была выбрана методика проведения ДИП менее распространенная, но способная показать лучший результат по сравнению с «классической». Создавать локальную ишемию было решено в нижней конечности (что значительно увеличивало массу задействованной скелетной мускулатуры) и до вводного наркоза (за счет чего запуску механизмов прекондиционирования не могли помешать используемые в ходе операции анестетики). Известно, что продолжительность «раннего окна» прекондиционирования составляет 2-3 часа после процедуры ДИП, а по мнению некоторых авторов и до 4-х часов [181]. В нашем исследовании время от окончания процедуры ДИП до отключения пациента от аппарата ИК составляло в среднем 2 часа 46 минут. Только у трех пациентов данный период превышал 3 часа, максимальное время - 3 часа 20 минут.

Особого внимания заслуживает вопрос безопасности гипоксии для пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Безусловно, дополнительно сокращая поступление кислорода к сердцу, существует риск провоцирования углубления ишемии миокарда, вплоть до развития тяжелого ангинозного приступа. Основной вопрос в тщательном регулировании глубины и продолжительности гипоксии. Ведь всем известен феномен «стартовой боли», то есть стенокардии, возникающей в начале активного дня у пациента со стабильной ИБС. Преодолев такой ангинозный приступ, в дальнейшем человек может выполнять физическую работу такой же и даже большей интенсивности уже без появления боли в грудной клетке. Для решения проблемы строгой дозированности воздействия нами использовано несколько механизмов. Во-первых, специально для оценки индивидуальной переносимости гипоксии и определения скорости снижения сатурации кислорода каждому пациенту перед началом тренировок проводился

гипоксический тест. И только в случае успешного его прохождения больной приступал с основной процедуре ИГГТ. Во-вторых, во время тренировки осуществлялся постоянный контроль уровня насыщения крови кислородом. При снижении SpO₂ ниже предварительно определенного безопасного уровня, сразу автоматически происходило переключение на подачу гипероксической газовой смеси. Это позволяло организму пациента оставаться в "зоне неполной компенсации", что способно запустить процессы адаптации, но не приводило к необратимой ишемии миокарда. И в третьих, параллельно в течение всей тренировки проводился постоянный контроль ЧСС. Исключение значительного учащения работы сердца на фоне гипоксии также позволяло избежать увеличения нагрузки на миокард и сохранить баланс между потребностью сердца в кислороде и его доставкой.

Частота различных периоперационных осложнений КШ с использованием ИК остается сегодня очень высокой. Наиболее часто встречаются пароксизмы наджелудочковой тахикардии, в основном фибрилляция предсердий (по некоторым данным до 30%). Число случаев нарушения систолической функции сердца с необходимостью в инотропной поддержке достигает 10%. Острая почечная дисфункция наблюдается в 12-15% случаев. Частота жизнеугрожающих осложнений также достаточно велика: интраоперационный ИМ наблюдается у 5% пациентов, инсульт до 4%. Летальность в среднем по разным оценкам составляет примерно 2%. В нашем исследовании получены схожие цифры. Суммарно среди всех включенных в исследование пациентов пароксизмы ФП зафиксированы у 27,5% (33 человека), потребность в инотропных препаратах возникла у 20% (24 человека). Имел место только один интраоперационный ИМ, приведший к летальному исходу (0,8%). Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений во всех трех группах достоверно не различалось. Однако выявлена тенденция к снижению числа пароксизмов ФП у пациентов, в схему предоперационной подготовки которых входили ИГГТ. Отдельно проанализирована частота преходящих изменений на ЭКГ в ходе оперативного лечения. Хотя и здесь

различия не достигли статистической значимости, отмечена тенденция к улучшению работы проводящей системы сердца в группе ИГГТ за счет снижения количества блокад в системе ножек пучка Гиса. Это можно объяснить повышением устойчивости к воздействию ишемии/реперфузии проводящей системы сердца на фоне предварительных гипоксигипероксических тренировок.

Также нами установлено, что повышение уровня тропонина I в группе ИГГТ через сутки после операции достоверно меньше, чем в группах ДИП и контроля. И хотя сама по себе хирургическая травма способна вызывать транзиторное повышение тропонина, рядом авторов описана прогностическая значимость степени его повышения в ходе операций на сердце. Согласно результатам крупного исследования, включающего более 1000 пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, повышенный уровень тропонина I является независимым фактором риска смерти как в краткосрочном, так в средне- и долгосрочном периодах [182].

В отличие от группы ИГГТ, у пациентов, в схему предоперационной подготовки которых была включена процедура ДИП, значение послеоперационного тропонина не отличалось от группы контроля. Не выявлено никаких преимуществ от ДИП и по числу периоперационных осложнений.

Отдельного внимания заслуживает более низкий уровень лактата после операции у больных, прошедших подготовку с помощью ИГГТ, в то время как у пациентов группы ДИП значение лактата не отличалось от показателей контрольной группы. Известно, что лактат является основным продуктом анаэробного гликолиза, его концентрация в крови возрастает в случае дефицита поступления кислорода к тканям организма. И хотя его уровень достаточно лабилен и зависит от множества факторов, в литературе описана связь между продолжительностью остановки сердца и степенью повышения лактата у пациентов, выживших после пароксизма фибрилляции желудочков [183]. В ряде исследований показана прямая зависимость между уровнем лактата и

смертностью как у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации независимо от диагноза [184], так и у больных с острым инфарктом миокарда [185]. В условиях ишемии происходит изменение метаболических процессов в кардиомиоцитах, увеличивается роль свободных жирных кислот в синтезе АТФ и одновременно снижается потребление глюкозы, сердце превращается из потребителя лактата в его источник [186]. Таким образом, снижается энергоэффективность клеточного метаболизма, нарастает внутриклеточный ацидоз, что способно вызвать дополнительное ухудшение сердечной функции. Нормализация обменных процессов в кардиомиоцитах, оптимизация утилизации ими глюкозы может служить одним из возможных механизмом кардиопротекции в условиях гипоперфузии.

