

ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ НА ЭТАПАХ ИНВАЗИВНОГО И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Лямина Н.П., Карпова Э. С., Котельникова Е. В., Бизяева Е. А.

ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, 410028 Саратов

Для корреспонденции: Лямина Надежда Павловна — д-р мед. наук, проф. зам. директора по науке; e-mail: lyana_n@mail.ru

Основной задачей клиницистов сегодня является всестороннее исследование эффектов при применении разных вариантов preconditionирования, так как использование потенциала эндогенных протективных эффектов расширяет возможности противоишемической защиты миокарда на разных этапах лечения больных ишемической болезнью сердца. Уже сегодня основные принципы феномена preconditionирования целенаправленно используются в построении стратегии терапии ишемической болезни сердца. Наибольшее распространение в клинической практике получили локальное, дистантное preconditionирование и preconditionирование, вызванное физическими нагрузками, протективный эффект которых доказан и используется в кардиохирургии и лечебной практике. Учитывая вазо- и кардиопротективный эффект preconditionирования, построение реабилитационно-профилактических программ на основе феномена ишемического preconditionирования значительно повысит эффективность восстановительного этапа у больных ИБС с ограниченным коронарным и миокардиальным резервом.

Ключевые слова: ишемическое preconditionирование; дистантное preconditionирование; реабилитация; физические нагрузки.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (3): 14—20.

PRECONDITIONING AT THE STAGES OF INVASIVE AND REHABILITATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotel'nikova E.V., Bizyaeva E.A.

Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov, Russia

Correspondence to: Nadezda P. Lyamina—MD, PhD, DSc; e-mail: lyana_n@mail.ru

The comprehensive analysis of efficiency of different variants of preconditioning is currently of special importance since the realization of the potential of endogenous protective effects extends possibilities for anti-ischemic protection of myocardium at different stages of CHD. Today, the main principles of preconditioning are purposefully applied to the development of therapeutic strategies for the treatment of CHD. The most widely used in the clinical practice are local and distant preconditioning modalities as well as preconditioning by physical exercises whose well-known protective effects are used in cardiosurgery and routine clinical practice. Elaboration of rehabilitative and preventive programs taking account of vaso- and cardioprotective effects of preconditioning may significantly increase the effectiveness of the rehabilitative treatment of CHD patients with poor organic coronary and myocardial reserve.

Key words: ischemic preconditioning; distant preconditioning; rehabilitation; physical exercises.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (3): 14—20. (in Russian)

Общепринятое мнение, что клетки сердца беззащитны в отношении ишемического повреждения, и классическое представление об ишемии миокарда исключительно как о повреждающем факторе долгое время подвергались пересмотру после открытия феномена ишемического preconditionирования (ИП) [1]. На сегодняшний момент большая часть сведений об ИП получена из экспериментальных исследований на животных, в которых было доказано, что кратковременная ишемия миокарда инициирует каскад ряда биохимических процессов в кардиомиоцитах, которые приводят к активации внутриклеточных сигнальных систем, запускающих защитные адаптационные механизмы, позволяющие миокарду лучше адаптироваться к последующим эпизодам более продолжительной ишемии [2, 3].

Молекулярные механизмы ИП интенсивно изучаются, и исследователи пришли к выводу, что использование умеренной ишемии или повторных кратковременных ишемических воздействий является патогенетически обоснованным и клинически перспективным

для увеличения адаптационного резерва организма, лечения и профилактики патологических состояний, обусловленных недостатком кислорода. На пути практического применения preconditionирования существовало немало неразрешенных проблем, и мощный кардиопротективный потенциал preconditionирования до сих пор остается неиспользованным. В настоящее время проблема экстраполяции наиболее результативных итогов фундаментальных исследований preconditionирования в сферу реальных разработок и клиническую практику с успехом решается благодаря трансляционной медицине [4].

Интеграция фундаментальной и лечебной деятельности решает проблему трансляционных барьеров между учеными и врачами-клиницистами, что расширяет границы терапевтических подходов для больных. С каждым годом клиническая информация, которая успешно используется в реальной клинической практике, активно пополняется новыми доказательными данными. Уже сегодня основные составляющие фе-

номена прекондиционирования целенаправленно используются в построении стратегии терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Получены убедительные результаты применения ИП при кардиохирургических вмешательствах, ангиопластике и стентировании коронарных артерий у пациентов с хронической ИБС [5—8]. Большие надежды возлагаются на разработку новых методов лечебно-профилактических программ вторичной профилактики и кардиореабилитации основанных на феномене прекондиционирования [2].

Важным вопросом этого направления является выбор наиболее эффективного и безопасного варианта прекондиционирования миокарда. Несмотря на то что среди других кардиопротективных вмешательств локальное прекондиционирование считается золотым стандартом кардиопротекции, использование его пока ограничивается только кардиохирургической практикой [9].

