

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИ-ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ И РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ШУНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л., Северова Л. П., Иванова Е. В., Копылов Ф. Ю.

Цель. Исследование возможности и безопасности применения интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ) в качестве метода кардиопротекции и метаболической адаптации миокарда при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. Были включены 80 пациентов с ишемической болезнью сердца, госпитализированные в клинику аортальной и сердечно-сосудистой хирургии университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. У всех имелись показания к операции — прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий. За 5 дней до операции в зависимости от схемы подготовки проводилась рандомизация больных на две группы (основную с использованием ИГГТ и группу контроля), по 40 человек в каждой. Оценивалась частота возникновения осложнений в ходе операции и в послеоперационном периоде. Измерялся уровень тропонина I до операции, через 2 и 24 часа после операции, а также уровень лактата в венозной крови до и после операции.

Результаты. Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в обеих группах достоверно не различалось, хотя в основной группе выявлена тенденция к снижению общего числа осложнений. У пациентов, в схему предоперационной подготовки которых входили ИГГТ, медиана тропонина I была достоверно ниже и составила 1,068 (0,388; 1,397) нг/мл, тогда как в контрольной группе — 1,980 (1,068; 3,239) нг/мл, $p=0,012$. Уровень лактата после операции в группе ИГГТ был также значимо ниже — 1,74 (1,23; 2,04) ммоль/л, в сравнении с группой контроля — 2,10 (1,80; 2,29) ммоль/л, $p=0,04$.

Заключение. Показана возможность и безопасность применения ИГГТ в качестве метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий в условиях ИК. Принимая во внимание небольшое число включенных пациентов, целесообразно проведение более масштабных исследований влияния данного вида тренировок.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):166–172
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-166-172>

Ключевые слова: шунтирование коронарных артерий, гипоксическое preconditioning, интервальные гипоксически-гипероксические тренировки.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Тутер Д. С.* — старший лаборант, аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, Комаров Р. Н. — д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, директор клиники аортальной и сердечно-сосудистой хирургии университетской клинической больницы № 1, Глазачев О. С. — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, зав. лабораторией "Здоровье и качество жизни студентов", Сыркин А. Л. — д.м.н., зав. кафедрой профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, Северова Л. П. — студентка 6 курса дирекции образовательных программ международной школы персонализированной и трансляционной медицины, лечебное дело, Иванова Е. В. — студентка 6 курса дирекции образовательных программ международной школы персонализированной и трансляционной медицины, лечебное дело, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Denistut88@mail.ru

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АФК — активные формы кислорода, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИП — дистантное ишемическое preconditioning, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГГТ — интервальные гипоксически-гипероксические тренировки, ИК — искусственное кровообращение, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, SaO₂ — сатурация крови кислородом.

Рукопись получена 10.01.2018
Рецензия получена 17.01.2018
Принята к публикации 24.01.2018

APPLICATION OF INTERVALIC HYPOXIC-HYPEROXIC ENTRAINMENT TO PREVENTION OF INTRA- AND EARLY POSTOPERATIONAL COMPLICATIONS IN CORONARY BYPASS GRAFTING

Tuter D. S., Komarov R. N., Glazachev O. S., Syркин A. L., Severova L. P., Ivanova E. V., Kopylov F. Yu.

Aim. To assess possibility and safety of intervalic hypoxic-hyperoxic training (HHT) as a method of cardioprotection and metabolic adaptation of myocardium for on-pump coronary bypass surgery.

Material and methods. Totally, 80 coronary heart disease patients included, hospitalized to the clinics of aortic and cardiosurgery of the University hospital of Sechenov University. All had indications for the operation — direct myocardial revascularization with bypass grafting. In 5 days before surgery, according to the scheme of preparation, the patients were randomized to two groups (main — with HHT, and controls; $n=40$). The rate of complications was evaluated, during the operation and in post-surgery period. The level of troponin I was measured before operation, in 2 and 24 hours after, as well as level of lactate in venous blood before and after operation.

Results. The rate of intra- and early postsurgery complications in both groups did not differ significantly, though in the main there was tendency to decline of total rate of complications. In patients of HHT group median troponin I was significantly lower: 1,068 (0,388; 1,397) ng/L, when in controls — 1,980 (1,068; 3,239) ng/mL, $p=0,012$.