Первичными конечными точками нашего исследования были: смерть пациента от любых причин, инсульт, инфаркт миокарда и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия).

При оценке первичных конечных точек два исхода (пароксизм ФЖ, ИМ с последующей ФЖ и смертью пациента рассмотрены как один случай) зафиксированы только в контрольной группе. В группах ИГГТ и ДИП за время наблюдения данных исходов не отмечено. Учитывая малое число осложнений, говорить о значимых межгрупповых различиях нельзя. Однако можно сделать вывод о безопасности использования ИГГТ и ДИП в качестве предоперационной подготовки к КШ с использованием ИК. Кроме того, короткий 4-х дневный курс гипоксии-гипероксических тренировок оказался не менее эффективным методом кардиопротекции, чем процедура ДИП.

Вторичными конечными точками нашего исследования являлись: число всех нежизнеугрожающих интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, степень повышения тропонина I и лактата в крови больных после операции.

По числу осложнений достоверно значимых различий между всеми тремя группами не выявлено, хотя имеет место вышеописанная тенденция к

снижению числа пароксизмов ФП и транзиторных изменений на ЭКГ в группе ИГГТ по сравнению с остальными группами. Однако выявлен достоверно меньший уровень тропонина I в группе ИГГТ по сравнению с показателями как в контрольной группой, так и в группе ДИП. Таким образом, гипоксии-гипероксические тренировки могут являться эффективным методом кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК и имеют преимущество по этому параметру перед ДИП. А учитывая достоверно меньший уровень лактата в группе ИГГТ, можно сделать вывод, что гипоксии-гипероксические тренировки в отличие от ДИП способны улучшить энергоэффективность кардиомиоцитов, что крайне важно для повышения устойчивости сердца и организма в целом к воздействию ишемии/реперфузии при шунтировании коронарных артерий в условиях ИК.

Одновременно с этим, дистантное ишемическое preconditionирование с использованием нижней конечности и проводимое до вводной анестезии оказалось неэффективным методом кардиопротекции при КШ с использованием ИК. Таким образом, полученные нами данные полностью подтверждают опубликованные ранее результаты крупных многоцентровых исследований, где было продемонстрировано отсутствие влияния ДИП на течение КШ [122, 123]. Дополнительно нами показано отсутствие различий в эффективности при использовании различных методик ДИП. Представляется нецелесообразным их проведение перед КШ как с использованием верхней конечности (что продемонстрировано в вышеприведенных работах), так и нижней. Не увеличивает эффективность процедуры ДИП и ее проведение до начала вводной анестезии.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе впервые изучена безопасность и эффективность короткого 4-х дневного курса интервальных гипоксии-гипероксических

тренировок как метода прекондиционирования и кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения. Показано отсутствие значимых побочных эффектов у данного вида тренировок у пациентов с многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий.

У пациентов, прошедших курс ИГГТ, в послеоперационном периоде наблюдалась меньшая степень повреждения миокарда согласно динамике значений тропонина I как по сравнению с группой контроля, так и с другим вариантом прекондиционирования миокарда – дистантным ишемическим. Также на фоне данных тренировок отмечена тенденция к снижению числа пароксизмов ФП и преходящих нарушений проводимости в системе ножек пучка Гиса в ходе операции по сравнению как со стандартной схемой предоперационной подготовки, так и при использовании ДИП. Однако эти межгрупповые различия не достигли уровня статистической достоверности.

Предоперационная подготовка с использованием ИГГТ, в отличие от ДИП, способна улучшить энергоэффективность кардиомиоцитов в период патологического воздействия ишемии/реперфузии в ходе КШ с использованием ИК.

В то же время, дистантное ишемическое прекондиционирование с использованием нижней конечности и проводимое до вводной анестезии не оказало никакого эффекта на течение операции КШ с использованием ИК.

7. ВЫВОДЫ

1. Короткий 4-х дневный курс интервальных гипоксии-гипероксических тренировок является безопасным методом предоперационной подготовки перед шунтированием коронарных артерий с использованием ИК. Не зафиксировано значимых осложнений. При проведении первых процедур имели место кратковременные эпизоды невыраженного головокружения и учащения ЧСС, не

потребовавшие прерывания тренировок. Процедура дистантного ишемического прекондиционирования с использованием нижней конечности до вводной анестезии сопровождалась серьезными побочными эффектами в виде боли в ишемизированной конечности. В связи с выраженной болью 7 пациентов (14,9%) отказались от продолжения процедуры.

2. Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений достоверно не различается при использовании различных исследованных в нашей работе схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием ИК. При оценке первичных конечных точек два исхода (ИМ с последующей ФЖ и смертью пациента – рассмотрены как один случай, второй – пароксизм ФЖ, успешно купированный разрядом дефибриллятора) зафиксированы только в контрольной группе, однако из-за малого числа осложнений межгрупповые различия не достоверны. При оценке вторичных конечных точек выявлена тенденция к снижению в ходе операции в группе ИГГТ числа пароксизмов ФП ($p=0,21$ в сравнении с группой ДИП) и различных преходящих изменений на ЭКГ (суммарно $p=0,11$ по сравнению с группой ДИП и контроля, преходящая блокада ножек пучка Гиса $p=0,072$ по сравнению с группой ДИП).