Это служит основанием для дальнейшего изучения и поиска феноменов альтернативной защиты с целью разработки новых подходов и методик их применения для повышения адаптационных и резервных возможностей организма в широкой клинической практике: в процессе лечения, реабилитации и профилактики у больных ИБС.

Реализация протективных эффектов прекондиционирования в инвазивной и профилактической кардиологии

В клинике используется несколько моделей воспроизведения и оценки протективных эффектов ИП у больных ИБС. При кардиохирургических вмешательствах моделирование ИП осуществлялось кратковременными эпизодами пережатия аорты при аортокоронарном шунтировании и трансплантации сердца; при операциях чрескожной баллонной коронарной ангиопластики основному этапу операции непосредственно предшествовало кратковременное раздувание введенного в венечную артерию баллона, т. е. локальное ИП [10].

Несмотря на то что в ходе кардиохирургических вмешательств использовались разные протоколы создания локального ИП, основной целью их была реализация протективного эффекта прекондиционирования: инфарктлимитирующего, эндотелиопротективного и антиаритмического [11—13].

К настоящему времени выполнено достаточное количество одноцентровых клинических исследований эффективности ИП в кардиохирургии. Впервые этот вопрос был исследован D. Yellon и соавт. [14] которые использовали протокол с двумя циклами 3-минутной ишемии и 2-минутной реперфузии на фоне аноксической фибрилляции. Установлено, что ткань миокарда у прекондиционированных пациентов имела более высокую концентрацию АТФ, что послужило доказательством существования прекондиционирования у человека. Позднее D. Jenkins и соавт. [15] при идентичном дизайне исследования отметили уменьшение выраженности ишемического повреждения миокарда, оцененного по содержанию тропонина Т в плазме крови [16].

Вместе с тем в некоторых исследованиях прекондиционирование у кардиохирургических пациентов приводило к повышению потребности в инотропной поддержке и повышению уровня креатинфосфокиназы [17]. Позже в исследованиях был получен достоверный защитный эффект локального прекондиционирования, выполненного в виде двух эпизодов 2-минутной ишемии миокарда с последующей 3-минутной реперфузией перед продолжительной ишемией миокарда. Кардиопротективный эффект прекондиционирования проявлялся, в частности, в меньшей концентрации тропонина I в послеоперационном периоде и увеличении фракции изгнания как левого, так и правого желудочка, а также сердечного индекса [9, 18—21]. В результате прекондиционирования наблюдалось снижение частоты возникновения желудочковых тахикардий, уменьшалось время искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде и требовалась меньшая инотропная поддержка [5, 17].

Несмотря на доказанные кардиопротективные эффекты локального ИП во время выполнения кардиохирургических вмешательств, возможность использования этого феномена в клинике ввиду инвазивности и необходимости точно знать время наступления ишемии миокарда ограничена только кардиохирургической практикой.

В кардиохирургической практике не менее эффективным и к тому же неинвазивным методом является дистантное прекондиционирование. В ряде клинических исследований определено, что создание однократно кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии дистантного органа непосредственно перед кардиохирургическим вмешательством целесообразно в плане ограничения размера зоны некроза в миокарде и антиаритмического эффекта [13, 22].

Начало исследованию эффективности дистантного прекондиционирования в клинических условиях было положено работой В. Günaydin и соавт. [23]. Исследователи в качестве дистантного ишемического стимула использовали два 3-минутных эпизода ишемии правой верхней конечности, воспроизведенных с помощью компрессии плечевой артерии турникетом. В образцах крови, взятых из венечного синуса у пациентов, подвергнутых дистантному прекондиционированию, был отмечен более высокий уровень активности лактатдегидрогеназы, чем в контрольной группе. Авторы сделали заключение о способности дистантного прекондиционирования защищать миокард посредством усиления анаэробного гликолиза.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, выполненном в 2013 г. в Германии, дистанционное ишемическое прекондиционирование (Remote Ischemic Preconditioning — RIPC) проводилось с помощью повторяющегося сдавливания манжетой сосудов плеча, что помогает подготовить сердечную мышцу к bypass-операции (аортокоронарное шунтирование); в результате у обследуемых снизился уровень сердечного маркера тропонина I в крови и значительно улучшился

прогноз. При проведении RIPC приложенную манжету для измерения артериального давления неоднократно надували примерно на 5 мин. За каждым сдавлением следовала одна реперфузия в течение более 5 мин. Несколько циклов RIPC-маневра вызывали состояние кратковременных эпизодов ишемии, действующих на всю сердечно-сосудистую систему, и делали сердечную мышцу более выносливой к длительной ишемии. В ходе bypass-операции, когда использовали аппарат искусственного кровообращения и аппарат искусственной вентиляции легких, после наркоза у половины из пациентов по 3 раза был проведен RIPC-маневр на левой руке. В контрольной группе пациентов манжета ни разу не была надута. У пациентов с RIPC в первые 72 ч после операции уровень тропонина снизился на 17% по сравнению с контрольной группой, на основании чего авторы сделали вывод о том, что RIPC дает кардиопротективный и положительный гемодинамический эффект у больных, подлежащих операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

