

УДК 616-08-039.71

ЭНДОГЕННАЯ ПРОТЕКЦИЯ НА ОСНОВЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ

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

Научно-исследовательский институт кардиологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, 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

ENDOGENOUS PROTECTION BASED ON ISCHEMIC PRECONDITIONING POSSIBILITY OF MYOCARDIAL PROTECTION IN ENDOVASCULAR AND REHABILITATION TREATMENT

Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Bizyaeva E.A.

Research institute of cardiology Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy Ministry of Healthcare of the Russia, Saratov, e-mail: lyana_n@mail.ru

The main task today is to clinicians a comprehensive study of the effects of application of different variants of preconditioning, as the use of endogenous potential protective effects enhances antiischemic myocardial protection at different stages of treatment of patients with coronary artery disease. Even today, the basic principles of the phenomenon of preconditioning purposefully used in the construction of therapeutic strategies for coronary heart disease. The most widely used in clinical practice have received local, distant, and exercise-induced preconditioning, the protective effect of which is proved and used in cardiac surgery and medical practice. Given the vaso- and cardioprotective effect of preconditioning building rehabilitation and prevention programs based on the phenomenon of ischemic preconditioning significantly enhance the effectiveness of restorative stages in CHD patients with limited coronary and myocardial reserves.

Keywords: ischemic preconditioning, distant preconditioning, rehabilitation, exercise

Открытие феномена ишемического preconditionирования (ИП) позволило пересмотреть общепринятое мнение – что клетки сердца беззащитны в отношении ишемического повреждения, а так же классическое представление об ишемии миокарда, исключительно, как о повреждающем факторе [14]. 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 [8, 9].

Молекулярные механизмы ИП интенсивно изучаются, и исследователи пришли к выводу, что использование умеренной ишемии или ее 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 не использованным. В настоящее время проблема экстраполирования наиболее результативных итогов фундаментальных исследований preconditionирования в сферу реаль-

ных разработок и клиническую практику с успехом решается благодаря трансляционной медицине [24].

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 феномена прекардиопрофилактики 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 [3, 17, 18, 38]. Большие надежды возлагаются на разработку новых методов лечебно-профилактических программ вторичной профилактики и кардиореабилитации основанных на феномене прекардиопрофилактики [9].

Важным вопросом этого направления является выбор наиболее эффективного и безопасного варианта прекардиопрофилактики миокарда. Несмотря на то, что среди других кардиопротективных вмешательств локальное прекардиопрофилактивание считается золотым стандартом кардиопротекции, использование его пока ограничивается только кардиохирургической практикой [20].

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: процессе лечения, реабилитации и профилактики у больных ИБС.

Варианты моделирования эффекта прекардиопрофилактики в хирургической и реабилитационной 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 кратковре-

менное раздувание введенного в венечную артерию баллона, т.е. локальное ИП [41].

Несмотря на то, что в ходе хирургических вмешательств использовались разные протоколы создания локального ИП, основной целью их была реализация протективного эффекта прекардиопрофилактики: инфаркт – лимитирующего, эндотелиопротективного и антиаритмического [4, 15, 34].

К настоящему времени выполнено достаточное количество одноцентровых клинических исследований эффективности ИП в кардиохирургии. Впервые этот вопрос был исследован D. Yellon и соавт. [44] в 1993 году, которые использовали протокол с двумя циклами 3-минутной ишемии и 2-минутной реперфузии на фоне аноксической фибрилляции. Установлено, что ткань миокарда у прекардиопрофилактированных пациентов имела более высокую концентрацию АТФ, что послужило доказательством существования прекардиопрофилактики у человека. Позднее D. Jenkins и соавт. [31] при идентичном дизайне исследования отметили, уменьшение выраженности ишемического повреждения миокарда, оцененного по содержанию тропонина Т в плазме крови [32].

