
Рачок Л.В., Дубовик Т.А., Булгак А.Г., Островский Ю.П., Колядко М.Г., Бельская М.И.,
Жуйко Е.Н., Русских И.И.,
РНПЦ «Кардиология», Минск

Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической кардиомиопатией

Поступила в редакцию 30.05.2011 г.

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности использования прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) в качестве метода предоперационной подготовки к операции коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В исследование были включены 60 пациентов мужского пола с установленным диагнозом ИКМП ($n = 30$ в основной и контрольной группах). Все пациенты имели фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 35\%$ и II-IV стадию ХСН по NYHA. Пациентам основной группы на этапе подготовки к КШ проводили курс ПНГ с использованием установки «Био-Нова-204G1». Показанием к операции КШ служило наличие не менее 50% миокарда с накоплением РФП более 50% при наличии хорошо развитого дистального русла и отсутствий выраженной правожелудочковой недостаточности. Всем была выполнена коронароангиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, сцинтиграфия миокарда, ультразвуковое исследование плечевой артерии на фоне теста с реактивной гиперемией. Исследовались маркеры дисфункции эндотелия и тяжести ХСН – эндотелин-1 (ЭТ-1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гомоцистеин.

Исходная тяжесть ХСН в основной и контрольной группах определялась нарушением контрактильной функции ЛЖ (ФВ ЛЖ составила соответственно $29,33 \pm 1,23\%$ и $29,06 \pm 1,32\%$) на фоне дилатации полости ЛЖ и преобладания активности симпатической нервной системы. У пациентов обеих групп отмечалось изменение функционального состояния эндотелия. В 73% в основной группе и 64% в контрольной преобладало снижение вазодилатирующей функции и вазоконстрикторных реакций. После использования курса ПНГ в предоперационном периоде к КШ в основной группе отмечен сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса парасимпатической нервной системы (рост показателя RMSSD с $38,6 \pm 4,5$ мс до $58,22 \pm 6,1$, $p < 0,05$), уменьшение общего числа желудочковых нарушений ритма (ЖНР) на



фоне улучшения процессов микроциркуляции. Площадь миокарда с умеренной и выраженной гипоперфузией уменьшилась с 35,6 до 30,2% и с 16,5 до 14,2% соответственно. Достоверно изменились параметры системного кровотока: диаметр плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией увеличился с $4,51 \pm 0,12$ до $4,88 \pm 0,12$, регистрировалось увеличение индекса пульсации Гослинга на 26,36% (с $3,87 \pm 0,31$ до $4,89 \pm 0,41$, $p < 0,05$), достоверно снизились уровни ЭТ-1 с $2,74 \pm 0,18$ до $1,98 \pm 0,16$, ФНО- α – с $24,31 \pm 3,7$ до $13,21 \pm 3,2$ и гомоцистеина – с $15,69 \pm 1,2$ до $12,33 \pm 0,9$). Основная группа характеризовалась более благоприятным течением периоперационного периода: достоверно реже встречалась фибрилляция желудочков в ходе восстановления сердечной деятельности после ИК, значительно реже использовалась длительная инотропная поддержка. В основной группе значительно реже диагностировался периоперационный инфаркт миокарда, частота встречаемости ЖНР и ЖНР высоких градаций в раннем послеоперационном периоде. У пациентов основной группы в послеоперационном периоде сохранилась положительная динамика в изменении функционального состояния эндотелия по сравнению с группой контроля.

Использование ПНГ у пациентов с ИКМП, осложненной ХСН, при подготовке к операции КШ, при условии наличия достаточной массы жизнеспособного миокарда в бассейне реваскуляризируемых артерий, позволяет улучшить функциональное состояние эндотелия и процессы микроциркуляции, способствует снижению прогностически неблагоприятной желудочковой эктопической активности. Все это обеспечивает более благоприятное течение периоперационного периода и прогноз у этой категории пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коронарное шунтирование, ишемическая кардиомиопатия, прерывистая нормобарическая гипокситерапия.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к наиболее массовым заболеваниям современности, имеющим в большинстве стран тенденцию к росту, омоложению и распространению на различные категории населения [1, 2]. Особое положение в общей структуре ишемической болезни сердца занимают больные с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), являющейся закономерным исходом развития ИБС [3-6]. По результатам специальных эпидемиологических и многоцентровых исследований последних лет ишемическая этиология сердечной недостаточности (СН) была отмечена в среднем у 64% больных, а выживаемость у этой категории пациентов была существенно ниже, чем у пациентов с СН другой этиологии, что обусловлено более неблагоприятным течением основного патологического процесса [2, 5, 7-13].

Достижения последних лет в области изучения патогенеза и механизмов прогрессирования СН на фоне ИБС привели к формированию понятия «сердечно-сосудистого континуума», одним из ключевых звеньев которого является структурное ремоделирование сердца после перенесенного инфаркта миокарда, что запускает «порочный круг» патологических процессов в миокарде, включая растяжение, гипертрофию, «архитектурную» перестройку и апоптоз кардиомио-

цитов. Все это способствует дилатации камер сердца и возникновению систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [14-16]. Другим из существенных факторов развития ХСН на фоне ИБС является постоянное участие в этом процессе персистирующей или/и постоянной коронарной недостаточности, что приводит к формированию «оглушенного (stunned)», или «спящего (hibernating)» миокарда, с постепенным развитием гипоконтрактальности всего миокарда и прогрессированию дисфункции ЛЖ. Декомпенсация СН у больных ИБС обусловлена не только желудочковой дисфункцией, но и постоянным участием в этом процессе чрезмерной активации нейрогормональных систем и сосудистого ремоделирования, проявляющегося прогрессирующим увеличением сосудистого сопротивления, снижением эластичности стенок сосудов и нарушением функции эндотелия коронарных сосудов [17].