3. У пациентов, прошедших курс интервальных гипоксигипероксических тренировок, в послеоперационном периоде наблюдается меньшая степень повреждения миокарда согласно динамике значений тропонина I как по сравнению со стандартной схемой предоперационной подготовки ($p=0,012$), так и со схемой, включающей процедуру дистантного ишемического прекондиционирования ($p=0,029$).

4. Использование короткого 4-х дневного курса интервальных гипоксигипероксических тренировок способствует формированию лучшей энергоэффективности кардиомиоцитов в период патологического воздействия ишемии/реперфузии в ходе КШ с использованием ИК согласно динамике значений лактата как по сравнению со стандартной схемой предоперационной

подготовки ($p=0,045$), так и со схемой, включающей процедуру дистантного ишемического прекондиционирования ($p=0,032$).

5. Интервальные гипокси-гипероксические тренировки в дополнение к стандартной схеме предоперационной подготовки потенциально являются более эффективным методом защиты миокарда во время операции шунтирования коронарных артерий с использованием ИК по сравнению с дистантным ишемическим прекондиционированием.

8. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. 4-х дневный курс интервальных гипокси-гипероксических тренировок может быть рекомендован как дополнение к стандартной предоперационной подготовке к шунтированию коронарных артерий с использованием искусственного кровообращения.

2. Целесообразны дальнейшие исследования разных схем интервальных гипокси-гипероксических тренировок в качестве метода предоперационной подготовки к различным видам как кардиохирургических, так и иных операций.

3. Использование в качестве предоперационной подготовки процедуры дистантного ишемического прекондиционирования с пережатием нижней конечности до начала вводной анестезии нецелесообразно.

9. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АТФ	аденозинтрифосфат
АФК	активные формы кислорода
ГБ	гипертоническая болезнь
ДИП	дистантное ишемическое прекондиционирование
иАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГТ	интервальные гипоксические тренировки
ИГГТ	гипокси-гипероксические тренировки
ИК	искусственное кровообращение
ИМ	инфаркт миокарда
КШ	коронарное шунтирование
ЛКА	левая коронарная артерия
МВ-КФК	МВ-фракция креатинфосфокиназы
ОПН	острая почечная недостаточность
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
УКБ	университетская клиническая больница
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ФЖ	фибрилляция желудочков
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЧКВ	чрезкожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений

ЭКГ	электрокардиограмма
HIF-1	гипоксией-индуцируемый фактор-1
IL	интерлейкины
mPTP	митохондриальная пора
NO	оксид азота
NOS	NO-синтаза
PHD	группа ферментов пролилгидроксилаз
iNOS	индуцируемая NO-синтаза
SpO ₂	уровень сатурации крови кислородом
TNF- α	фактор некроза опухоли-альфа
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста

10. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245
- 2 The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(15):1600-1606.
- 3 Mohammed Al-Hijji, Abdallah El Sabbagh, David R. Holmes. Revascularization for Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Current Status and Future Prospects after the EXCEL and NOBLE Trials. *Korean Circ J*. 2018 Jun; 48(6): 447–462. doi: 10.4070/kcj.2018.0078
- 4 Møller C.H., Penninga L., Wetterslev J. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3):CD007224
- 5 Yellon D.M., Alkhulaifi A.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342:276-277
- 6 Yellon D.M., Dana A., Walker J.M. Endogenous protection of a myocardium: value of metabolic adaptation (“prekonditsionirovaniye”). *Medikografiya* 1999; 21(2):80-83.
- 7 Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина; 1993; 89-91
- 8 Глазачев О.С., Поздняков Ю.М., Уринский А.М. и др. Повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ишемической болезнью сердца путем адаптации к гипоксии-гипероксии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(1):16–21
- 9 Крюков Н.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) / Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. // Монография. – Самара. – 2010. – 651 С
- 10 Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. *Здравоохранение в России* 2017; 29-31
- 11 Goetz R.H. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum ring / Goetz R.H., Rohman M., Haller J.D. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1961. – Vol. 41. – P. 378 – 386.
- 12 Garret H.E. Aortocoronary bypass with saphenous vein / Garret H.E., Dennis E.W., Debackey M.E. // *JAMA.* – 1973. – Vol. 223. – P. 792 – 794.
- 13 Sabiston D.C. The coronary circulation / Sabiston D.C. // *John Hopkins Med. J.* – 1974. – Vol. 134. – P. 314 – 329

