

## **Применение интервальных гипоксически-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий.**

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

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Тутер Д.С. E-mail: [Denistut88@mail.ru](mailto:Denistut88@mail.ru)

D.S. Tuter, R.N. Komarov, O.S. Glazachev, A.L. Syrkin, L.P. Severova, E.V. Ivanova. P.Ju. Kopylov.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Tuter D.S. E-mail: [Denistut88@mail.ru](mailto:Denistut88@mail.ru)

### **Введение.**

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 [2]. Не смотря на 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% [3]. Одним из методов патогенетического воздействия на интраоперационные процессы повреждения миокарда в ходе операции является клиническое применение эффектов прекондиционирования [4]. Данный феномен заключается в том, что кратковременная ишемия (гипоксия) и последующая реперфузия миокарда или конечности (дистантное прекондиционирование) инициирует каскад определенных биохимических и молекулярных процессов в кардиомиоцитах, что приводит к повышению устойчивости сердца к последующим повреждающим факторам [5, 6]. 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. Поскольку в ходе данных тренировок воздействующим фактором является гипоксическая гипоксия с последующей реоксигенацией, то можно говорить об аккумуляровании отсроченных эффектов повторяющихся эпизодов гипоксического прекондиционирования, что и легло в основу исследуемого нами метода [7].

В ряде работ показано, что эффективность гипоксического прекондиционирования, интервальных гипоксических тренировок можно повысить путем замещения нормоксических пауз (реоксигенации) подачей пациенту гипероксической газовой смеси – методом интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ) [7, 8]. 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) [8, 9]. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы более выраженные мембран-стабилизирующие эффекты, существенное повышение стрессорной и гипоксической устойчивости миокарда, уровня антиоксидантной защиты, переносимости физических нагрузок в результате проведения адаптации к ИГГТ по сравнению с интервальной гипоксией с нормоксическими паузами [10].

Метод ИГГТ апробирован в пилотных клинических исследованиях пациентов с метаболическим синдромом и ИБС [7, 11, 12, 13].

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

#### **Материалы и методы.**

Исследование проводилось с декабря 2014г. по ноябрь 2016г. Были включены 80 пациентов с ИБС (стенокардия напряжения 2-4 ФК у 71 из них, у остальных 9 диагностирована безболевая форма ИБС). У всех имелись показания к операции – прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий согласно рекомендациям ESC/EACTS [14].

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 табл. 1.

**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
Курение	28 (70%)	25 (62,5%)	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
Безболевая 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 без дыхательной недостаточности	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

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

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 (Aimediq S.A., Luxembourg) [15]. В зависимости от индивидуальных показателей (по данным гипоксического теста, проводимого перед началом тренировки) гипоксическая (11-12% O<sub>2</sub>) газовая смесь подавалась пациенту в интервальном (прерывистом) режиме, чередуясь с подачей гипероксической (35-40% O<sub>2</sub>) газовой смеси. Один цикл процедуры состоял из «гипоксического» и «гипероксигенированного» интервалов, длительность которых регулировалась автоматически по принципу биообратной связи на основе мониторинга индивидуальных показателей сатурации крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) и ЧСС. В среднем каждая тренировка включала 6 вышеописанных циклов, время гипоксического периода варьировалось от 3 до 5 минут, гипероксического от 1 до 3 минут (в зависимости от скорости восстановления SaO<sub>2</sub>). Суммарное время дыхания гипоксической газовой смесью в течение одной процедуры составило 20-30 минут, а

общее время одной процедуры в среднем 45 минут. 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 (табл. 2).