В исследовании Botker H.E. и соавт. [24] показано, что дистантное прекондиционирование перед коронарной ангиопластикой у больных с острым инфарктом миокарда уменьшает степень реперфузионного повреждения миокарда, что проявляется в уменьшении размера зоны некроза. В группе прекондиционирования наблюдалось повышение индекса сохранности миокарда и уменьшение размера зоны некроза. Наиболее выраженное повышение индекса сохранности миокарда в группе прекондиционирования было выявлено у пациентов с окклюзией коронарных артерий (кровоток по TIMI 0-1). Индекс сохранности миокарда после прекондиционирования у пациентов с окклюзиями составлял 0,74 против 0,53 в контрольной группе ($p = 0,013$). Также было выявлено, что прекондиционирование наиболее эффективно уменьшает размер инфаркта у пациентов с поражением передней межжелудочковой артерии. Размер инфаркта составлял 8% в группе прекондиционирования и 16% в контрольной группе ($p = 0,0108$) [24].

H. Jones и соавт. [23] отметили у здоровых людей протективное действие дистантного прекондиционирования на эндотелиальную функцию, т. е. эндотелиопротективный эффект. Создание ишемии верхней конечности на 4-5 мин у здоровых добровольцев в течение 7 дней вызывало улучшение эндотелиальной функции не только в верхней конечности, подвергнутой компрессии, но и в верхней конечности без воздействия; при этом протективный эффект сохранялся в течение 8 дней [25].

Таким образом, использование локального ИП и дистантного ИП во время кардиохирургических вмешательств может являться дополнительным компонентом эндогенной защиты миокарда от интраоперационного ишемического повреждения, что приводит к уменьшению постишемической сократительной дисфункции миокарда и постишемических реперфузионных аритмий. Использование однократного ишемического стимула во время кардиохирургических вмешательств локального ИП характеризуется непродолжительностью протектив-

ного эффекта, так как описанные клинические протоколы стимуляции ИП основаны на индукции ранней ишемической толерантности миокарда (ранняя фаза ИП) и дают краткосрочный эффект. Стандартное ИП, при котором короткие периоды ишемии и реперфузии вызывают повышенную устойчивость миокарда к последующей, более выраженной ишемии, проявляется бифазным характером кардиопротекции: ранней фазой ИП (длительность кардиопротекции составляет 60—90 мин) и поздней фазой ИП (защитное действие возникает через 24 ч после первоначального эпизода ишемии миокарда и сохраняется до 3 сут) [26—28]. Действие поздней фазы ИП является отсроченным и более длительно действующим вариантом эндогенной ишемической кардиопротекции, чем действие ранней фазы ИП. Именно эффект позднего ИП инициирует переход от несовершенной и неустойчивой экстренной адаптации к ишемии к устойчивой и долговременной адаптации и является не менее значимым для клинической практики.

Совершенно очевидно, что долговременный протективный эффект ИП является более перспективным, особенно в разработке реабилитационно-профилактических программ для больных ИБС. Эти программы имеют долгосрочные цели и являются важным компонентом лечения кардиологических больных [2].

Одним из ведущих методов реабилитационно-профилактических программ являются физические тренировки (ФТ), эффективность использования которых у пациентов с ИБС относится к I классу уровня доказательности [27]. Чрезвычайно важно отметить, что ФТ сопряжены с существенным улучшением качества жизни и, по данным многочисленных исследований и метаанализов, снижением риска развития ИМ и повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ИБС [28]. Введение ФТ в комплекс реабилитационно-профилактических мероприятий у больных ИБС существенно улучшает прогноз и течение заболевания. Их эффекты разнообразны: повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение показателей сократительной функции сердца, благоприятные изменения липидного спектра крови, уменьшение массы тела, повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение уровня фибриногена и агрегации тромбоцитов, повышение фибринолитической активности крови.

Разработка программ физической реабилитации на основе использования феномена ИП, потенцирующего кардиопротективное действие ФТ, является актуальным и новым решением проблемы кардиореабилитации у определенных категорий больных ИБС. Благоприятные кардиопротективные эффекты ИП (инфарктлимитирующий, вазопротекторный и антиаритмический) в совокупности с кардиопротективными эффектами ФТ существенно расширяют возможности реабилитационно-профилактических программ у больных ИБС, а также у больных ИБС после чрескожного коронарного вмешательства с наличием доказанной ишемии.