-
- 14 Olearchyk A.S. A pioneer of coronary revascularization by internal mammarycoronary artery grafting / Olearchyk A.S., Kolesov V.I. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1988. – Vol. 96. – P. 13 – 18
- 15 Guo-Wei He. Arterial Grafting for Coronary Bypass Surgery / Guo-Wei He // – Singapore. – 1999
- 16 Diodato M. Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The Past, Present, and Future of Myocardial Revascularisation / Diodato M., Chedrawy E.G. // Surgery Research and Practice. – 2014. – Vol. 2014. Article ID 726158, 6 p
- 17 Trap W.G. Replacement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator / Trap W.G., Bisarya R. // Ann. Thorac. Surg. – 1975. – Vol. 19. – P. 1 – 9.
- 18 Benetti F.J. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation Experience in 700 patients / Benetti F.J., Naselli G., Wood M., Geffner L. // Chest. – 1991. - Vol. 100 (2). – P. 312 – 316
- 19 Raja S.G. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on postoperative renal dysfunction: current best available evidence / Raja S.G., Dreyfus G.D. // Nephrology. – 2006. – Vol. 11 (4). – P. 269 – 273
- 20 Marti L. Cytokine release patterns in elderly patients with systemic inflammation response syndrome / Marti L., Cervera C., Filella X., L. Marin et al. // Gerontology. – 2007. – Vol. 53 (5). – P. 239 – 244
- 21 Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961–972.
- 22 Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. Circulation. 2010;121:2645–2653
- 23 Sigh S. Cerebral effects of cardiopulmonary bypass / Sigh S., Hutton P. // British J. of Anesthesia. – 2003. – Vol. 3(4). – P. 115 – 119
- 24 Brick R.L. Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices and other extracorporeal circuits / Brick R.L. // Semin Thromb. Hemost. – 1985. – Vol. 11. – P. 249 – 280.
- 25 Raja S.G. Pump or no pump for coronary artery bypass / Raja S.G. // Tex. Heart. Inst. J. – 2005. – Vol. 32(4). – P. 489 – 501
- 26 Шилов Е.Н. Хроническая болезнь почек / Шилов Е.Н., Фомин В.В., Швецов М.Ю. // Терапевтический архив. – 2007. – N 6. – С. 75–78
- 27 Herzog Charles A., Asinger Richard W., Alan K. / Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / // Kidney Int. 2011. Vol. 80 (6). P. 572-586]

-
- 28 Mitra K, Nadim, Lui G, Forni, Azra Bihorac, et al. Cardiac and Vascular Surgery–Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 5; 7(11): e008834. doi: 10.1161/JAHA.118.008834
- 29 Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:e44–e164
- 30 Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu ME, et al. Left main coronary artery stenosis: a meta-analysis of drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:1219–1230.
- 31 Gargiulo G, Tamburino C, Capodanno D. Five-year outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in patients with left main coronary artery disease: An updated meta-analysis of randomized trials and adjusted observational studies. *Int J Cardiol.* 2015;195:79–81
- 32 Kong-Yong Cui, Shu-Zheng Lyu, Xian-Tao Song, et al. Long term outcomes of drug-eluting stent versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* 2018 Feb; 15(2): 162–172. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.009.
- 33 Xin-Lin Zhang, Qing-Qing Zhu, Jing-Jing Yang, et al. Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017; 15: 84. doi: 10.1186/s12916-017-0853-1
- 34 Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Nucl Cardiol.* 2017;24:439–463
- 35 Ogawa S, et al. Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cellular cAMP levels. *Am J Physiol.* 1992;262:C546–C554

-
- 36 Khananshvili D. The SLC8 gene family of sodium-calcium exchangers (NCX) - structure, function, and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 220-235.
- 37 Karmazyn M, Gan XT, Humphreys RA, Yoshida H, Kusumoto K. The myocardial Na⁺ -H⁺ exchange: structure, regulation, and its role in heart disease. *Circ Res* 1999; 85: 777-786
- 38 Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med*. 2009;361:1570–1583
- 39 Baines CP. The molecular composition of the mitochondrial permeability transition pore. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46:850–857.
- 40 Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: The late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16:239–243.
- 41 Halestrap AP. A pore way to die: The role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem Soc Trans*. 2010;38:841–860.
- 42 Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev*. 2007;87:99–163
- 43 Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364:656–665
- 44 Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:5510–5514. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510
- 45 Hirota K. Hypoxia-inducible factor 1, a master transcription factor of cellular hypoxic gene expression. *J Anesth*. 2002;16:150–159. doi: 10.1007/s005400200011.
- 46 Hirota K, Semenza GL. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 by prolyl and asparaginyl hydroxylases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338:610–616. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.193.
- 47 Maxwell PH, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399:271–275. doi: 10.1038/20459
- 48 Aragonés J, et al. Deficiency or inhibition of oxygen sensor Phd1 induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism. *Nat Genet*. 2008;40:170–180. doi: 10.1038/ng.2007.62.
- 49 Zhao T, et al. HIF-1-mediated metabolic reprogramming reduces ROS levels and facilitates the metastatic colonization of cancers in lungs. *Sci Rep*. 2014;4:3793. doi: 10.1038/srep03793
- 50 Khan M., Basye A., Chen Ch.-A. et al. Intermittent Hypoxic/Hyperoxic Cycling Improves Survival of Human Inducible Pluripotent-Derived Cardiomyocytes Subjected to Prolonged Hypoxia. *Circulation* 2014;130:A168.