Lactate level after HHT operation was significantly lower — 1,74 (1,23; 2,04) mM/L, comparing to the controls — 2,10 (1,80; 2,29) mM/L, $p=0,04$.

Conclusion. The applicability and safety were demonstrated, of HHT as a method of cardioprotection in shunting of coronary arteries on-pump. Taken low number of participants, it is important to conduct broader investigation on this type of entrainment.

Russ J Cardiol. 2018;23(6):166–172
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-166-172>

Key words: coronary bypass, hypoxic preconditioning, intervalic hypoxic-hyperoxic training.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (The Sechenov University) of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к наиболее распространенным заболеваниям современности, причем в последнее время во всем мире отмечается тенденция к ее омоложению и распространению на различные категории населения [1]. Наиболее эффективной методикой улучшения прогноза пациентов с многососудистым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий является реваскуляризация миокарда путем шунтирования коронарных артерий. Несмотря на постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической методик, интраоперационная летальность даже в ведущих кардиохирургических центрах сохраняется на уровне 2%, а количество жизнеугрожающих осложнений достигает 5% [2]. Одним из методов патогенетического воздействия на интраоперационные процессы повреждения миокарда в ходе операции является клиническое применение эффектов preconditionирования. Данный феномен заключается в том, что кратковременная ишемия (гипоксия) и последующая реперфузия миокарда или конечности (дистантное preconditionирование) инициирует каскад определенных биохимических и молекулярных процессов в кардиомиоцитах, что приводит к повышению устойчивости сердца к последующим повреждающим факторам [3]. Подобного эффекта возможно достичь как с помощью однократного кратковременного эпизода гипоксии непосредственно (за 1-2 часа) перед хирургическим вмешательством, так и при повторном многократном воздействии короткими эпизодами гипоксии, чередующимися с нормоксическими паузами (интервальные гипоксические тренировки) за несколько дней до операции.

В ряде работ показано, что эффективность гипоксического preconditionирования, интервальных гипоксических тренировок можно повысить путем замещения нормоксических пауз (реоксигенации) подачей пациенту гипероксической газовой смеси — методом интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ) [4, 5]. В период создаваемой гипероксии происходит более выраженная, чем при нормоксической реоксигенации, индукция активных форм кислорода (АФК), необходимая для запуска каскада 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) [6].

Цель нашей работы — изучение возможности и безопасности использования ИГГТ в качестве метода метаболической кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов с ИБС. У всех имелись показания к операции — прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий согласно рекомендациям ESC/EACTS от 2014г.

За 5 дней до операции проводилась рандомизация больных на две группы: основную и группу контроля, по 40 человек в каждой (группы сопоставимы по полу, возрасту, степени поражения коронарного русла и количеству сопутствующих заболеваний). Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Пациентам основной группы перед операцией был проведен курс ИГГТ, включающий в себя 4 ежедневные процедуры с использованием нормобарической установки для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей ReOxy Cardio (Aimedix S.A., Luxemboarg) [7]. В зависимости от индивидуальных показателей (по данным гипоксического теста, проводимого перед началом тренировки) гипоксическая (11-12% O_2) газовая смесь подавалась пациенту в интервальном (прерывистом) режиме, чередуясь с подачей гипероксической (35-40% O_2) газовой смеси. Один цикл процедуры состоял из “гипоксического” и “гипероксигенированного” интервалов, длительность которых регулировалась автоматически по принципу биологической обратной связи на основе мониторингирования индивидуальных показателей сатурации крови кислородом (SpO_2) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В среднем каждая тренировка включала 6 вышеописанных циклов, время гипоксического периода варьировалось от 3 до 5 мин, гипероксического от 1 до 3 мин (в зависимости от скорости восстановления SpO_2). Суммарное время дыхания гипоксической газовой смесью в течение одной процедуры составило 20-30 мин, а общее время одной процедуры в среднем 45 мин. Заключительная тренировка проводилась накануне оперативного вмешательства. В контрольной группе за 4 дня до операции больным проводились ежедневные 40-минутные тренировки, имитирующие ИГГТ (с использованием того же оборудования, через маску подавался обычный увлажненный воздух). Операции проводились в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии (использовались растворы Консол, Кустодиол).