**Таблица 2. Сравнение медикаментозной терапии пациентов выделенных групп в предоперационном периоде**

Группа препаратов	Основная группа (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	<i>P</i>
Антитромботические препараты			
Аспирин	40 (100%)	38 (95%)	Нд
Клопидогрель	4 (10%)	6 (15%)	Нд
Статины	32 (80%)	29 (72,5%)	Нд
В-адреноблокаторы	25 (62,5%)	29 (72,5%)	Нд
Блокаторы кальциевых каналов	18 (45%)	20 (50%)	Нд
Ингибиторы АПФ	26 (65%)	23 (57,5%)	Нд
БРА	8 (20%)	4 (10%)	Нд
Пролонгированные нитраты	7 (17,5%)	8 (20%)	Нд
Молсидомин	2 (5%)	0 -	Нд
Триметазидин	4 (10%)	3 (7,5%)	Нд
Амиодарон	3 (7,5%)	5 (12,5%)	Нд

*Примечание.* нд – недостоверно ( $p>0,05$ ); АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

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 основной и контрольной групп.

На фоне медикаментозного лечения на момент включения в исследование не было различий между группами в частоте сердечных сокращений (ЧСС) покоя ( $65\pm 9$  уд/мин. и  $63\pm 10$  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-х дневного курса тренировок. Период вдыхания гипоксической газовой смеси сопровождался временным увеличением ЧСС (в среднем на 15%), однако на фоне восстановления  $\text{SaO}_2$  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 измерялся 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  $56 \pm 14,8$  минут в основной группе и  $59 \pm 15,1$  минут в контрольной.

Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23,0. Для оценки нормальности распределения 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 интервальных гипоксически-гипероксических тренировок 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 (табл. 3). Ни один пациент, включенный в исследование, не отказался от дальнейшего участия после проведения первой процедуры.

**Таблица 3. Побочные явления во время тренировок в группах ИГГТ и контроля**

Побочные эффекты	Основная группа (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	<i>p</i>
Боль в грудной клетке	0	0	
Головокружение	9 (22,5%)	7 (17,5%)	нд
Учащенное сердцебиение	10 (25%)	3 (7,5%)	нд
Всего пациентов	19 (47,5%)	10 (25%)	нд

Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (в течение нахождения пациентов в отделении) приведена в таблице №4.

**Таблица 4. Структура осложнений у пациентов в группах ИГГТ и контроля**

Осложнения	Основная группа (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	<i>p</i>
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

Частота осложнений оказалась схожей с опубликованными данными международных исследований [3]. В обеих группах был 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. 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 АВ-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 зафиксированы 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 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).