-
- 51 Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Болотова А.В. и др. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2012; 98, № 6:793-807
- 52 Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol.* 1960;70:68–7846.
- 53 Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword. *J Clin Invest* 1985;76:1713-1719
- 54 Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;375:1121-1135
- 55 Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87:315–424.
- 56 Raedschelders K, Ansley DM, Chen DDY. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacol Therap.* 2012;133:230–255
- 57 Theodore Kalogeris, Christopher P. Baines, Maïke Krenz, Ronald J. Korthuis. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol.* 2016 Dec 6; 7(1): 113–170. doi: 10.1002/cphy.c160006
- 58 Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, Lee ES, Wu MH, Yuan SY. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: Implications in inflammation. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:e19.
- 59 Kvietys PR, Granger DN. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:556–592
- 60 Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:481-497.
- 61 Bolli R. Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:477-516.
- 62 Kloner RA and Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications. Part 1. *Circ* 2001;104:2981-2989
- 63 Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978-985
- 64 Heyndrickx GR, Vatner SF in Kloner RA and Przyklenk K, Stunned myocardium, properties, mechanisms and clinical manifestations, Marcel Dekker Inc. New York. 1993:chapter 1:3-15
- 65 Murphy E, Eisner DA. Regulation of intracellular and mitochondrial sodium in health and disease. *Circ Res* 2009; 104: 292-303

-
- 66 J. Szepesi, K. Acsai, Z. Sebok, J. Prorok, P. Pollesello, J. Levijoki, J.Gy. Papp, A. Varro, A. Toth. Comparison of the efficiency of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger or Na^+/H^+ exchanger inhibition and their combination in reducing coronary reperfusion-induced arrhythmias. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2015, 66, 2, 215-226
- 67 Mathew, J.P., Fontes, M.L., Tudor, I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291: 1720–1729
- 68 Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetics model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*. 1995;82((6)):1328–45
- 69 Ko SH, Yu CW, Lee SK, Choe H, Chung MJ, Kwak YG, et al. Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg*. 1997;85:719–24.
- 70 Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia*. 1988;43(Suppl):14–7
- 71 Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, et al. Mechanism of myocardial protection by isoflurane. Role of adenosine triphosphate-regulated potassium (KATP) channels. *Anesthesiology*. 1996; 85(4): 794–807.
- 72 Lango R, Mroziński P. Clinical importance of anaesthetic preconditioning. *Anestezjol Intens Ter*. 2010; 42(4): 206–212.
- 73 De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology*. 2004; 101(2): 299–310
- 74 Zangrillo A, Musu M, Greco T, et al. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network metaanalysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2013; 111(6): 886–896, doi: 10.1093/bja/aet231.
- 75 Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, et al. Effects of volatile anesthetics on mortality and postoperative pulmonary and other complications in patients undergoing surgery: a systematic review and metaanalysis. *Anesthesiology*. 2016; 124(6): 1230–1245, doi: 10.1097/ALN.0000000000001120
- 76 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124–1136
- 77 Schott R.J., Rohmann S., Braun E.R., Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res*. 1990;66(4):1133-42.
- 78 Schott R.J., Schaper W. Ischemic preconditioning and myocardial stunning: related consequences of brief coronary occlusion and reperfusion? *Adv Cardiol*. 1990;37:32-41.
- 79 Li G.C., Vasquez J.A., Gallagher K.P., Lucchesi B.R. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation*. 1990;82(2):609-19

-
- 80 Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87:893-899.
- 81 Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A. et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002; 106:2881-2883
- 82 Серебровская Т.В., Шатило В.Б. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Обзор. Кровообращение и гемостаз*. 2014; 1-2: 16-33
- 83 Newman M.F., Ferguson T.B., White J.A., et al. Effect of adenosine-regulating agent acadesine on morbidity and mortality associated with coronary artery bypass grafting: the RED-CABG randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jul 11;308(2):157-64. doi: 10.1001/jama.2012.7633.
- 84 Belhomme D, Peynet J, Florens E, Tibourtine O, Kitakaze M, Menasché P. Is adenosine preconditioning truly cardioprotective in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*. 2000 Aug;70(2):590-4.
- 85 Blanc P, Aouifi A, Bouvier H, et al. Safety of oral nicorandil before coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2001 Dec;87(6):848-54
- 86 Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular Health. *Gut Microbes*. 2014;5:719–728.
- 87 Fagundes CT, Amaral FA, Teixeira AL, Souza DG, Teixeira MM. Adapting to environmental stresses: The role of the microbiota in controlling innate immunity and behavioral responses. *Immunol Rev*. 2012;245:250–264.
- 88 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4:337–349
- 89 Yoshiya K, Lapchak PH, Thai TH, Kannan L, Rani P, Lucca JJ, Tsokos GC. Depletion of gut commensal bacteria attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301:G1020–G1030
- 90 Prakash A, Sundar SV, Zhu YG, Tran A, Lee JW, Lowell C, Hellman J. Lung ischemia-reperfusion is a sterile inflammatory process influenced by commensal microbiota in mice. *Shock*. 2015;44:272–279
- 91 Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26:1727–1735
- 92 Bliss TM, Kelly S, Shah AK, Foo WC, Kohli P, Stokes C, Sun GH, Ma M, Masel J, Kleppner SR, Schallert T, Palmer T, Steinberg GK. Transplantation of hNT neurons into the ischemic cortex: Cell survival and effect on sensorimotor behavior. *J Neurosci Res*. 2006;83:1004–1014.