Наличие в патогенезе СН, развивающейся на фоне ИБС, окклюзирующего поражения коронарных артерий не позволяет без адекватной реваскуляризации сердечной мышцы добиться успеха в ее предупреждении и лечении [18]. Однако выбор тактики лечения пациентов с ишемической дисфункцией миокарда в сочетании с ХСН остается в последние годы постоянным предметом дискуссий. Остается неясным вопрос – позволяет ли хирургическая реваскуляризация миокарда повлиять на прогноз у этой категории пациентов на далеко зашедших стадиях ХСН [19-20]. Противоречивые взгляды на имеющуюся проблему обусловлены значимым количеством послеоперационных осложнений, ведущих к увеличению длительности лечения, снижению эффективности реабилитационных мероприятий и ухудшению отдаленных результатов хирургического лечения. Несмотря на достижения и накопленный опыт хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), послеоперационная летальность после коронарного шунтирования (КШ) у этой категории пациентов остается высокой и достигает, по мнению ряда авторов, 16,9% [19, 21]. Общеизвестным остается тот факт, что периоперационная летальность пациентов с ХСН обратно коррелирует с величиной фракции выброса ЛЖ [20].

Таким образом, актуальным становится поиск новых методов предоперационной подготовки этой категории пациентов с целью уменьшения количества периоперационных осложнений и улучшения отдаленных результатов хирургической реваскуляризации миокарда. Признание того факта, что ХСН на фоне ИБС имеет полигенный патогенез, обусловленный не только снижением сократительной способности сердечной мышцы, но и комплексом взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений, ведущих к снижению эффективности адаптационных механизмов, в настоящее время возрос интерес к использованию немедикаментозных методов повышения неспецифической резистентности организма к стрессогенному фактору, которым является оперативное вмешательство. В последние годы использование адаптации к гипоксическому фактору в нормобарических условиях с применением прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) является одним из наиболее перспективных методов повышения адаптационных возможностей организма [23-31]. Это основано на метаболической адаптации миокарда к транзиторной ишемии, полу-



чившей название феномена «ишемического прекондиционирования (ischemic preconditioning)» [32]. Сущность этого феномена заключается в повышении устойчивости к повреждающему действию длительного нарушения коронарного кровотока через некоторое время после эпизодов прерывистой кратковременной ишемии миокарда, что обеспечивает кардиопротективный эффект и обуславливает защиту миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений, токсических концентраций катехоламинов [33].

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование с использованием метода направленного отбора были включено 60 пациентов мужского пола с установленным диагнозом ИКМП. Диагноз ИКМП устанавливался на основе стандартизованных критериев диагностики: наличие указаний на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), параметров эхокардиографии (конечный диастолический размер ЛЖ > 55 мм, фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 35%, индекс локальной сократимости > 1,3, индекс относительной толщины стенки ЛЖ < 0,45), диагностированного стенозирующего поражения коронарных артерий и наличие симптомов сердечной недостаточности [3, 22, 34, 35].

Из исследования исключались пациенты, имеющие кардиомиопатию не ишемического генеза; гемодинамически значимые нарушения кровотока в экстракраниальном отделе; органическую патологию клапанного аппарата, требующую хирургической коррекции; патологию щитовидной железы, требующую медикаментозной коррекции; инсулинзависимый сахарный диабет; первичный или вторичный эритроцитоз; индивидуальную непереносимость недостатка кислорода.

С использованием метода копии пар [36] нами были сформированы две группы – основная группа, получавшая в предоперационном периоде курс ПНГ, и контрольная группа. Группы были репрезентативны по основному клинико-анамнестическим данным (табл. 1). Для объективизации функционального класса (ФК) СН использовалась классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации сердца NYHA, дополненная данными теста 6-минутной ходьбы [37]. Всем пациентам до операции был рассчитан операционный риск, согласно Европейской классификации риска операций на сердце – EuroScore [38].

Инструментальное и клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось дважды (до операции и на 14-й день после КШ) в контрольной группе и трижды (исходно, после курса ПНГ и на 14-й день после КШ) в основной группе.

Инструментальное обследование включало в себя проведение суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ-ЭКГ), выполнение коронароангиографии, трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-MIBI (ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI) и оценку функции эндотелия с проведением ультразвукового исследования плечевой артерии на фоне теста с реактивной гиперемией.