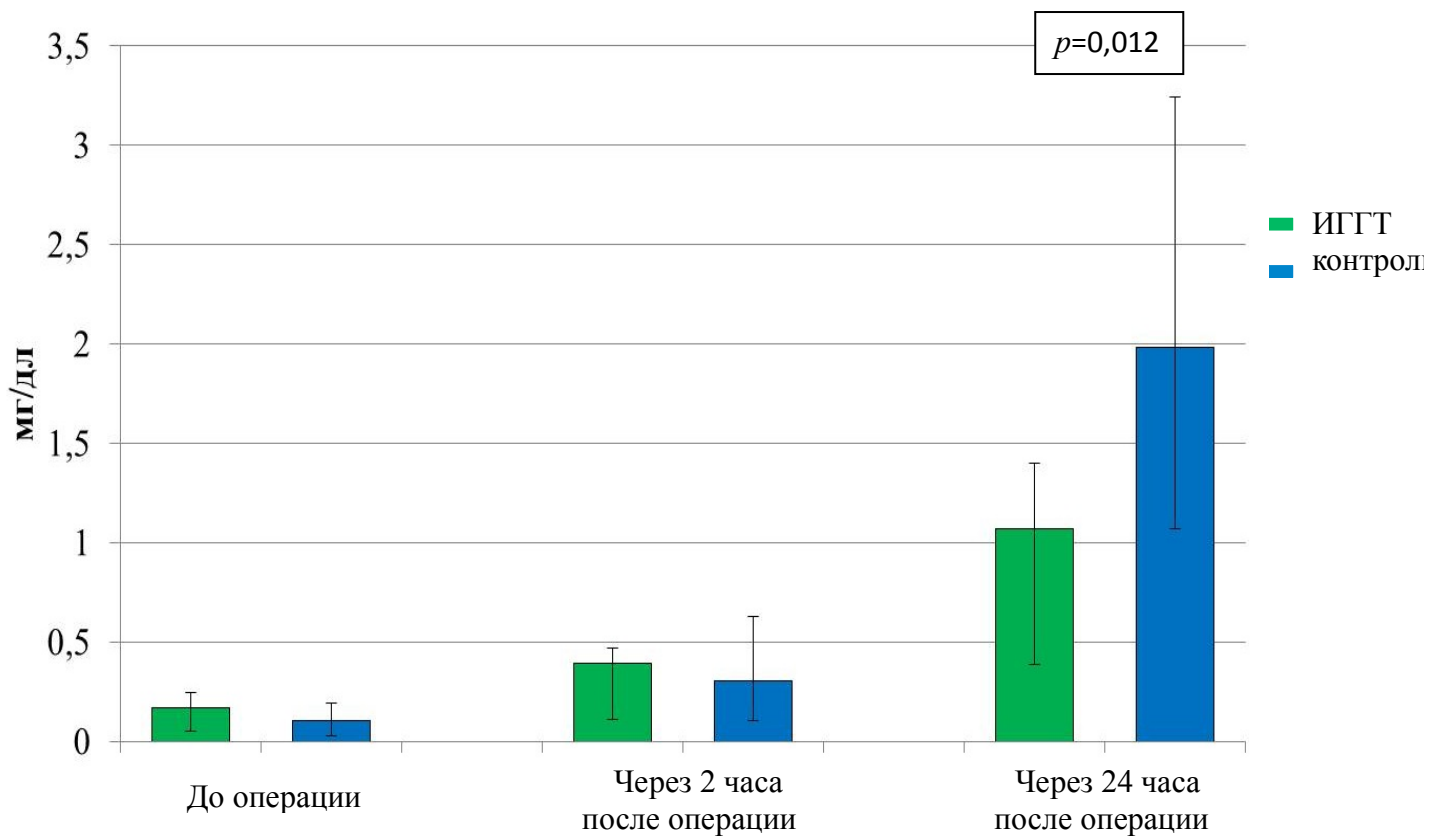


Рис 1. Медиана величины тропонина I до операции, через 2 и 24 часа после операции в основной и контрольной группах.

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).