Исследований, посвященных разработке методики физической реабилитации с использованием феномена

ИП у больных ИБС, в настоящее время немного. Общепринятого протокола прекондиционирования не существует, каждый коллектив исследователей вырабатывает свой протокол, базируясь на собственных данных. Это определяет необходимость дальнейших клинических исследований, так как реабилитационно-профилактические мероприятия являются важной составляющей длительной терапии и вторичной профилактики у больных ИБС.

В настоящее время благодаря обширной доказательной базе современный аспект использования ФТ в программах кардиореабилитации имеет дифференцированный подход, который определяется выраженностью коронарного атеросклероза и тяжестью состояния пациента. Это дает возможность персонализировать программы кардиореабилитации по длительности и интенсивности ФТ с обязательным определением уровня допустимых нагрузок с точки зрения безопасности.

Больным с ограничением коронарного и миокардиального резерва, клиническими проявлениями синдрома сниженной толерантности и симптомами сердечной недостаточности, как показывает клинический опыт, предпочтительнее назначать ФТ малой интенсивности [29]. В то же время, если учесть, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений выше, чем планируемая польза, этой категории пациентов можно назначать восстановительные методики на основе применения альтернативных вариантов профилактической кардиопротекции, например дистантное ИП, использование которого не ограничено только кардиохирургической практикой.

Пациентам с низким риском возникновения сердечно-сосудистых событий рекомендуются реабилитационные программы с использованием длительных ФТ умеренной интенсивности [30], однако проблема низкой приверженности пациентов к длительным программам физической реабилитации диктует необходимость использования новых методик и режимов, нацеленных на уменьшение их продолжительности с достижением при этом результатов, аналогичных таковым при проведении долгосрочных программ ФТ умеренной интенсивности.

В связи с этим большой интерес представляют работы, авторы которых в программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и кардиологической реабилитации предлагают использовать короткие курсы ФТ высокой интенсивности, возможно в комбинации с умеренными нагрузками. В последние десятилетия с формированием патофизиологического подхода к разработке и использованию критических восстановительных методик, способных воздействовать на функциональную способность сердечно-сосудистой системы на клеточном уровне, активировать метаболические процессы, мобилизуя скрытые резервы адаптации сердечно-сосудистой системы, отношение к ФТ высокой интенсивности изменилось. Как это ни кажется парадоксальным, многочисленными фундаментальными исследованиями доказано, что при коронарной недостаточности во время транзиторной ишемии вклю-

чается защитный механизм — феномен ИП, предохраняющий миокард от повреждения при повторяющихся ишемических атаках [33, 34].

При создании ишемии во время ФТ высокой интенсивности включаются процессы адаптации, которые могут иметь как краткосрочный, так и долгосрочный характер. Процессы приспособления к повторной и/или длительной гипоксии формируются постепенно в результате многократной и/или продолжительной активации срочной адаптации к ишемии. Возможность инициировать развитие феномена ИП во время применения коротких (10—20 дней) ФТ высокой интенсивности приводит к лучшим и более быстрым результатам кардиопротекции у больных со сниженным коронарным резервом, что не уступает эффекту ФТ средней интенсивности [35].

В открытом проспективном исследовании, выполненном Н. П. Ляминой и соавт. [35], основой предлагаемых программ реабилитации с использованием ФТ высокой интенсивности явилась возможность поддержания с их помощью феномена ИП, индуцированного парной физической нагрузочной пробой [36]. Доказательством поддержания феномена ИП и реализации протективных эффектов ИП в ходе контролируемых ФТ (КФТ) высокой интенсивности, индуцированного в ходе парного стресс-теста, было документированное увеличение продолжительности интенсивных КФТ, а также электрокардиографических показателей, характеризующих ишемию миокарда после проведения короткого курса КФТ высокой интенсивности. Доказательством протективного антиаритмического эффекта КФТ высокой интенсивности было уменьшение эктопической активности по сравнению с исходной при проведении холтеровского мониторинга ЭКГ [35, 36].

Контроль безопасности проведения интенсивных КФТ у больных ИБС с доказанной ишемией включал количественное определение молекулярных маркеров ишемии как наиболее чувствительных показателей, позволяющих судить о наличии и степени ишемии на молекулярном уровне даже в том случае, когда чувствительность классических электрокардиографических показателей оказывается на низком уровне. Кроме того, использование молекулярных маркеров формирования ИП повышает уровень индикации кардиопротективного эффекта у больных с сохраняющейся ишемией.

Так, после 10-дневного курса КФТ отмечено уменьшение содержания модулированного ишемией альбумина и белка теплового шока HSP-70 по сравнению с исходными показателями. Эта динамика в целом соответствовала динамике электрокардиографических показателей, свидетельствующей о повышении ишемического порога: в уменьшении максимальной депрессии сегмента *ST*, числа отведений с депрессией сегмента *ST* 1 мм и более и времени восстановления сегмента *ST* до исходного уровня.