СМ-ЭКГ осуществлялось с использованием холтер-мониторов «Philips zymed holter» с оценкой частоты возникновения аритмий (в % от общего числа больных), общего количества нарушений ритма за

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности использования прерывистой нормобарической гипокситерапии в качестве метода предоперационной подготовки к операции КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных с ИКМП, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 1
Клинико-инструментальная характеристика пациентов обеих групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
	n=30	n=30
Возраст, лет	57,25 ± 2,11	56,88 ± 1,42
Недостаточность кровообращения (NYHA)		
ФК II	6	7
ФК III	23	21
ФК IV	1	2
6-минутный тест ходьбы, метры	273,8± 5,4	262,8±6,4
EuroScore, баллы	5,37±0,51	4,76±0,45
Артериальная гипертензия в анамнезе, чел.	27(90,0%)	26(86,6%)
ИМ в анамнезе, чел	30	30
в том числе, повторный	24 (80,0%)	26 (86,6%)
Мозговой натрий-уретический пептид (BNP), пг/мл	558,9±108,1	567,8±109,2
Конечный диастолический размер ЛЖ (КДР), мм	69,95±1,25	71,01±1,59
Конечный систолический индекс (КСИ), мл/м ²	96,9±0,21	94,98±0,13
ФВ левого желудочка по Симпсону, %	29,33±1,23	29,06±1,32
ФВ правого желудочка по Симпсону, %	51,6±3,65	52,1±7,3
Индекса сферичности ЛЖ в диастолу (ИСд), усл.ед.	0,66±0,12	0,68±0,09
Индекса относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ), усл.ед	0,31±0,15	0,32±0,12
Индекс локальной сократимости ЛЖ (ИЛС)	2,23±0,07	2,31±0,26

время мониторингового наблюдения, тяжесть аритмий, количество и длительность эпизодов депрессии сегмента ST. Проводили временной анализ вариабельности сердечного ритма (BCP). Оценивали следующие параметры: SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных RR-интервалов; SDANN, мс – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR; RMSSD, мс – квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных RR интервалов.

Селективная коронарная ангиография выполнялась на цифровом ангиографическом аппарате Innova 3100 (GE, США) по стандартной общепринятой методике [39].

Нарушения кардиогемодинамики оценивались по данным ЭхоКГ, проводившейся по стандартному протоколу с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [40, 41].

Для оценки состояния перфузии миокарда всем пациентам выполняли ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе «Nucline X-Ring/R» [42]. Выраженность нарушений перфузии миокарда ЛЖ визуализировалась в виде снижения накопления радиофармпрепарата (РФП) по отношению к интактному миокарду. Выделяли следующие степени нарушения перфузии миокарда: нормальная перфузия (уровень накопления РФП выше 75% от максимального накопления), «умеренное снижение перфузии» (от 51 до 75%), «выраженное снижение перфузии» (от 31 до 50%) и аперфузия или «резкое снижение

перфузии» (менее 30%), которая рассматривалась как рубцовые изменения [43]. Показанием к операции КШ служило наличие не менее 50% миокарда с накоплением РФП более 50 % [44, 45].

Ультразвуковое исследование плечевой артерии (ПА) с проведением пробы с реактивной гиперемией выполняли согласно стандартной методике [46]. Оценивались следующие параметры: D – исходный диаметр ПА, D_s – диаметр ПА после пробы с реактивной гиперемией, RI (индекс Пурсело) – индекс периферического сосудистого сопротивления, PI (индекс Гослинга) – индекс пульсации, характеризующий упругоэластические свойства сосудистой стенки. Рассчитывалась эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД, %), как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое [46].

Лабораторное обследование пациентов включало определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), а также провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей – α (ФНО- α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке больных с использованием диагностических наборов DRG (International Inc, USA) методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией на микропланшетном иммуноферментном анализаторе Sunrise Reader (Tecan, Австрия) и Access 2 (Beckman Coulter, США) соответственно. Для объективизации тяжести СН, оценки прогноза и мониторинга эффективности проводимой терапии всем пациентам измеряли уровень мозгового натрий-уретического пептида (BNP, пг/мл) в цельной крови [47, 48], содержащей ЭДТА, на иммунофлуоресцентном анализаторе Triage-Meter (Biosite Diagn., США). Уровень гомоцистеина, являющегося критерием неблагоприятного клинического течения ИБС и независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф [29], исследовали с использованием анализатора Architect 2000 SR (Abbott, США).

Для анализа эффективности проводимого курса ПНГ в венозной крови пациентов основной группы определяли параметры газового состава, косвенно отражающие тканевую оксигенацию и степень ее адекватности по отношению к метаболическим запросам организма. Нами оценивались следующие показатели: парциальное давление (напряжение) кислорода (pO₂, мм рт.ст.) и концентрация общего O₂, связанного с гемоглобином и физически растворенного в плазме крови (ctO₂), отражающие поступление, содержание и транспорт кислорода в крови; напряжение кислорода крови при 50% десатурации крови (p50) – показатель, характеризующий отдачу кислорода тканям; насыщение крови кислородом (sO₂) – показатель, косвенно отражающий сердечный выброс, доставку кислорода к тканям и его утилизацию; а также концентрацию лактата (сLac) в крови, которая служит маркером дисбаланса между потреблением кислорода тканями и его потребностями и характеризует адекватность тканевого метаболизма [49]. Данные параметры оценивались с помощью анализатора газов крови и электролитов Radiometer ABL800FLEX (Дания).

Всем больным в условиях экстракорпорального кровообращения и с использованием комплексного метода защиты миокарда на основе крови была выполнена операция КШ с применением артериальных и венозных графтов. В 57,4% случаев в основной группе и в 58,3% в контрольной одновременно с КШ была выполнена пластика митрального

Таблица 2
Характеристика оперативного вмешательства

Параметры	Контрольная группа	Основная группа
	n=30	n=30
Степень реваскуляризации [51, 52] %	81,0±9,2	83,0±8,6
Общее количество шунтов	2,92±0,22	3,01±0,35
Венозные графты, количество	1,3±0,28	1,5±0,17
Аутоартериальные графты, количество	1,16±0,06	1,37±0,08
Время ИК, мин	114,69±8,7	108,18±14,73
Время пережатия аорты, мин	74,7±5,46	87,64±7,46

клапана (МК) на опорном кольце для коррекции относительной недостаточности МК. Показанием для хирургической реваскуляризации миокарда явились общепринятые показания к КШ у больных ИБС [18] при наличии хорошо развитого дистального русла и отсутствии выраженной правожелудочковой недостаточности (ФВ правого желудочка < 35%) [50].