В предоперационном периоде проводилась оптимальная терапия, включающая антиагреганты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, при необходимости пролонгированные нитраты и антиаритмические препараты. В послеоперационном периоде все больные также получали оптимальное медикаментозное лечение, включающее двойную антиагрегантную терапию (аспирин и клопидогрель), ста-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	Основная группа (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	p
Пол, мужчины	30 (75%)	31 (77,5%)	нд
Возраст, годы	63±8,4	64±7,6	нд
ГБ	38 (95%)	37 (92,5%)	нд
СД 2 типа	11 (27,5%)	10 (25%)	нд
Стенокардия напряжения, ФК:			
II	12 (30%)	12 (30%)	нд
III	15 (37,5%)	17 (42,5%)	нд
IV	8 (20%)	7 (17,5%)	нд
Безболевого ишемия миокарда	5 (12,5%)	4 (10%)	нд
Постинфарктный кардиосклероз	21 (52,5%)	25 (62,5%)	нд
Коронарное шунтирование/ЧКВ в анамнезе	7 (17,5%)	6 (15%)	нд
Пароксизмальная форма ФП	5 (12,5%)	6 (15%)	нд
ХОБЛ	8 (20%)	5 (12,5%)	нд
Количество пораженных коронарных артерий (среднее)	2,58±0,81	2,52±0,82	нд
1	3 (7,5%)	4 (10%)	нд
2	16 (40%)	15 (37,5%)	нд
3	16 (40%)	17 (42,5%)	нд
4	5 (12,5%)	4 (10%)	нд

Сокращения: нд — недостоверно ($p > 0,05$), ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

тины, различные антигипертензивные препараты в зависимости от индивидуальных показателей гемодинамики. Не выявлено достоверных различий по принимаемым препаратам пациентами основной и контрольной групп как до, так и после операции.

На фоне медикаментозного лечения на момент включения в исследование не было различий между группами по ЧСС покоя (65 ± 9 уд./мин и 63 ± 10 уд./мин в основной и контрольной группе, соответственно). Также не различались уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления: в группе ИГГТ $124,3 \pm 16,5/71,2 \pm 9,7$ мм рт.ст., в группе контроля $121,7 \pm 20,1/70,1 \pm 8,5$ мм рт.ст.

В дальнейшем в ходе исследования уровень АД и ЧСС измерялся у пациентов обеих групп до и после каждой тренировки. Не было выявлено отличий в показателях гемодинамики по сравнению с группой контроля как после проведения одной процедуры ИГГТ, так и после всего 4-дневного курса тренировок. Период дыхания гипоксической газовой смеси сопровождался временным увеличением ЧСС (в среднем на 15%), однако на фоне восстановления SaO_2 происходило замедление пульса до исходного уровня.

У всех пациентов непосредственно перед оперативным вмешательством, через 2 и 24 часа после окончания операции проводился контроль уровня высокочувствительного тропонина I. Также перед операцией и через сутки после ее окончания изме-

рялся уровень лактата в венозной крови. Кроме того, в ходе операции и послеоперационном периоде (во время пребывания в стационаре) осуществлялся контроль состояния пациентов. 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).

Перед операцией всем пациентам был рассчитан операционный риск согласно европейской классификации риска операций на сердце (EuroSCORE II), среднее значение которого в основной и контрольной группах достоверно не различалось и составило $1,27 \pm 1,12$ и $1,17 \pm 0,76$, соответственно.

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 реланиум. Продолжительность ИК в обеих группах не различалась и составила $56 \pm 14,8$ мин в основной группе и $59 \pm 15,1$ мин в контрольной.

Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23,0. Для оценки нормальности распределе-

Таблица 2

Структура осложнений у пациентов в группах ИГГТ и контроля

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

ния предварительно проводили тест Колмогорова-Смирнова. Для переменных с нормальным распределением данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения; для переменных с ненормальным распределением — в виде медианы и интерквартильного интервала (в скобках указаны значения 25 и 75 перцентилей). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия Краскела-Уоллиса для независимых выборок. С целью определения динамики тропонина I применяли двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведения ИГГТ у пациентов — участников исследования не зафиксировано значимых осложнений и побочных реакций. Не отмечено возникновения приступов стенокардии, синкопальных и пресинкопальных состояний. В обеих группах пациенты при проведении первых процедур предъявляли жалобы на кратковременное невыраженное головокружение, не потребовавшее прерывания процедуры. В основной группе чаще наблюдались эпизоды учащения частоты сердечных сокращений, не сопровождающиеся болевыми ощущениями и также не потребовавшие остановки тренировки. Ни один пациент, включенный в исследование, не отказался от дальнейшего участия после проведения первой процедуры.

Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (в течение нахождения пациентов в отделении) приведена в таблице 2.

Частота осложнений оказалась схожей с опубликованными данными международных исследований [2]. В обеих группах был зарегистрирован 1 летальный исход на фоне развившегося интраоперацион-

ного 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. Обращает на себя внимание, что все вышеописанные случаи имели место в группе контроля, однако в связи с малым количеством осложнений говорить о значимых межгрупповых различиях нельзя.

По числу случаев гипотонии, потребовавшей использования инотропных препаратов, как и по количеству эпизодов энцефалопатии в послеоперационном периоде достоверных различий также не выявлено.

Отмечена тенденция к снижению числа пароксизмов фибрилляции предсердий в группе ИГГТ по сравнению с контрольной группой (8 и 12 эпизодов, что составило 20% и 30%, соответственно).

Зафиксированы различные варианты изменений на ЭКГ в ходе операции, в большинстве случаев представлявшие собой преходящие нарушения проводимости. Имели место 3 эпизода AV-блокады 2 степени (как 1-го, так и 2-го типов), потребовавшие установки временного электрокардиостимулятора с дальнейшим восстановлением функции атриовентрикулярного узла. У 6 пациентов выявлена преходящая блокада на уровне пучка Гиса: в группе ИГГТ один случай полной блокады правой ножки, в группе контроля 5 случаев (дважды полная блокада правой ножки, блокада задней ветви левой ножки и дважды полная блокада левой ножки). Также зафиксировано 4 эпизода кратковременной депрессии сегмента ST (по 2 в каждой группе, с последующим возвращением к изолинии без дальнейшей динамики). Суммарно в группе ИГГТ преходящие изменения на ЭКГ в ходе операции наблюдались реже, чем в контрольной

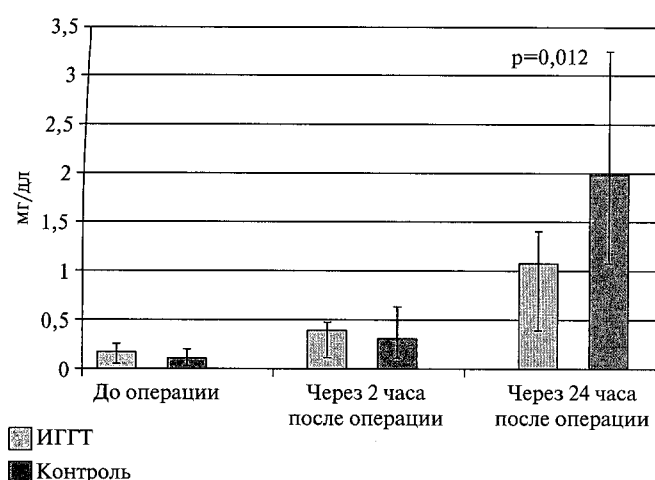


Рис. 1. Медиана величины тропонина I до операции, через 2 и 24 часа после операции в основной и контрольной группах.

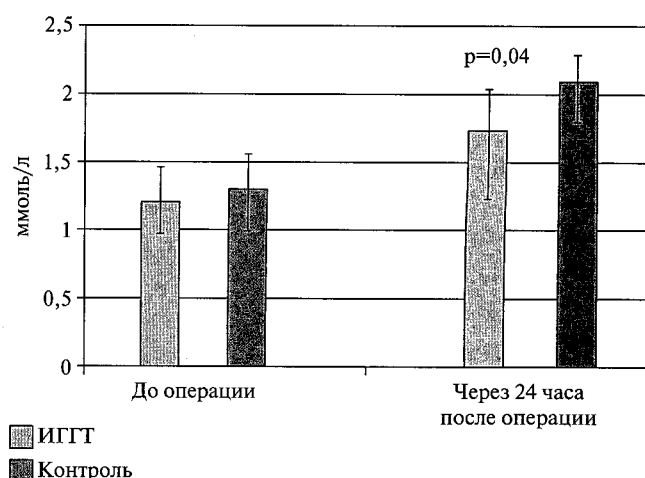


Рис. 2. Медиана величины лактата до операции и через сутки после операции в основной и контрольной группе.