-
- 93 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701–705.
- 94 Zhang Z, Liang D, Gao X, Zhao C, Qin X, Xu Y, Su T, Sun D, Li W, Wang H, Liu B, Cao F. Selective inhibition of inositol hexakisphosphate kinases (IP6Ks) enhances mesenchymal stem cell engraftment and improves therapeutic efficacy for myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2014;109:417
- 95 Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428:668–673.
- 96 Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA, Field LJ. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004;428:664–668
- 97 Glancy B, Hartnell LM, Malide D, Yu ZX, Combs CA, Connelly PS, Subramaniam S, Balaban RS. Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle. *Nature*. 2015;523:617–620
- 98 Hodgkinson CP, Bareja A, Gomez JA, Dzau VJ. Emerging concepts in paracrine mechanisms in regenerative cardiovascular medicine and biology. *Circ Res*. 2016;118:95–107
- 99 Ludman A, Venugopal V, Derek M, Yellon D, Derek J, Hausenloy D. Statins and cardioprotection — More than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009;122:30–43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.002.
- 100 Benedetto U, Melina G, Capuano F, Comito C, Bianchini R, Simon C, Refice S, Angeloni E, Sinatra R. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors protect myocardium from ischemia during coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:1098–1103. doi: 10.2459/JCM.0b013e32830a6daf
- 101 McClanahan TB, Nao BS, Wolke LJ, Martin BJ, Mertz TE, Gallagher KP. Brief renal occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits. *FASEB Journal* 1993; 7: A118
- 102 Birnbaum Y, Hale S.L., Kloner R.A. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 1997; 96:1641-1646.
- 103 Liu G.S., Thornton J., Van Winkle D.M. et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84(1):350-356.

-
- 104 Philipp S., Yang X.M., Cui L. et al. Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C-adenosine A2b receptor cascade. *Cardiovasc Res* 2006; 70:308-314
- 105 Yang X.M., Krieg T., Cui L. et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36:411-421
- 106 Gedik N., Kottenberg E., Thielmann M. et al. Potential humoral mediators of remote ischemic preconditioning in patients undergoing surgical coronary revascularization. *SciRep.* 2017; 7(1):12660. doi: 10.1038/s41598-017-12833-2
- 107 Heusch G., Bøtker H.E., Przyklenk K. et al. Remote Ischemic Conditioning. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(2):177-195. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031
- 108 V. Sivaraman, J. M. J. Pickard, D. J. Hausenloy. Remote ischaemic conditioning: cardiac protection from afar. *Anaesthesia.* 2015 Jun; 70(6): 732–748. doi: 10.1111/anae.12973
- 109 Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, Becker RC, Porcaro WA, Heard SO. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 1999; 8: 123–9.
- 110 Dickson EW, Lorbar M, Porcaro WA, et al. Rabbit heart can be “preconditioned” via transfer of coronary effluent. *American Journal of Physiology* 1999; 277: H2451–7
- 111 Heusch G. Molecular basis of cardioprotection signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circulation Research* 2015; 116:674-699
- 112 Ding YF, Zhang MM, He RR. Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Sheng li xue Bao: [Acta Physiologica Sinica]* 2001; 53: 7–12.
- 113 Steensrud T, Li J, Dai X, et al. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2010; 299: H1598–603
- 114 Mastitskaya S, Marina N, Gourine A, et al. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. *Cardiovascular Research* 2012; 95: 487–94
- 115 Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996; 94: 2193–200.
- 116 Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46: 450–6

-
- 117 Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Research in Cardiology* 2010; 105: 651–5
- 118 Dong JH, Liu YX, Zhao J, Ma HJ, Guo SM, He RR. High-frequency electrical stimulation of femoral nerve reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats. *Sheng li xue Bao: [Acta Physiologica Sinica]* 2004; 56: 620–4.
- 119 Merlocco AC, Redington KL, Disenhouse T, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation as a novel method of remote preconditioning: in vitro validation in an animal model and first human observations. *Basic Research in Cardiology* 2014; 109: 406.
- 120 Redington KL, Disenhouse T, Li J, et al. Electroacupuncture reduces myocardial infarct size and improves post-ischemic recovery by invoking release of humoral, dialyzable, cardioprotective factors. *Journal of Physiological Sciences* 2013; 63: 219–23
- 121 Cheung M.M., Kharbanda R.K., Konstantinov I.E. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am CollCardiol* 2006; 47(11):2277-82
- 122 Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaelte G, Boning A, Niemann B, Roesner J, Kletzin F, Strouhal U, Reyher C, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Brandes IF, Bauer M, Stehr SN, Kortgen A, Wittmann M, Baumgarten G, Meyer-Treschan T, Kienbaum P, Heringlake M, Schon J, Sander M, Treskatsch S, Smul T, Wolwender E, Schilling T, Fuernau G, Hasenclever D, Zacharowski K; Collaborators RIS . A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med.* 2015;373:1397–1407.
- 123 Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, Knight R, Kunst G, Laing C, Nicholas J, Pepper J, Robertson S, Xenou M, Clayton T, Yellon DM; Investigators ET . Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;373:1408–1417
- 124 Pierce B., Bole I., Patel V. et al. Clinical Outcomes of Remote Ischemic Preconditioning Prior to Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(2). pii: e004666. doi: 10.1161/JAHA.116.004666.
- 125 Deferrari G., Bonanni A., Bruschi M. et al. Remote ischaemic preconditioning for renal and cardiac protection in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; doi: 10.1093/ndt/gfx210.
- 126 Xie J., Zhang X., Xu J. et al. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Outcomes in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of

127 Randhawa P.K., Jaggi A.S. Unraveling the role of adenosine in remote ischemic preconditioning-induced cardioprotection. *Life Sci.* 2016; 15;155:140-146.

128 Thielmann M., Kottenberg E., Kleinbongard P. et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013; 17:382 (9892): 597-604. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6

129 Karami A., Khosravi M.B., Shafa M. et al. Cardioprotective Effect of Extended Remote Ischemic Preconditioning in Patients Coronary Artery Bypass Grafting Undergoing: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci.* 2016; 41(4):265-74.