Как видно из представленных в таблице 2 данных, статистически значимых различий между группами по характеристикам оперативного вмешательства и показателям интраоперационного периода выявлено не было.

Оценка интраоперационного периода проводилась на основании анализа протоколов течения операции и трансфузионных карт, изучался характер восстановления сердечной деятельности после ИК. В послеоперационном периоде анализировались количество и характер периоперационных осложнений.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных пакетов программ Statistica (версия 6.1), Microsoft Office Excel 2003, Statplus, Biostat. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического для нормального распределения. Проверку на нормальность распределения изучаемых показателей в двух группах проводили по методике Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между признаками при нормальном распределении оценивали по t-критерию Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Характеристику качественных признаков проводили путем оценки доли лиц с этим признаком в группе с использованием критерия соответствия χ^2 . Взаимоотношения исследуемых показателей внутри группы и между группами изучались методом корреляционного анализа Pearsona. Различия считали достоверными при уровне вероятности 95% ($p < 0,05$).

Методика проведения ПНГ

Пациентам основной группы на этапе подготовки к оперативному вмешательству с целью повышения неспецифической резистентности организма проводился курс прерывистой нормобарической гипокситерапии с использованием газоразделительной мембранной установки для гипокситерапии «Био-Нова-204G1» (Россия). Проведение ПНГ осу-

ществляли на основании методических рекомендаций МЗ СССР и МЗ РФ, результатов современных исследователей [24, 30, 31, 53] и разработки модифицированного протокола ступенчатой адаптации к периодической гипоксии для пациентов с ХСН. При помощи аппарата подавалась газовая смесь, содержащая $10 \pm 1\%$ кислорода и $90 \pm 1\%$ газообразного азота при нормальном атмосферном давлении. Сеансы ПНГ проводились в циклично-фракционном режиме с использованием масочного вида дыхания. Общее время гипоксического воздействия за 1 сеанс составляло от 15 до 25 минут с общей продолжительностью сеанса 55 минут. Курс лечения состоял из 10 ежедневных сеансов с использованием ступенчатой схемы адаптации к периодической гипоксии. Для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии и изучения гемодинамического ответа всем пациентам перед началом курса ПНГ проводился острый гипоксический тест (в течении 10 минут обследуемый дышал «стандартной» газовой гипоксической смесью, содержащей 10% кислорода). На протяжении всего курса ПНГ проводилась ежеминутная регистрация насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2), мониторинг показателей гемодинамики (артериального давления, частоты сердечных сокращений), параметров вентиляции (частоты дыхания) и оценивались данные электрокардиограммы, регистрируемые с использованием прикроватного монитора Hewlett Packard M3046A. До начала курса ПНГ и непосредственно после его окончания для оценки индивидуальных компенсаторно-приспособительных возможностей организма проводили пробу Штанге (максимальное время задержки дыхания на вдохе), характеризующую устойчивость организма к смешанной гиперкапнии и гипоксии [53].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка исходного состояния пациентов с ИКМП

Исходно все исследуемые пациенты обеих групп имели тяжелое клиническое состояние, обусловленное высоким функциональным классом СН (табл. 1). Уровень BNP, как маркер тяжести ХСН, составил $558,9 \pm 108,1$ пг/мл в основной группе и $567,8 \pm 109,2$ в группе контроля. О тяжести ХСН, а также о выраженности дисфункции нейрогуморальной и эндотелиновой систем у исследуемых больных косвенно свидетельствовал высокий уровень ЭТ-1, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α), гомоцистеина (табл. 7), что ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом у этой категории пациентов [54-57].

Описанные выше изменения у пациентов обеих групп были зарегистрированы на фоне выраженных морфофункциональных изменений ЛЖ. В обеих группах отмечалось значительное увеличение объемов ЛЖ (КДО ЛЖ и КСИ ЛЖ составил $271,8 \pm 19,8$ мл и $96,9 \pm 0,21$ мл/м² в основной группе и соответственно $269,14 \pm 14,9$ мл и $94,98 \pm 0,13$ мл/м² – в контрольной) на фоне снижения его сократительной способности при сохранении размеров и функции ПЖ (КДО и ФВ ПЖ составила соответственно $55,25 \pm 6,24$ и $51,6 \pm 3,65$ – в основной группе и $54,7 \pm 8,5$ и $52,1 \pm 7,3\%$ – в группе контроля). Обе группы характеризовались нарушением геометрии ЛЖ – процесс дилатации ЛЖ преобладал над процессом гипертрофии миокарда, что отразилось на характере изменения индекса сферичности и ИОТ стенки ЛЖ (табл. 1). Индекс локальной



Рисунок 1
Исходное состояние перфузии миокарда по данным ОФЭКТ с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у пациентов основной и контрольной группы

сократимости миокарда ЛЖ составил $2,23 \pm 0,07$ в основной группе и $2,31 \pm 0,26$ – в контрольной.