группе (4 и 9 случаев, 10% и 22,5%, соответственно), однако различия не были значимыми.

Перед операцией у пациентов обеих групп среднее значение тропонина I не различалось и было близко к нулю. Через два часа после операции тропонин в основной и контрольной группах также достоверно не различался, хотя отмечена тенденция к повышению его общего уровня по сравнению с предоперационным. Через 24 часа после операции уровень тропонина уже достоверно превышал дооперационный, причем было обнаружено статистически значимое различие среднего ранга тропонина I между группами. У пациентов, в схему предоперационной подготовки которых входили ИГГТ, медиана была ниже и составила 1,068 [0,388; 1,397] нг/мл, тогда как в контрольной группе — 1,980 [1,068; 3,239] нг/мл, $p=0,012$ (рис. 1).

Также значимо различался ранг величины значений лактата после операции. В группе ИГГТ он составил 1,74 [1,23; 2,04] ммоль/л, тогда как в группе контроля — 2,10 [1,80; 2,29] ммоль/л, $p=0,04$. Уровень лактата до операции в обеих группах был одинаков (рис. 2).

Не выявлено влияния ИГГТ на продолжительность как общего периода госпитализации, так и на время нахождения пациентов в отделении реанимации. В обеих группах средняя продолжительность нахождения больных в стационаре после операции составила 6 дней, в реанимации — сутки.

Обсуждение

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 preconditioning — основной претендент на эту роль.

В настоящее время подробно изучены механизмы развития данного защитного эффекта. Показано, что кратковременное воздействие умеренной гипоксии формирует 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 [8]. Имеются данные об эффективности использования нормобарических гипоксических тренировок для профилактики осложнений в кардиохирургии [9]. Однако формирование устойчивой адаптационной защиты с использованием указанных методик требует длительного времени (3-5 недель), что серьезно ограничивает возможность их использования в клинической практике.

Возможный вариант решения данной проблемы — применение в течение одной тренировки чередующихся коротких периодов гипоксии и гипероксии. Одним из ключевых механизмов запуска адаптивных ответов организма на гипоксию является индукция активных форм кислорода, в свою очередь, способствующих активации ряда защитных механизмов: антиоксидантной защиты, повышения противовоспалительного потенциала, инициации редокс-сигнализации [6]. 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 наблюдается кратковременный период избыточного поступления кислорода в организм пациента. А последовательная подача гипоксических и гипероксических (вместо нормоксических) стимулов во время тренировки позволяет усилить АФК-индуцируемый сигнал без углубления гипоксии.

Помимо гипоксического, исследуется дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП), 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. Рядом авторов показано благоприятное влияние ДИП на исход кардиохирургических операций за счет уменьшения числа осложнений и снижения уровня маркеров повреждения миокарда [10, 11]. В других исследованиях данных, свидетельствующих о пользе дополнительной предоперационной ДИП-подготовки, получено не было [12]. Во многом это связывается с разными схемами анестезии. Есть данные, что наиболее часто используемый в ходе кардиохирургических операций анестетик пропофол (применявшийся и у наших больных) нивелирует пользу от ДИП [12]. В связи с этим, поиск новых, более эффективных методов кардиопротекции, основанных на механизме прекондиционирования, остается актуальной задачей.

Полученные нами данные свидетельствуют о возможности повышения устойчивости миокарда к повреждающему воздействию ишемии/реперфузии с помощью ИГГТ. Хотя число осложнений достоверно не отличалось в основной и контрольной группах, уровень тропонина в группе ИГГТ через сутки после операции оказался значимо ниже. 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 [13].

Также заслуживает внимания более низкий уровень лактата после операции у больных, прошедших подготовку с помощью ИГГТ. Известно, что лактат является основным продуктом анаэробного гликолиза, его концентрация в крови возрастает в случае дефицита поступления кислорода к тканям организма. Выявлена связь между продолжительностью остановки сердца и степенью повышения лактата у пациентов, выживших после пароксизма фибрилляции желудочков [14]. Во многих исследованиях доказана прямая корреляция между уровнем лактата и смертностью как у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации, независимо от диагноза, так и у больных с острым инфарктом миокарда