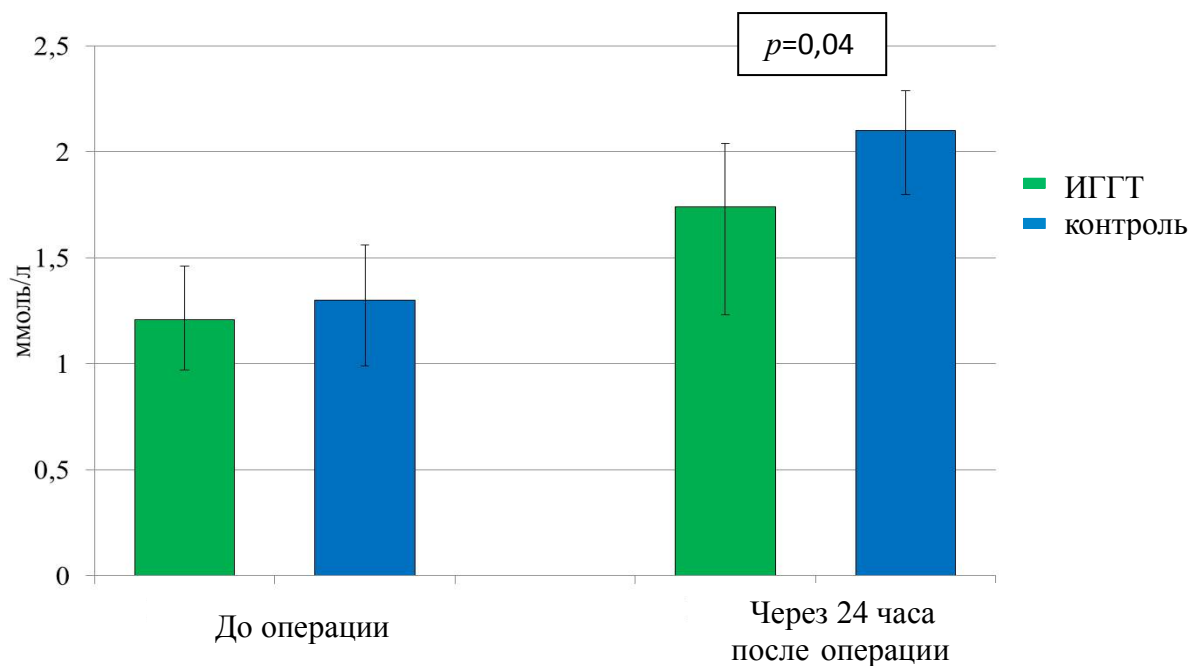


Рис 2. Медиана величины лактата до операции и через сутки после операции в основной и контрольной группе.



Не выявлено влияния ИГТТ 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 прекондicionирования – 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 [16, 17]. Имеются данные об эффективности использования нормобарических гипоксических тренировок для профилактики осложнений в кардиохирургии [18, 19]. 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, повышение противовоспалительного потенциала, инициация редокс-сигналикации [20, 21]. Одновременно возрастает энергетическая эффективность метаболических процессов, транспорта кислорода в клетку. 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. Обоснованность такого подхода продемонстрирована в

исследовании эффективности ИГГТ в качестве метода кардиореабилитации и повышения толерантности к физическим нагрузкам у пациентов со стабильной ИБС [7, 13, 22].

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 [23, 24]. В других исследованиях данных, свидетельствующих о пользе дополнительной предоперационной ДИП-подготовки, получено не было [25, 26, 27]. 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 [28]. 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 значительно 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 [29].

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 [30]. Во многих исследованиях доказана прямая корреляция между уровнем лактата и смертностью как у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации независимо от диагноза [31], так и у больных с острым инфарктом миокарда [32]. 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 [33]. Таким образом, снижается

энергоэффективность клеточного метаболизма, нарастает внутриклеточный ацидоз и, как итог, прогрессивно ухудшается сердечная функция. Нормализация обменных процессов в кардиомиоцитах, оптимизация утилизации ими глюкозы является 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 [19, 34, 35]. 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.

### **Вывод**

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании продемонстрирована возможность и безопасность применения интервальных гипоксически-гипероксических тренировок 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.

Авторы выражают благодарность компании AiMediq S.A. (Люксембург) за предоставленный прибор ReOxy Cardio для проведения процедур интервальных гипоксически-гипероксических тренировок.

Сведения об авторах:

**ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва**

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.

Information about the author:

**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia**

Tuter D.S. - laboratory assistant, postgraduate at the department of preventive and emergency cardiology of the Institute of Professional Education.

E-mail: [Denistut88@mail.ru](mailto:Denistut88@mail.ru)

## **Резюме.**

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).

Материалы 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,  $p=0,04$ .

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

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

## **The use of intermittent hypoxia-hyperoxic training (IHHT) for the prevention of intraoperative and early postoperative complications following coronary artery bypass surgery.**

Objective of the study. Research of the possibility and safety of IHHT as a method of cardioprotection and metabolic adaptation of the myocardium during coronary artery bypass surgery under cardiopulmonary bypass (CPB).

Materials and methods. 80 patients with ischemic heart disease, treated at the clinic of aortic and cardiovascular surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University clinical hospital № 1, were included in the study. All patients had indications for direct myocardial revascularization by coronary arteries bypass surgery. 5 days before the operation patients were randomly assigned to two groups depending on preparation scheme (treatment group of IHHT use and control group), each group included 40 patients. The frequency of complications occurred during the surgery and in the postoperative period was assessed. The level of troponin I was measured before the surgery, 2 and 24 hours after the surgery, as well as the level of lactate in the venous blood before and after the surgery.

Results. The number of intraoperative and early postoperative complications in both groups did not differ significantly, although treatment group showed trend toward a reduced overall number of complications. In patients, preoperative preparation of which included IHHT, the median of troponin I was significantly lower - 1.068 (0.388; 1.397) ng/mL, while in the control group it was 1.980 (1.068; 3.239) ng/mL,  $p=0.012$ . Also level of lactate after the surgery was significantly different. In the IHHT group it was 1.74 (1.23; 2.04) mmol/L, while in the control group - 2.10 (1.80, 2.29) mmol/L,  $p=0.04$ .