130 Lucchinetti E., Bestmann L., Feng J. et al. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology* 2012; 116(2):296-310. doi: 10.1097/ALN.0b013e318242349a.

131 Wu Q., Gui P., Wu J. et al. Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery. A randomized controlled trial. *Circ J* 2011; 75:1885–1889.

132 D'Ascenzo F., Moretti C., Omedè P. et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials. *EuroIntervention* 2014; 9(12):1463-71. doi: 10.4244/EIJV9I12A244

133 Sharma V., Cunniffe B., Verma A.P. et al. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remote ischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study. *Physiol Rep.* 2014; 2(11). pii: e12200. doi: 10.14814/phy2.12200

134 Kottenberg E, Thielmann M, Bergmann L, Heine T, Jakob H, Heusch G, Peters J. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012 Jan;56(1):30-8. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02585.x

135 Kottenberg E, Musiolik J, Thielmann M, Jakob H, Peters J, Heusch G (2014) Interference of propofol with signal transducer and activator of transcription 5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147:376–382. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.01.005.

136 Gerd Heusch; Bernard J. Gersh. ERICCA and RIPHeart: two nails in the coffin for cardioprotection by remote ischemic conditioning? Probably not! *European Heart*

137 Benstoem C, Stoppe C, Liakopoulos OJ, Ney J, Hasenclever D, Meybohm P, Goetzenich A.

Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 5;5:CD011719. doi: 10.1002/14651858.CD011719.pub3

138 Потиевская В.И. Механизмы терапевтического и профилактического действия адаптации к гипоксии при артериальной гипертензии. *Физиол. журнал* 1993. Т. 39, № 2–3. С. 94–107.

139 K. Katayama, K. Ishida, K.I. Iwasaki, M. Miyamura. Effect of two durations of short-term intermittent hypoxia on ventilatory chemosensitivity in humans. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2009. Vol. 105, N 5. P. 815–821.

140 S. Greie, E. Humpeler, H.C. Gunga et al. Improvement of metabolic syndrome markers through altitude specific hiking vacations. *J. Endocr. Invest*. 2006. Vol. 29, N 6. P. 8.

141 Глазачев О.С., Звенигородская Л.А., Ярцева Л.А. и др. Интервальные гипогипероксические тренировки в коррекции индивидуальных компонентов метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010;7:51-56

142 Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипоксическое пре кондиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17, №3:27-36

143 Burtscher M., Gatterer H., Szubski C. et al. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. *Sleep and Breath* 2009; 14, №3:209-220

144 Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, Mallet RT, Downey HF, Manukhina EB. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens* 2011; 29: 2265–72

145 Загайная Е.Э., Копылов Ф.Ю., Глазачев О.С. и др. Качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения при применении интервальных гипоксических-гипероксических тренировок. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2016; том 9 № 3:21-27

146 М.М. Миррахимов, Р.И. Руденко, Т.М. Мураталиев и др. Клинико-инструментальная характеристика первичной высокогорной артериальной легочной гипертензии. *Кардиология* 1976. № 10. С. 56–61

-
- 147 J. Birkbak, A.J. Clark, N.H. Rod. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *J. Clin. Sleep Med.* 2014. Vol. 10, N 1. – P. 103–108.
- 148 D. Gozal, L. Kheirandish_Gozal, Yang Wang et al. *Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment.* eBook ISBN 9781420020885, 2011. 570 p
- 149 Mateika JH, El-Chami M, Shaheen D, Ivers B. Intermittent hypoxia: a low-risk research tool with therapeutic value in humans. *J Appl Physiol.* 2015 Mar 1;118(5):520-32. doi: 10.1152/jappphysiol.00564.2014.
- 150 Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике. *Клиническая медицина* 2014; №2:23-29
- 151 Naghshin J , McGaffin KR , Witham WG , Mathier MA , Romano LC , Smith SH , Janczewski AM , Kirk JA , Shroff SG , O'Donnell CP .Chronic intermittent hypoxia increases left ventricular contractility in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* 2009.107: 787-793.
- 152 Naghshin J , Rodriguez RH , Davis EM , Romano LC , McGaffin KR , O'Donnell CP .Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure. *J Appl Physiol* 2012. 113: 791-798
- 153 P. Zong, W. Setty, R. Sun et al. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Esp. Biol. Med.* 2004. Vol. 229. P. 806–812
- 154 West J.B. High_altitude medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186, N 12. P. 1229–1237
- 155 Колчинская А., Б. Хацуков, М. Закусило. Кислородная недостаточность – деструктивное и конструктивное действие. Кабардино-Балкарский научный центр, 1999. 208 с.
- 156 Н.И. Волков, Е.А. Коваленко, В.В. Смирнов и др. Метаболические и энергетические эффекты использования интервальных тренировок и гипоксической гипоксии. *ЭЛТА*, 1992. С. 4–5
- 157 Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська, Е.Е. Колесникова. Рецепторная регуляция окислительного фосфорилирования митохондрий печени при адаптации крыс к периодической нормобарической и острой гипоксии. *Укр. биохим. журнал* 2002. Т. 74, № 6. – С. 111–116
- 158 Меерсон Ф.З. Механизмы фенотипической адаптации и принципы ее использования для предупреждения сердечно-сосудистых нарушений. *Кардиология* 1978. Т. 18, № 10. С. 18–29
- 159 Meerson F.Z., I. Malyshev. Adaptation to stress increases the heart resistance to ischemic and reperfusion arrhythmias. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1989. Vol. 21, N 3. P. 299–303