[15]. В условиях ишемии происходит изменение метаболических процессов в кардиомиоцитах, увеличивается роль свободных жирных кислот в синтезе АТФ и параллельно снижается потребление глюкозы, сердце превращается из потребителя лактата в его источник. Снижается энергоэффективность клеточного метаболизма, нарастает внутриклеточный ацидоз и как итог прогрессивно ухудшается сердечная функция. Нормализация обменных процессов в кардиомиоцитах, оптимизация утилизации ими глюкозы являются эффективным механизмом кардиопротекции в условиях гипоперфузии. Описан целый ряд механизмов достижения этой цели с помощью гипоксических тренировок: увеличение кислородной емкости крови, усиление легочной вентиляции, улучшение микроциркуляции и коллатерального кровотока [8]. Учитывая полученные нами данные, можно сделать вывод, что ИГГТ также приводят к активизации вышеописанных процессов, что крайне важно для повышения устойчивости сердца и организма в целом к воздействию ишемии/реперфузии при шунтировании коронарных артерий в условиях ИК и кардиоплегии.

Заключение

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании продемонстрирована возможность и безопасность применения ИГГТ в качестве метода прекондиционирования и кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения. У пациентов, прошедших курс ИГГТ, в постоперационном периоде наблюдается меньшая степень повреждения миокарда по динамике значений тропонина I, меньшая степень накопления лактата, что свидетельствует о сохранении энергоэффективности кардиомиоцитов после оперативного вмешательства. Однако, учитывая небольшое число включенных пациентов, целесообразно проведение более масштабных исследований влияния данного вида тренировок.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании AiMediq S. A. (Люксембург) за предоставленный прибор ReOxy Cardio для проведения процедур ИГГТ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-e245. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
2. Möller CH, 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. DOI: 10.1002/14651858.CD007224.pub2
3. Yellon DM, Dana A, Walker JM. Endogenous protection of a myocardium: value of metabolic adaptation ("prekonditsirovaniye"). *Medikografiya* 1999; 21 (2): 80-3.
4. Glazachev O, Kopylov P, Susta D, et al. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. *Clinical Cardiology* 2017; 40 (6): 370-6. DOI: 10.1002/clc.22670.
5. Zagaynaya EE, Kopylov FYu, Glazachev OS, et al. The quality of life of patients with stable angina pectoris with the use of interval hypoxic-hyperoxic training. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2016; 9 (3): 21-7. (In Russ.) 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; 9 (3): 21-7.
6. Sazontova TG, Glazachev OS, Bolotova AV. Adaptation to hypoxia and hyperoxia increases physical endurance: the role of active oxygen species and redox signaling. *Neuroscience and Behavioral Physiology — Sechenov Physiology Journal* 2012; 98 (6): 793-807. (In Russ.) 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.
7. Kostin AI, Glazachev OS, Platonenko AV. Device for complex interval normobaric hypoxic-hyperoxic training of a person. Russian patent for invention №2365384 from August 27, 2009 (In Russ.) Костин А. И., Глазачев О. С., Платоненко А. В. и др. Устройство для проведения комплексной интервальной нормобарической гипоксическо-гипероксической тренировки человека. Патент РФ на изобретение №2365384 от 27 августа 2009г.
8. Lyamina NP, Karpova ES, Kotelnikova EV. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: from basic research to clinical practice. *Clinical medicine* 2014; 2: 23-9. (In Russ.) Лямина Н. П., Карпова Э. С., Котельникова Е. В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекодиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике. *Клиническая медицина* 2014; 2: 23-9.
9. Maslov LN, Lishmanov YuB, Emelyanova TV, et al. Hypoxic preconditioning as a new approach to the prevention of ischemic and reperfusion injuries of the brain and heart. *Angiology and vascular surgery* 2011; 17 (3): 27-36. (In Russ.) Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б., Емельянова Т. В. и др. Гипоксическое прекодиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17 (3): 27-36.
10. Haji Mohd Yasin NA, Herbison P, Saxena P, et al. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2014; 186 (1): 207-16. DOI: 10.1016/j.jss.2013.09.006
11. Randhawa PK, Jaggi AS. Unraveling the role of adenosine in remote ischemic preconditioning-induced cardioprotection. *Life Sci*. 2016; 15 (155): 140-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.05.009.
12. 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; 20: 6 (2). DOI: 10.1161/JAHA.116.004666.
13. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602370
14. Momiya 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. DOI: 10.1002/ams2.217
15. Kruse O, Grunnet N, Barfod C, 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. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74.