Вместе с тем в некоторых исследованиях прекардиопрофилактивание у кардиохирургических пациентов приводило к повышению потребности в инотропной поддержке и повышению уровня креатинфосфокиназы [6]. Позже в исследованиях был получен достоверный защитный эффект локального прекардиопрофилактивания, выполненного в виде двух эпизодов 2-минутной ишемии миокарда с последующей 3-минутной реперфузией перед продолжительной ишемией миокарда. Кардиопротективный эффект прекардиопрофилактивания 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 [5, 20, 30, 35, 42]. В результате прекардиопрофилактивания наблюдалось снижение частоты возникновения желудочковых тахикардий, уменьшалось время искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде и требовалась меньшая инотропная поддержка [6, 26].

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 насту-

пления ишемии миокарда ограничена только кардиохирургической практикой.

В кардиохирургической практике не менее эффективным и к тому же неинвазивным методом является дистантное прекодиционирование. 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 [4, 11].

Начало исследованию эффективности дистантного прекодиционирования в клинических условиях было положено работой В. Gunaudin и соавт. [29]. 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 прекодиционированию, был отмечен более высокий уровень активности лактатдегидрогеназы, чем в контрольной группе. Авторы сделали заключение о способности дистантного прекодиционирования защищать миокард посредством усиления анаэробного гликолиза.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, выполненном в 2013 г. в Германии, дистантное ишемическое прекодиционирование (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. У половины из пациентов по 3 раза был проведен RIPC-маневр примерно на 5 мин на левой руке. За каждым сдавливанием 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. В контрольной группе пациентов манжета ни разу не была надута. У пациентов с RIPC в первые 72 ч. после операции уровень

тропонина I 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 аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

В исследовании Н. Botker и соавт. [25] показано, что дистантное прекодиционирование перед коронарной ангиопластикой у больных с острым инфарктом миокарда уменьшает степень реперфузионного повреждения миокарда, что проявляется в уменьшении размера зоны некроза. В группе прекодиционирования наблюдалось повышение индекса сохранности миокарда и уменьшении размера зоны некроза. Наиболее выраженное повышение индекса сохранности миокарда в группе прекодиционирования было выявлено у пациентов с окклюзией коронарных артерий (кровоток по TIMI 0–1). Индекс сохранности миокарда в группе после прекодиционирования у пациентов с окклюзиями составлял 0,74 против 0,53 в контрольной группе ($p = 0,013$). Также было выявлено, что прекодиционирование наиболее эффективно уменьшает размер инфаркта у пациентов с поражением передней межжелудочковой артерии. Размер инфаркта составлял 8% в группе прекодиционирования и 16% в контрольной группе ($p = 0,0108$) [25]. Размеры очага инфаркта измеряли в процентах от массы левого желудочка и измеряли посредством магнитно-резонансной томографии сердца на 3–5 день после выполнения чрескожного коронарного вмешательства.

Н. Jones и соавт. [33] отметили у здоровых людей протективное действие дистантного прекодиционирования 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 [33].

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 по-

стишемических реперфузионных аритмий. Использование однократного ишемического стимула во время кардиохирургических вмешательств локального ИП характеризуется непродолжительностью протективного 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.) [12, 17, 27]. Действие поздней фазы ИП является отсроченным и более длительно действующим вариантом эндогенной ишемической кардиопротекции, чем действие ранней фазы ИП. Именно эффекты поздней фазы 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 [9].

Одним из ведущих методов реабилитационно-профилактических программ являются физические тренировки (ФТ), эффективность использования которых у пациентов с ИБС относится к I классу уровня доказательности [22]. Чрезвычайно важно отметить, что ФТ сопряжены с существенным улучшением качества жизни, и, по данным многочисленных исследований и мета-анализов, снижением риска развития ИМ и повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ИБС [1]. 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 (инфаркт-лимитирующий, 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 [2]. В тоже время, если учесть, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений выше, чем планируемая польза, этой категории пациентов можно назначать восстановительные методики на основе применения альтернативных вари-

антов профилактической кардиопротекции, например, дистантное ИП, использование которого не ограничено только кардиохиргической практикой.