Таким образом, результаты исследования показали, что интенсивные непродолжительные (10—20 дней) ФТ эффективны для формирования, сохранения и под-

держания эффекта ИП в значимо короткие сроки, что способствует более существенному повышению функциональной активности кардиомиоцитов, возрастанию толерантности миокарда к ишемии, чем при КФТ умеренной интенсивности [35, 36].

Использование коротких курсов ФТ высокой интенсивности создает условия для оптимальной переносимости повседневных физических нагрузок в условиях скомпрометированного коронарного кровотока и способствует более существенному достижению стабилизации клинического состояния больного, большему повышению толерантности к физической нагрузке, адаптации и улучшению качества жизни больного [37, 38].

Возможности использования разных вариантов прекондиционирования в восстановительной медицине

На сегодняшний день необходимость и потребность в кардиологической реабилитации имеются у большинства больных ИБС. Поэтому разработка эффективных и увеличение объема реализации существующих реабилитационных технологий являются стратегически важными и необходимыми. Наличие обширной доказательной базы, свидетельствующей о высокой эффективности реабилитационно-профилактических программ у больных ИБС, требует разработки новых научно обоснованных технологий восстановительной медицины, дающих долгосрочные вазо- и кардиопротективные эффекты. Сегодня эта задача может быть успешно решена благодаря трансляции достижений фундаментальной медицины в клинику. Основываясь на фундаментальных и клинических данных по ИП, на наш взгляд, вполне обоснованным является использование указанного феномена на постстационарном этапе в программах кардиореабилитации больных ИБС. Кардиопротективный ответ, характерный для ИП, может быть вызван локальным, дистантным воздействием, а также индуцирован физическими нагрузками.

Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о кардиопротективной эффективности локального ИП в кардиохирургической практике, но для более широкого использования в клинической практике и программах кардиореабилитации локальное ИП имеет ряд ограничений. Во-первых, локальное ИП повышает устойчивость к ишемии-реперфузии только кардиомиоцитов; во-вторых, воздействие ишемической атакой на патологически измененную ткань может вызывать и повреждение; в-третьих, кратковременная ишемия-реперфузия сердца может провоцировать возникновение жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия и фибрилляция) [39].

С учетом одной из основных задач кардиореабилитации — создания и поддержания долговременного кардиопротективного эффекта — использование в этом случае дистантного прекондиционирования и прекондиционирования, индуцированного ФТ, при формировании реабилитационно-профилактических программ является наиболее доступным, эффективным и безопасным.

Выбор же способа формирования прекондиционирования миокарда должен определяться клиническим состоянием пациента: выраженностью коронарного атеросклероза и тяжестью состояния с обязательным определением уровня допустимых нагрузок с учетом как эффективности, так и безопасности и возможностей лечебно-профилактического учреждения.

Дистантное ИП миокарда является более безопасным, так как не сопряжено с инвазивным вмешательством, нет необходимости создания ишемии миокарда сложными методами; дистантное кондиционирование может быть индуцировано просто за счет окклюзии одной или двух бедренных или лучевых артерий с помощью манжеты от аппарата для измерения артериального давления [40].

В настоящее время эффективность дистантного ИП активно изучается, и пока что данные, свидетельствующие о выраженности кардиопротективного эффекта кратковременной дистантной ишемии по сравнению с локальным ИП миокарда, неоднозначны. Хотя М.В. Басалай и соавт. [41] при оценке возможности потенцирования противоишемического эффекта при комбинированном воздействии позднего дистанционного ИП с локальным или дистантным ИП миокарда показало, что ИП и дистантное ИП оказывали сравнимое по выраженности противоишемическое действие.

Протективные эффекты ИП, вызванного физическими нагрузками, как показал ряд исследований, могут иметь как краткосрочный, так и долгосрочный характер и определяться длительностью ФТ. Ранее существовавшее мнение о том, что эффект ИП, обусловленный однократными физическими нагрузками, имеет неустойчивый характер [42], не является сегодня неоспоримым, так как результаты некоторых экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что длительные физические нагрузки увеличивают продолжительность защитных эффектов прекондиционирования [43]. Больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями на этапе реабилитации и восстановительного лечения должны быть рекомендованы регулярные, по возможности ежедневные, физические нагрузки [44].

Результатом использования программ ФТ на основе феномена ИП являются улучшение переносимости физических нагрузок и возрастание порога ишемии в условиях скомпрометированного коронарного кровотока, стабилизация клинического состояния больного, улучшение сердечно-сосудистого прогноза и формирование вазо- и кардиопротективного эффекта у кардиологических больных.