По результатам ОФЭКТ с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ количество сегментов миокарда ЛЖ с гипоперфузией составило в среднем $4,7 \pm 1,9$ в основной группе и $5,5 \pm 1,9$ – в контрольной. В 35,6% сегментов ЛЖ основной и в 37,6% контрольной группы отмечалось умеренное снижение перфузии, в 16,5 и 14,5% соответственно – выраженное снижение перфузии, а в 4,4 и 5,3% соответственно – резкое нарушение перфузии (рис. 1).

Тяжесть проявлений ХСН у пациентов обеих групп характеризовалась частым возникновением прогностически неблагоприятной желудочковой эктопической активности, что косвенно отражало электрическую нестабильность миокарда и высокий риск внезапной сердечной смерти у пациентов с ИКМП [58,59].

Желудочковая эктопическая активность в обеих группах регистрировалась на фоне синусовой тахикардии. Средняя ЧСС в основной группе составила $93,23 \pm 2,49$ ударов в минуту и $92,7 \pm 1,89$ ударов в группе контроля. Синусовая тахикардия в группе больных ИКМП по существу являлась ответом автоматических клеток синусового узла на ишемию миокарда и снижение сократительной функции сердца, а так же преобладание тонуса симпатической нервной системы (СНС), что нашло свое отражение в исходно низких значениях показателей SDNN, SDANN и RMSSD в обеих группах (табл. 3). Анализ данных суточного мониторирования параметров ЭКГ не выявил статистически значимых различий между группами на дооперационном этапе: у пациентов обеих групп зарегистрированы желудочковые нарушения ритма (ЖНР) в 100% случаев. Среднее число желудочковых экстрасистол в час в группе контроля составило $51,3 \pm 0,87$, в основной – $45,7 \pm 1,9$, практически у половины па-

циентов зарегистрированы желудочковые аритмии высоких градаций (табл. 3). Все ЖНР в большинстве случаев были асимптомны и не сопровождались нарушением гемодинамики. Наибольшее число ЖНР были зарегистрированы на фоне ишемии миокарда: среднее количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки в основной и контрольной группе составило $4,48 \pm 0,24$ и $5,12 \pm 0,18$ минут. Встречаемость постоянной и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) у 29,9% пациентов основной группы и у 33,3% контрольной группы, вероятно, обусловлено растяжением ЛП на фоне дилатации полости ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа Пирсона была установлена обратная средней силы и сильная статистически значимая корреляционная связь между показателями ВСП и количеством ЖЭ $> 30/\text{час}$

Таблица 3
Результаты СМ-ЭКГ у пациентов обеих групп до и после операции КШ

Нарушения ритма	Основная группа n = 30			Контрольная группа n = 30	
	Исходно	После курса ПНГ	После операции	Исходно	После операции
Средняя ЧСС, уд/мин	$93,23 \pm 2,49$	$74,5 \pm 2,3^\circ$	$78,3 \pm 2,7$	$92,7 \pm 1,89$	$94,2 \pm 1,88^*$
Мерцание /трепетание предсердий, количество					
Пароксизмальная форма	4 (13,3%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)	6(20,0%)	10(33,3%)
Постоянная форма	5 (16,6%)	5 (16,6%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)
Виды желудочковых нарушений ритма, количество $M \pm m$					
Среднее количество ЖЭ в час	$45,7 \pm 1,9$	$32,3 \pm 2,07^\circ$	$21,2 \pm 2,7$	$51,3 \pm 0,87$	$38,0 \pm 1,34^*$
Полиморфные парные ЖЭ в час	$4,3 \pm 1,08$	$2,9 \pm 0,9$	$1,17 \pm 0,11$	$5,79 \pm 0,83$	$2,78 \pm 0,33^*$
Неустойчивая ЖТ за сутки	$0,11 \pm 0,05$	–	$0,09 \pm 0,07$	$1,14 \pm 0,05$	$0,72 \pm 0,07^*$
Частота желудочковых нарушений ритма, количество					
Частая ЖЭ $> 30/\text{час}$	17 (56,6%)	8(26,6%)	8(26,6%)	20 (66,6%)	13 (40,0%)
Полиморфные парные ЖЭ за сутки	7 (23,3%)	4(13,3%)	3 (10,0%)	16 (53,3%)	11 (36,6%)*
Параметры временного анализа ВСП					
SDNN, мс	$71,2 \pm 4,30$	$112 \pm 3,42^\circ$	$109 \pm 5,15$	$68,23 \pm 4,9$	$63,2 \pm 4,30^*$
SDANN, мс	$86,0 \pm 7,08$	$98,2 \pm 13,7$	$80,5 \pm 10,2$	$85,7 \pm 13,7$	$83,5 \pm 5,06$
RMSSD, мс	$38,6 \pm 4,5$	$58,2 \pm 6,10^\circ$	$40,8 \pm 9,6$	$35,2 \pm 3,30$	$38,6 \pm 4,50$

Примечания:

* – достоверность различий при $p < 0,05$ между двумя группами,

° – достоверность различий при $p < 0,05$ внутри группы

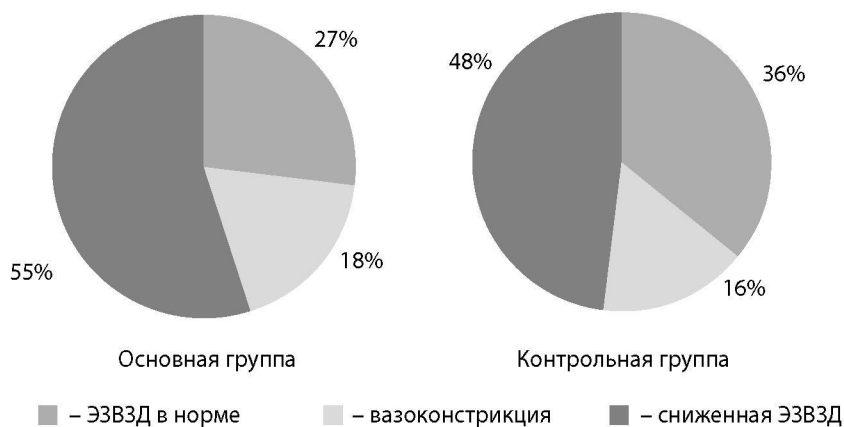


Рисунок 2
Вазодилатирующая функция эндотелия исходно у пациентов обеих групп

(SDNN – $r = -0,68$, $p < 0,05$; $R = -0,89$; $p < 0,05$; SDANN – $r = -0,75$, $p < 0,05$; $R = 0,72$; $p < 0,05$; RMSSD – $r = -0,85$; $R = 0,84$; $p < 0,05$), что косвенно свидетельствовало о значимом влиянии вегетативного дисбаланса на частоту возникновения ЖНР.

При оценке функции эндотелия на основании анализа ЭЗВЗД на фоне проведения пробы с реактивной гиперемией было установлено, что в основной группе у 27% пациентов сохранялась нормальная вазодилатирующая функция эндотелия, а в контрольной группе этот уровень составил 36%. У 55 и 48% больных обеих групп соответственно наблюдалась недостаточная вазодилатация. Постокклюзионная вазоконстрикция ПА в основной группе встречалась у 18% пациентов, а в контрольной – у 16% (рис. 2). Все выше изложенное свидетельствовало о значительном преобладании в исследуемых группах количества пациентов с нарушением ЭЗВЗД.

Оценка влияния курса ПНГ

Эффективность ПНГ оценивалась при изучении динамики параметров кардиореспираторной системы, газового состава крови (табл. 4).

Изменение газового состава крови проявлялось в увеличении парциального напряжения кислорода в венозной крови (рост pO_2 с 27,5 исходно до 38,7 мм рт.ст после курса ПНГ, $p < 0,05$) и росте насыщения артериальной крови кислородом на фоне проведения ПНГ (SpO_2 возросло с 90,3 до 97,5%, $p < 0,05$). Данные изменения свидетельствовали об активизации адаптационно-компенсаторных механизмов на фоне гипоксического воздействия. Достоверный рост после курса ПНГ показателей SO_2 на 21,8% (с $55,4 \pm 3,1$ до $67,5 \pm 2,3$, $p < 0,05$), StO_2 на 48,4% (с $9,3 \pm 0,36$ до $13,8 \pm 0,19$, $p < 0,05$) и $p < 50$ на 16,5% (с $23,7 \pm 0,48$ до $27,6 \pm 0,36$, $p < 0,05$) отражал улучшение транспорта кислорода кровью, его доставку, отдачу и утилизацию тканями. Это находило свое подтверждение в снижении

Таблица 4

Параметры кардиореспираторной системы и газового состава крови пациентов основной группы исходно и после курса ПНГ

Параметр	Исходно	После курса ПНГ
Проба Штанге, сек	43,6±3,8	59,5±4,9*
pO ₂ , мм.рт.ст.	27,5±2,8	38,7±3,12*
SO ₂ , мм.рт.ст.	55,4±3,1	67,5±2,3*
CtO ₂ , Vol %	9,3 ±0,36	13,8±0,19*
p50, мм.рт.ст.	23,7±0,48	27,6±0,36*
SpO ₂ , %	90,3±0,27	97,5±0,41*
cLac, моль/л	2,11±1,7	0,91±0,6*

Примечание: * – p<0,05

уровня лактата на 56,9% (с 2,11±1,7 до 0,91±0,6, p<0,05). Достоверное увеличение времени выполнения пробы Штанге под влиянием ПНГ свидетельствовало о совершенствовании регуляции альвеолярной аэрации и капиллярного легочного кровотока под воздействием адаптации к гипоксическому фактору [60].

Активацию микроциркуляторных процессов на фоне ПНГ косвенно подтверждали данные, полученные при выполнении ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI (рис. 3). После курса прерывистой гипокситерапии у пациентов основной группы отмечалось уменьшение площади миокарда с умеренной и выраженной гипоперфузией и увеличение площади с нормоперфузией. Количество сегментов миокарда ЛЖ с умеренным и выраженным дефектом перфузии уменьшилось с 4,7±1,9 до 3,5±0,8 (p<0,05).