Пациентам с низким риском возникновения сердечно-сосудистых событий рекомендуются реабилитационные программы с использованием длительных ФТ умеренной интенсивности [19], однако проблема низкой приверженности пациентов 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 включается защитный механизм – феномен ИП, предохраняющий миокард от повреждения при повторяющихся ишемических атаках [16, 21].

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 коронар-

ным резервом, что не уступает эффекту ФТ средней интенсивности [36].

В открытом проспективном исследовании, выполненном Н.П. Ляминой и соавт. [36] основой предлагаемых программ реабилитации с использованием ФТ высокой интенсивности, явилась возможность поддержания с их помощью феномена ИП, индуцированного парной физической нагрузочной пробой [37]. 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 мониторирования ЭКГ [36, 37].

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 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 поддержания эффекта ИП в значимо короткие сроки, что способствует более существенному по-

вышению функциональной активности кардиомиоцитов, возрастанию толерантности миокарда к ишемии, чем при КФТ умеренной интенсивности [36, 37].

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 [7, 10].

Реабилитация больных с документированной ишемией: перспективы использования ишемического прекондиционирования в восстановительной медицине

На сегодняшний день необходимость и потребность в кардиологической реабилитации имеется у большинства больных ИБС. Поэтому разработка эффективных и увеличение объема реализации существующих реабилитационных технологий является стратегически важной и необходимой. 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 рискованно

может вызывать и повреждение; в третьих, кратковременная ишемия-реперфузия сердца может провоцировать возникновение жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия и фибрилляция) [13].

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 [18].

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. [3] при оценке возможности потенцирования противоишемического эффекта при комбинированном воздействии позднего дистантного 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 [40], не является сегодня неоспоримым, так как результаты некоторых экспериментальных и клинических исследований ука-

зывают на то, что длительные физические нагрузки увеличивают продолжительность защитных эффектов прекодиционирования [43].

Больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями на этапе реабилитации и восстановительного лечения должны быть рекомендованы регулярные, по возможности ежедневные физические нагрузки [23].

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

Таким образом, использование потенциала эндогенных протективных эффектов ишемического прекодиционирования расширяет возможности противоишемической защиты миокарда в клинической практике.

Наибольшее распространение в клинической практике получило локальное, дистантное прекодиционирование и прекодиционирование, вызванное физическими нагрузками, протективный эффект которых доказан и используется в кардиохирургической практике, и лечебно-профилактических программах. Перспективность изучения этого вопроса более чем очевидна. И основной задачей ученых и врачей клиницистов является всестороннее исследование эффектов применения разных вариантов прекодиционирования, что позволит в дальнейшем сформировать протоколы для конкретной категории больных ишемической болезнью сердца, чтобы максимально эффективно использовать адаптивный потенциал феноменов ишемического прекодиционирования на этапах инвазивного и восстановительного лечения.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца // Кардиосоматика. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 11–17.
2. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Рылова А.К. Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиосоматика. – 2010. – № 1. – С. 20–25.
3. Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Булгак А.Г. Локальное и дистантное ишемическое кондиционирование миокарда: поиск возможностей кардиопротекции // Вестні Нац. АН Беларусі. Сер. мед. Навук. – 2012. – № 3. – С. 22–28.
4. Галагудза М.М. Влияние локального и дистантного прекодиционирования на частоту возникновения и выра-

женность экспериментально индуцированных ишемических тахикардий // Вестник РАМН. – 2007. – № 4. – С. 12–17.

5. Галагудза М.М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического прекодиционирования при экспериментальном сахарном диабете // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – № 92(3). – С. 284–291.

6. Кабанов В.О., Гребенник В.К., Дорофейков В.В. и др. Ишемическое прекодиционирование без повторного пережатия аорты во время операций аортокоронарного шунтирования: первые результаты // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – № 5(4). – С. 23–29.

7. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (96). – С. 104–108.

8. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10(1). – С. 111–119.

9. 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. – С. 23–29.

10. 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). – С. 93–98.

11. Маслов Л.Н., Колар Ф., Криг Т. Дистантное ишемическое прекодиционирование // Успехи физиол. наук. – 2009. – № 40(4). – С. 64–78.

12. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В. Адаптация миокарда к ишемии. Первая фаза ишемического прекодиционирования // Успехи физиол. наук. – 2006. – № 37(3). – С. 25–41.

13. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. Гипоксическое прекодиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – № 17 (3). – С. 27–36.

14. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – М.: Медицина, 1993.

15. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилум. – 2007. – № 18. – С. 31–35.

16. 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. – С. 179–184.

17. Портниченко А.Г., Розова К.В., Василенко М.И., Мойбенко О.О. Вікові особливості ультраструктурних змін міокарда при гіпоксичному прекодиціонуванні та ішемії-реперфузії ізольованого серця шурів // Фізiol. журн. – 2007. – № 53 (4). – С. 27–34.

18. Покровский М.В., Королев А.Е., Кочкаров В.И. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекодиционировании // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. – 2010. – № 22 (93). – Выпуск № 12/2. – С. 15–18.

19. 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. – С. 9–12.

20. 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. – С. 75–102.

21. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // Сердечная недостаточность. – 2008. – № 1(4). – С. 10.
22. ACC/AHA/SCAI2005 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. Vol. 47. – P. 1–121.
23. Abete P, Rengo F. Ischemic preconditioning in the ageing heart: from bench to bedside // Ageing Res Rev. – 2010. – Vol. 9. – P. 153–162.
24. Bolli R, Becker L, Gross G et al Myocardial Protection at a Crossroads: the Need for Translation into Clinical Therapy // Circ Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 105–13.
25. 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. – Vol. 375. – P. 727–734.
26. Cheung M.M., Kharbanda R.K., Konstantinov I.E. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 11. – P. 2277–2282.
27. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia from experimental strategies to clinical use // Lancet. – 2009. Vol. 8, № 4. – P. 398–412.
28. 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. Vol. 16, № 1. – P. 1–9.
29. Günaydin B., Cakici I., Soncul H. et al. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? // Pharmacol. Res. – 2000. – Vol. 41, № 4. – P. 493–496.
30. 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. – Vol. 65. – P. 748–752.
31. Jenkins D.J., Baxter G.F., Yellon D.M. The pathophysiology of ischemic preconditioning // Pharmacol Res. – 1995. – Vol. 31. – P. 1–6.
32. 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. – Vol. 22. – P. 394–400.
33. 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. – Mar 13, 2014.
34. Laude K. Endothelial protective effects of preconditioning // Cardiovasc Res. – 2002. – Vol. 55, № 3. – P. 466–73.
35. Laurikka J. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1183–1189.
36. Lymina N., Kotelnikova E., Karpova E. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction // European Journal of Heart Failure. European Society of Cardiology. – 2014. – №16 (2). – P. 1747.
37. Lymina N., Kotelnikova E., Karpova E. Physical rehabilitation based on phenomenon of ischemic preconditioning in patients with ischemic heart disease // Journal FASEB. – 2013. – Vol. 27. – P. 1085.
38. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 5. – P. 473–481.
39. Staat P., Rioufol G., Piot C. et al. Postconditioning the human heart // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2143–2148.
40. 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. – Vol. 29, № 9. – P. 1007–1014.
41. Wu Z.K. Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations // Ann Thorac Surg. – 2003. – Vol. 76. – P. 528–534.
42. 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. – Vol. 34. – P. 247–253.
43. Yamashita N. A «second window of protection» occurs 24 h after ischemic preconditioning in the rat heart // J. Mol. Cell Cardiol. – 1998. – Vol. 30, № 6. – P. 1181–1189.
44. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 276–7.