Заключение

Использование потенциала эндогенных протективных эффектов ишемического прекондиционирования расширяет возможности противоишемической защиты миокарда в клинической практике.

Наибольшее распространение в клинической практике получило локальное, дистантное прекондиционирование и прекондиционирование, вызванное физическими нагрузками, протективный эффект которых до-

казан и используется в кардиохирургической практике и лечебно-профилактических программах. Перспективность изучения этого вопроса более чем очевидна. И основной задачей ученых и врачей-клиницистов сегодня является всестороннее исследование эффектов применения разных вариантов preconditionирования,

что позволит в дальнейшем сформировать протоколы для конкретной категории больных ишемической болезнью сердца, чтобы максимально эффективно использовать адаптивный потенциал феноменов ишемического preconditionирования на этапах инвазивного и восстановительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. *Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации*. М.: Медицина; 1993.
2. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditionирование: от фундаментальных исследований к клинической практике. *Клиническая медицина*. 2014; 2: 23—9.
3. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы preconditionирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10(1): 111—9.
4. Bolli R., Becker L., Gross G. et al. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. *Circ Res*. 2004; 95: 105—34.
5. Cheung M.M., Kharbanda R.K., Konstantinov I.E. et al. Randomized controlled trial of the effect of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47(11): 2277—82.
6. Faries P.L., DeRubertis B., Trocciola S. et al. Ischemic preconditioning during the use of the PercuSurge occlusion balloon for carotid angioplasty and stenting. *Vascular*. 2008; 16(1): 1—9.
7. Staat P., Rioufol G., Piot C. et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005; 112: 2143—8.
8. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359(5): 473—81.
9. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. *Креативная кардиология*. 2007; 1/2: 75—102.
10. Wu Z.K. Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations. *Ann. Thorac. Surg*. 2003; 76: 528—34.
11. Laude K. Endothelial protective effects of preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2002; 55(3): 466—73.
12. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия. *Клинико-лабораторный консилуим*. 2007; 18: 31—5.
13. Галагудза М.М. Влияние локального и дистантного preconditionирования на частоту возникновения и выраженность экспериментально индуцированных ишемических тахикардий. *Вестник РАМН*. 2007; 4: 12—7.
14. Yellon D.M., Alkhalaf A.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*. 1993; 342: 276—7.
15. Jenkins D.J., Baxter G.F., Yellon D.M. The pathophysiology of ischemic preconditioning. *Pharmacol. Res*. 1995; 31: 1—6.
16. Ji B. Evaluation by cardiac troponin I: the effect of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent blood cardioplegia on coronary artery bypass grafting. *Card. Surg*. 2007; 22: 394—400.
17. Кабанов В.О., Гребенник В.К., Дорофейков В.В. и др. Ишемическое preconditionирование без повторного пережатия аорты во время операций аортокоронарного шунтирования: первые результаты. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2013; 5(4): 23—9.
18. Галагудза М.М., Некрасова М.К., Сыренский А.В., Нифонтов Е.М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического preconditionирования при экспериментальном сахарном диабете. *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2006; 92(3): 284—91.
19. Wu Z.K. Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coronary artery bypass grafting operation. *Scand. Cardiovasc. J*. 2000; 34: 247—53.
20. Laurikka J. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2002; 121: 1183—9.
21. Iles R.W., Swayer K.D. Prospective, randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg*. 1998; 65: 748—52.
22. Маслов Л.Н., Колар Ф., Криг Т. Дистантное ишемическое preconditionирование. *Успехи физиологических наук*. 2009; 40(4): 64—78.
23. Günaydin B., Cakici I., Soncul H. et al. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol. Res*. 2000; 41(4): 493—6.
24. Botker H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet*. 2010; 375: 727—34.
25. Jones H., Hopkins N., Bailey T. Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans. *Am. J. Hypertens*. 2014.27(7): 918—25.
26. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В. Адаптация миокарда к ишемии. Первая фаза ишемического preconditionирования. *Успехи физиол. наук*. 2006; 37(3): 25—41.
27. Портниченко А.Г., Розова К.В., Василенко М.И., Мойбенко О.О. Вікові особливості ультраструктурних змін міокарда при гіпоксичному preconditionуванні та ішеміїреперфузії ізольованого серця шурів. *Фізіол. журн*. 2007; 57: 4: 27—34.
28. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia from experimental strategies to clinical use. *Lancet*. 2009; 8(4): 398—412.
29. ACC/AHA/SCAI 2005 GUIDELINE UPDATE FOR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47: 1—121.
30. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. *Кардиосомастика*. 2010; 1(1): 11—7.
31. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Рылова А.К. Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиосомастика*. 2010; 1: 20—5.
32. Шилова Е.В., Гуляева С.Ф., Червоткина Л.А. Клинико-экономическая эффективность реабилитационных программ с использованием физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца в курортных и диспансерно-поликлинических условиях. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2010; 6: 9—12.
33. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Галагудза М.М. Новые способы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения: молекулярные механизмы и перспективы клинического применения. *Кардиология*. 2007; 5: 179—84.
34. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты. *Сердечная недостаточность*. 2008; 1: 4—10.
35. Lymina N., Kotelnikova E., Karpova E. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction. *Eur. J. Heart Failure. Eur. Soc. Cardiology*. (Suppl. 2): AdS. P1747:351.
36. Lymina N., Kotelnikova E., Karpova E. Physical rehabilitation based on phenomenon of ischemic preconditioning in patients with ischemic heart disease. *J. FASEB*. 2013; 27: 1085.
37. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Физические тренировки в кардиореабилитации и профилактике у больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств: границы эффективности и безопасности. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 6(110): 93—8.
38. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое preconditionирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4(96): 104—8.
39. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. Гипоксическое preconditionирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17(3): 27—36.
40. Покровский М.В., Королев А.Е., Кочкаров В.И. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном preconditionировании. *Научные ве-*