-
- 160 Yang Huang-Tian, Yi Zhang, Zhi-Hua Wang, Zhao-Nian Zhou. Protective Effects of Chronic Intermittent Hypoxia Against Myocardial Ischemia. Reperfusion Injury. Intermittent Hypoxia and Human Diseases. Springer, UK, 2012. P. 47–58
- 161 J.W. Thompson, K.R. Dave, J.I. Young, M.A. Perez-Pinzon. Ischemic Preconditioning Alters the Epigenetic Profile of the Brain from Ischemic Intolerance to Ischemic Tolerance. *Neurotherapeutics*. 2013; 10: 789-797
- 162 Z.H.Wang, Y.X. Chen, C.M. Zhang et al. Intermittent hypobaric hypoxia improves postischemic recovery of myocardial contractile function via redox signaling during early reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. Vol. 301, N 4. P. 1695–1705
- 163 Lukyanova L.D. Novel approaches to understanding of molecular mechanisms of adaptation. *Adaptation Biology and Medicine* 2005; 4:1–19.
- 164 L.D. Lukyanova, Yu.I. Kirova, E.I. Germanova. Energotropic Effects of Intermittent Hypoxia: Role of Succinate Dependent Signaling. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* 2012; 239–252.
- 165 A.O. Garlid, M. Jaburek, J.P. Jacobs et al. Mitochondrial reactive oxygen species – Which ROS signals cardioprotection? *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2013; 305:H960–H968
- 166 G. Vavilova, T. Shimanskaya, N. Strutynska. Role of Mitochondrial Permeability Transition Pore in Intermittent Hypoxia-Induced Cardiac and Neuronal Protection. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* 2012; 59–69
- 167 B. Ostadal, F. Kolar. Cardiac adaptation to chronic high altitude hypoxia: beneficial and adverse effects. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2007; 158(2–3): 224–236
- 168 E.B. Manukhina, A.F. Vanin, I.Yu. Malyshev et al. Intermittent hypoxia induced cardio- and vasoprotection: role of NO stores. *Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications*. Nova Science Publishers, Inc, 2009; 79–112
- 169 L. Xi, D. Tekin. Intermittent hypoxia induces cardioprotection via iNOS dependent signaling mechanism. *Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications*. Nova Science Publishers, Inc, 2009; 53–78
- 170 Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал* 2011; 4:87-95
- 171 Ельчанинова С. А., Кореньяк Н. А., Золовкина А. Г., Макаренко В. В. Экспериментальное обоснование влияния прерывистой нормобарической гипокситерапии на эндотелий микрососудов у больных артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение* 2009; 55(1): 35-38
- 172 Ferrara N., Terri D.-S. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor // *Endocrine Reviews*. – 1997. – Vol.18, №1. – P.4-25

-
- 173 Гелис Л.Г., Дубовик Т.А., Рачок Л.В. и др. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией. «Кардиология в Беларуси» 2013; № 5(30);19-38
- 174 Глазачев О.С., Дудник Е.Н. Медико-физиологическое обоснование применения гипоксическо-гипероксических тренировок в адаптивной физической культуре. Адаптивная физическая культура 2012;1(49):2-4
- 175 Karu I., Tähepõld P., Ruusalepp A., Zilmer K., Zilmer M., Starkopf J. Effects of 60 minutes of hyperoxia followed by normoxia before coronary artery bypass grafting on the inflammatory response profile and myocardial injury. J Negat Results Biomed. 2012; 11: 14. doi: 10.1186/1477-5751-11-14
- 176 Duggan E, Caraher E, Gately K, O'Dwyer M, McGovern E, Kelleher D, McManus R, Ryan T. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene expression in peripheral blood mononuclear cells after cardiac surgery. Crit Care Med. 2006;34:2134–2139. doi: 10.1097/01.CCM.0000227647.77356.AB
- 177 Glazachev O., Kopylov P., Susta D. et al. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. Clin Cardiol. 2017. doi: 10.1002/clc.22670
- 178 Hishikawa T, Ono S, Ogawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I. Effects of deferoxamine-activated hypoxia-inducible factor-1 on the brainstem after subarachnoid hemorrhage in rats. Neurosurgery. 2008;62:232–41.
- 179 Wu C, Hu Q, Chen J, Yan F, Li J, Wang L, et al. Inhibiting HIF-1 α by 2ME2 ameliorates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2013;437:469–74
- 180 Sehba FA, Bederson JB. Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2011;110:99–103
- 181 Moses MA, Addison PD., Neligan PC. et al. Inducing late phase of infarct protection in skeletal muscle by remote preconditioning: efficacy and mechanism. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005. 289: 1609 –1617. doi:10.1152/ajpregu.00395.2005
- 182 Croal B.L., Hillis G.S., Gibson P.H., et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. Circulation 2006; 114:1468–1475
- 183 Momiyama Y., Yamada W., Miyata K., et al. Prognostic values of blood pH and lactate levels in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. Acute Med Surg. 2017; 4(1):25-30

-
- 184 Ole Kruse, Niels Grunnet, Charlotte Barfod et al. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011; 19:74
- 185 Robert P. Vermeulen, Miriam Hoekstra, Maarten W.N. Nijsten et al. Clinical correlates of arterial lactate levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at admission: a descriptive study. *Crit Care*. 2010; 14(5): 164
- 186 Jagdip S. Jaswal, Wendy Keung, Wei Wang, et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation — A novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2011; 1813(7):1333–1350