Conclusion. The possibility and safety of using IHHT as a method of cardioprotection in coronary artery bypass surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) has been shown. However, given the small number of patients included in the study, it is advisable to conduct more extensive studies of the impact of this type of training.

Key words: coronary artery bypass surgery, hypoxic preconditioning, intermittent hypoxia-hyperoxic training.

*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) 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.
- 4) Yellon D.M., Alkhulaifi A.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342:276-277.
- 5) Yellon D.M., Dana A., Walker J.M. Endogenous protection of a myocardium: value of metabolic adaptation (“prekonditsionirovaniye”). *Medikografiya* 1999; 21(2):80-83.
- 6) Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина; 1993.
- 7) Глазачев О.С., Поздняков Ю.М., Уринский А.М., Забашта С.П. 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.
- 8) Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Болотова А.В., Дудник Е.Н., Стряпко Н.В., Бедарева И.В., Анчишкина Н.А., Архипенко Ю.В. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2012; 98, № 6:793-807.
- 9) Khan M., Basye A., Chen Ch.-A., Angelos M. Intermittent Hypoxic/Hyperoxic Cycling Improves Survival of Human Inducible Pluripotent-Derived Cardiomyocytes Subjected to Prolonged Hypoxia. *Circulation* 2014;130:A168.
- 10) Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т. А. и др. Эффективность и механизм действия различных типов гипоксических тренировок. Возможность их оптимизации. *Патогенез. Научно-практический журнал* 2008;3:32-36.
- 11) Глазачев О.С., Звенигородская Л.А., Ярцева Л.А., Дудник Е.Н., Платоненко А.В., Спирина Г.К. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в коррекции индивидуальных компонентов метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010;7:51-56.
- 12) 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.
- 13) Glazachev O., Kopylov P., Susta D., Dudnik E., Zagaynaya E. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. *Clin Cardiol.* 2017. doi: 10.1002/ clc.22670

- 14) ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: web addenda. *European Heart Journal* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu278b.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Lei Xi, Serebrovskaya T.V. (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* / Springer, UK 2012, 316 pp.
- 18) Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипоксическое прекондиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17, №3:27-36.
- 19) 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.
- 20) Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А. и др. Индивидуальные изменения деятельности сердца при однотипных физических воздействиях у лиц с различным тонусом вегетативной нервной системы. *Вестник РАМН* 2007; № 3:39-43.
- 21) Burtcher 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.
- 22) 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.
- 23) Haji Mohd Yasin N.A., 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):207-216.
- 24) Randhawa P.K., Jaggi A.S. Unraveling the role of adenosine in remote ischemic preconditioning-induced cardioprotection. *Life Sci*. 2016; 15;155:140-146.
- 25) Miyoshi T., Ejiri K., Kohno K., et al. Effect of remote ischemia or nicorandil on myocardial injury following percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017; pii: S0167-5273(16)32920-5.
- 26) Boeckx S., Straeten S., Embrecht B. et al. Remote ischemic preconditioning (RIPC) does not confer additional cardioprotection to sevoflurane in on-pump coronary



surgery with intermittent crossclamping: 4AP1-3. *Eur. Journal of Anaesthesiology* 2013; 30:55–55.

- 27) Hausenloy D.J., Candilio L., Evans R., et al. ERICCA Trial Investigators. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015; 8;373(15):1408-1417.
- 28) Даценко С.В., Баутин А. Е., Ташханов Д. М. и др. Кардиопротективный эффект дистантного ишемического прекондиционирования у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2014; 13 №1:35-42.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Powell F.L., Garcia N. Physiological effects of intermittent normobaric hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* 2000; 1, № 2:125-136.
- 35) Подоксенов Ю.К., Киселев В.О., Свирко Ю.С. Адаптационная гипокситерапия в комплексе предоперационной подготовки кардиохирургических больных. *Сиб. мед. журнал* 2001; 16(1):20–23.