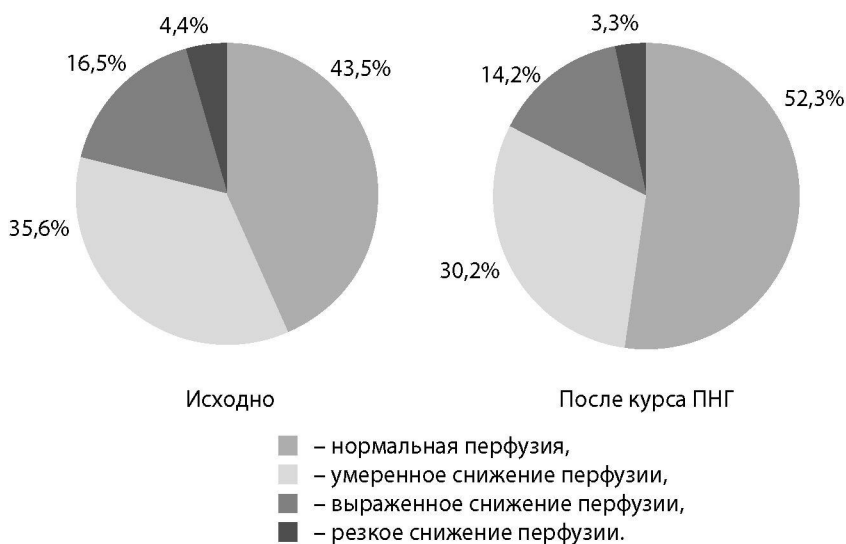


Рисунок 3

Динамика состояния перфузии миокарда по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI у пациентов основной группы исходно и после курса ПНГ

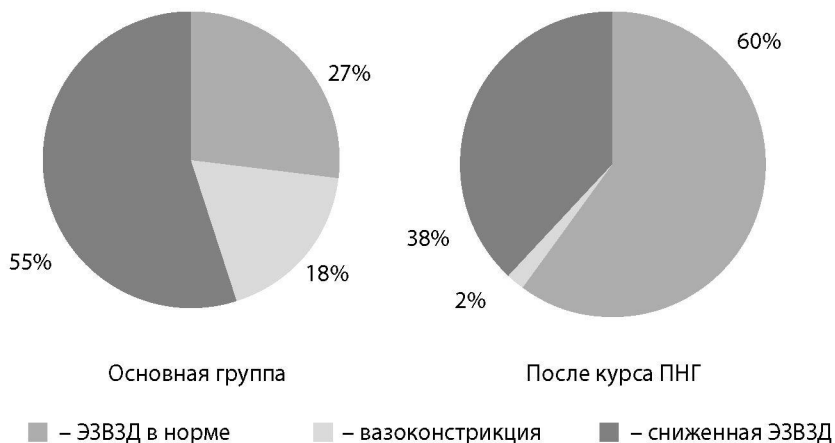


Рисунок 4
Вазодилатирующая функция эндотелия до операции исходно и после курса ПНГ у пациентов основной группы

Особый интерес представляли результаты СМ-ЭКГ после проведения курса ПНГ. Отмечалось достоверное снижение средней ЧСС, что было обусловлено снижением активности симпатической нервной системы и усилением влияния парасимпатической нервной системы на синусовый узел и барорефлекторные механизмы регуляции ЧСС. Это находило свое отражение в достоверном увеличении показателя RMSSD (с $38,6 \pm 4,5$ мс до $58,22 \pm 6,1$ мс, $p < 0,05$). Наметилась тенденция в уменьшении общего числа ЖНР, среднего количества и суммарной длительности эпизодов депрессии сегмента ST за сутки (табл. 3), что вероятнее всего было обусловлено улучшением микроциркуляторных процессов в миокарде ЛЖ и сдвигом вегетативного баланса в сторону влияния парасимпатической нервной системы.

После использования курса ПНГ в основной группе нами была отмечена положительная динамика в изменении функционального состояния эндотелия, что находило свое отражение в увеличении количества пациентов, имеющих нормальную ЭЗВЗД с 27 до 60% (рис. 4) и в статистически значимом снижении уровня гомоцистеина, эндотелина-1 и ФНО- α (табл. 7).

При оценке количественных параметров системного кровотока в плечевой артерии после курса ПНГ (табл. 5) нами был отмечен достоверный прирост диаметра плечевой артерии в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией с $4,51 \pm 0,12$ до $4,88 \pm 0,12$ на дооперационном этапе и с $4,41 \pm 0,11$ до $4,75 \pm 0,12$ в послеоперационном периоде. Регистрировалось увеличение индекса пульсации Гослинга на 26,36% (с $3,87 \pm 0,31$ до $4,89 \pm 0,41$, $p < 0,05$).

Наметившиеся сдвиги отражали улучшение под влиянием ПНГ упругоэластических свойств сосудистой стенки и косвенно свидетельствовали об улучшении тканевой перфузии. При проведении корреля-

Таблица 5

Характеристика показателей системного кровотока у пациентов основной и контрольной группы до и после операции КШ

Показатели	Основная группа n=30			Контрольная группа n=30	
	Исходно	После курса ПНГ	После опера- ции	Исходно	После опера- ции
D, мм	4,20±0,09	4,51±0,12°	4,41±0,11	4,21±0,11	4,02±0,13*
Ds, мм	4,39±0,1	4,88±0,12°	4,75±0,12°	4,44±0,12	4,04±0,16 °*
PI	3,87±0,31	4,89±0,39°	4,36±0,46	3,4±0,52	3,35±0,23*
RI	0,91±0,01	0,92±0,01	0,92±0,01	0,84±0,04	0,92±0,01

Примечания:

* – достоверность различий между группами при $p < 0,05$,

° – достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$

ционного анализа были выявлены взаимные положительные корреляции между параметрами насыщения крови кислородом и приростом диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия ($r=0,658$, $p<0,05$).