домости. Сер. Медицина. Фармация. 2010; 22(93). Выпуск 12/2: 15—8.

41. Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Булгак А.Г. Локальное и дистантное ишемическое кондиционирование миокарда: поиск возможностей кардиопротекции. *Вестн. Нац. АН Беларуси. Сер. мед. Наук.* 2012; 3: 22—8.
 42. Tomai F., De Paulis R., Penta de Peppo A. et al. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29(9): 1007—14.
 43. Yamashita N. A "second window of protection" occurs 24 h after ischemic preconditioning in the rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30(6): 1181—9.
 44. Abete P., Rengo F. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside. *Ageing. Res. Rev.* 2010; 9: 153—62.
- REFERENCES
1. Meerson F.Z. *Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation*. M.: Meditsina; 1993 (in Russian).
 2. Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotelnikova E.V. Adaptation to a hypoxia and ischemic preconditioning: from basic researches to clinical practice. *Clin. med.* 2014; 2: 23—9. (in Russian).
 3. Lupanov V.P., Maksymenko A.V. The protective ischemia in cardiovascular, forms conditioning infarction. *Cardiovascularnaya terapiya i profilaktika.* 2011; 10(1): 111—9. (in Russian).
 4. Bolli R., Becker L., Gross G. et al. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. *Circ Res.* 2004; 95: 105—34.
 5. Cheung M.M., Kharbanda R.K., Konstantinov I.E. et al. Randomized controlled trial of the effect of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(11): 2277—82.
 6. Faries P.L., DeRubertis B., Trocciola S. et al. Ischemic preconditioning during the use of the PercuSurge occlusion balloon for carotid angioplasty and stenting. *Vascular.* 2008; 16(1): 1—9.
 7. Staat P., Rioufol G., Piot C. et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 2005; 112: 2143—8.
 8. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(5): 473—81.
 9. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Restriction of ischemic and reperfusion injury of a myocardium with the help pre- and post-conditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Creativnaya cardiologiya.* 2007; 1/2: 75—102. (in Russian).
 10. Wu Z.K. Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76: 528—34.
 11. Laude K. Endothelial protective effects of preconditioning. *Cardiovasc Res.* 2002; 55(3): 466—73.
 12. Petrishchev H.H. Standard forms of dysfunction endotelii. *Kliniko-laboratory consilium.* 2007; 18: 31—5. (in Russian).
 13. Galagudza M.M. Influence of a local and distant preconditioning on the frequency of emergence and expressiveness of experimentally induced ischemic takhikardiya. *Vestnik RAMN.* 2007; 4: 12—7. (in Russian).
 14. Yellon D.M., Alkhalaf A.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human myocardium. *Lancet.* 1993; 342: 276—7.
 15. Jenkins D.J., Baxter G.F., Yellon D.M. The pathophysiology of ischemic preconditioning. *Pharmacol. Res.* 1995; 31: 1—6.
 16. Ji B. Evaluation by cardiac troponin I: the effect of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent blood cardioplegia on coronary artery bypass grafting. *Card. Surg.* 2007; 22: 394—400.
 17. Kabanov V.O., Grebennik V.K., Dorofeykov V.V. et al. Ischemic preconditioning without reocclusion of the aorta during coronary bypass operations: first results. *Journal of Northwest State Medical University. II. Mechnikov.* 2013, 5(4): 23—9. (in Russian).
 18. Galagudza M.M., Nekrasova M.K., Syrensky A.V., Nifontov E.M. Ustoychivost of a myocardium to ischemia and efficiency of an ischemic preconditioning at experimental diabetes. *Russ. physiological magazine of I.M. Sechenov.* 2006; 92(3): 284—91. (in Russian).
 19. Wu Z.K. Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coronary artery bypass grafting operation. *Scand. Cardiovasc. J.* 2000; 34: 247—53.
 20. Laurikka J. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest.* 2002; 121: 1183—9.
 21. Illes R.W., Swoyer K.D. Prospective, randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 748—52.
 22. Maslov L.N., Collar F. Remote ischemic preconditioning. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2009; 40(4): 64—78. (in Russian).
 23. Günaydin B., Cakici I., Soncul H. et al. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol. Res.* 2000; 41(4): 493—6.
 24. Botker H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet.* 2010; 375: 727—34.
 25. Jones H., Hopkins N., Bailey T. Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(7): 918—25.
 26. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Solenkova N.V. Adaptation of a myocardium to ischemia. First phase of an ischemic preconditioning. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2006; 37(3): 25—41. (in Russian).
 27. Portnichenko A.G., Rozova K.V., Vasilenko M.I., Moibenko O.O. Vikovi osoblivosti ultrastructural zinin miokarda at gipoksichnomu preconditsiyuvanni that ishemii-reform perfuzii izolovanogo heart schuriv. *Fiziol. Zh.* 2007, 53: 4: 27—34. (in Ukrainian).
 28. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia from experimental strategies to clinical use. *Lancet.* 2009; 8(4): 398—412.
 29. ACC/AHA/SCAI 2005 GUIDELINE UPDATE FOR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1—121.
 30. Aronov D.M., Bubnova M.G. Real way of decrease in Russia coronary heart disease mortality. *Kardiosomatika.* 2010; 1(1): 11—7. (in Russian).
 31. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Rylova A.K. Modern approaches to rehabilitation of patients with chronic heart failure. *Kardiosomatika.* 2010; 1: 20—5. (in Russian).
 32. Shilova E.V., Gulyaeva S.F., Chervotkina L.A. Kliniko-economic efficiency of rehabilitation programs with use of physical trainings at patients with coronary heart disease in resort and dispensary and polyclinic conditions. *Voprosy kurirtilogii, fiziologii i lechebnoi fizicheskoi kultury.* 2010; 6: 9—12. (in Russian).
 33. Petrishchev N.N., Shlyakhto E.V., Galagudza M.M. New ways of protection of a myocardium from ischemic and reperfusion damage: molecular mechanisms and prospects of clinical application. *Cardiology.* 2007; 5: 179—84. (in Russian).
 34. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Pre- and post-conditioning as ways of a cardiocytotratonage: pathophysiological and clinical aspects. *Heart failure.* 2008; 1: 4—10. (in Russian).
 35. Lymina N., Kotelnikova E., Karpova E. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction. *Eur. J. Heart Failure. Eur. Soc. Cardiol.* 2014; 16(Suppl. 2): 5—365.
 35. Lymina N., Kotelnikova E., Karpova E. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction. *Eur. J. Heart Failure. Eur. Soc. Cardiology.* (Suppl. 2): Ads. P1747:351.
 36. Lymina N., Kotelnikova E., Karpova E. Physical rehabilitation based on phenomenon of ischemic preconditioning in patients with ischemic heart disease. *J. FASEB.* 2013; 27: 1085.17.
 37. Lyamina N.P., Karpov E.S., Kotelnikov E.V. Physical exercise in the prevention and cardiorehabilitation CHD patients after percutaneous coronary intervention: Granite efficacy and safety. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2014; 6(110): 93—8. (in Russian).
 38. Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Lyamina N.P. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in programs cardiorehabilitation patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2012; 4(96): 104—8. (in Russian).
 39. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Yemelyanova T.V. Hypoxic preconditioning, as new approach to prevention of ischemic and reperfusion injuries of a brain and heart. *Angiologia i sosudistaya hirurgiya.* 2011; 17(3): 27—36. (in Russian).
 40. Pokrovsky M.V., Korolev A.E., Kochkarov V.I. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels as a point of leverage with distant preconditioning. *Nauchnye vedomosti. Ser. Medicina. Farmatsiya.* 2010; 22(93). Issue 12.2: 15—8. (in Russian).
 41. Basalay M.V., Barsukevich V.C., Bulgakov A.G. Local and distant ischemic myocardial conditioning: find opportunities cardioprotection. *Vesti Nat. AN Belarusi. Ser. honey. Navuka.* 2012; 3: 22—8. (in Ukrainian).
 42. Tomai F., De Paulis R., Penta de Peppo A. et al. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29(9): 1007—14.
 43. Yamashita N. A "second window of protection" occurs 24 h after ischemic preconditioning in the rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30(6): 1181—9.
 44. Abete P., Rengo F. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside. *Ageing. Res. Rev.* 2010; 9: 153—62.

Получила (received) 30.08.14