Сравнение течения интраоперационного и раннего послеоперационного периода в основной и контрольной группе после КШ

Анализ интра- и послеоперационного периода в обеих группах выявил, что в группе пациентов, прошедших курс ПНГ, реже встречалась фибрилляция желудочков в ходе восстановления сердечной деятельности после ИК. Количество случаев возникновения синдрома «низкого» сердечного выброса, требующего подключения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и использования длительной инотропной поддержки симпатомиметиками интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде, в данной группе было также меньше, чем в контрольной группе. Нами было отмечено более благоприятное течение раннего послеоперационного периода в основной группе – значительно реже диагностировалось возникновение периоперационного инфаркта миокарда и проявлений посткардиотомного синдрома (табл. 6).

Характер изменения функции эндотелия и встречаемости нарушений ритма в послеоперационном периоде имел ряд особенностей в обеих исследуемых группах.

Оперативное вмешательство негативно сказалось на изменении вазодилатирующей функции эндотелия среди пациентов контрольной группы: процент пациентов с вазоконстрикторными реакциями увеличился более чем в 3 раза (с 16 до 72%, $p<0,05$). Это произошло за счет уменьшения количества пациентов с нормальной функцией эндотелия (с 36 до 7%, $p<0,05$), а также пациентов с недостаточной вазодилатацией (с 48 до 21%, $p<0,05$). Напротив, у пациентов основной группы сохранялся достигнутый в предоперационном периоде после курса ПНГ положительный эффект по динамике изменения ЭЗВЗД – нормальная ЭЗВЗД встречалась у 60% пациентов, сниженная ЭЗВЗД – 20%, вазоконстрикция – 20% (рис. 4 и 5).

Таблица 6

Характеристика восстановительного этапа операции КШ и послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе

Параметры	Контрольная группа	Основная группа
	n=30	n=30
Летальность	1 (3,3%)	–
Использование длительной инотропной поддержки, количество пациентов	24 (80%)	19 (63,3%)
Синдром «низкого» сердечного выброса с подключением ВАБК	4 (13,3%)	2 (6,7%)
Фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия во время восстановления сердечной деятельности	11 (36,6%)	7 (23,3%)
Общая кровопотеря по дренажам, мл/кг	11,3 ± 2,7	8,5 ± 3,1
Периоперационный инфаркт миокарда	5 (16,6%)	2 (6,6%)
Посткардиотомный синдром (ПКТС)	27 (90,0%)	23 (76,6%)

Послеоперационный период характеризовался значимыми изменениями со стороны биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, которые значимо были выражены в группе контроля. Так, уровни ЭТ-1, ИЛ-6, ФНО-α и гомоцистеина в группе контроля статистически значимо превышали таковые в основной группе (табл. 7), что позволяло предположить более благоприятный прогноз у пациентов, прошедших в предоперационном периоде курс ПНГ.

Ранний послеоперационный период в обеих исследуемых группах характеризовался частой встречаемостью пароксизмальной формы

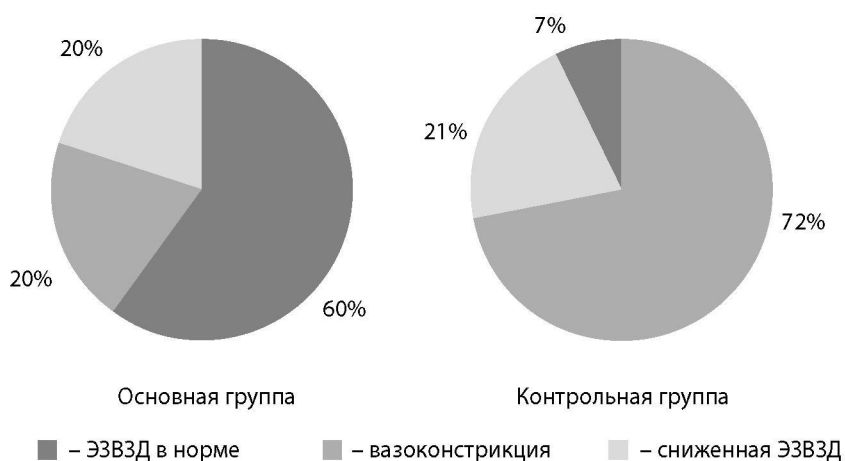


Рисунок 5

Вазодилатирующая функция эндотелия в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп

Таблица 7

Динамика биохимических показателей крови после КШ у пациентов контрольной и основной группы

Показатели	Основная группа n =30			Контрольная группа n =30	
	Исходно	После курса ПНГ	После операции	Исходно	После операции
Эндотелин-1, пг/мл	2,74 ± 0,18	1,98 ± 0,16 ^о	1,87 ± 0,17	2,67 ± 0,22	2,71 ± 0,3*
ФНО-α, нг/мл	24,31 ± 3,7	13,20 ± 3,2 ^о	13,13 ± 1,3	22,26 ± 7,6	18,98 ± 1,9*
ИЛ-6, нг/мл	6,59 ± 0,7	5,15 ± 1,3	9,59 ± 1,96	5,96 ± 3,2	13,78 ± 3,4
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,69 ± 1,2	12,33 ± 0,9 ^о	12,33 ± 1,1	15,9 ± 1,22	16,4 ± 1,05*

Примечания:

* – достоверность различий между группами при $p < 0,05$,

^о – достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$

фибрилляции предсердий (20,0% в основной группе и 33,3% в контрольной), что обусловлено травматическим ремоделированием предсердий [14, 61, 62]. Наибольшая частота развития данного нарушения ритма в группе контроля может быть связана с более длительным периодом ИК (табл. 2) и более частым использованием кардиотонической поддержки в группе контроля, что подтверждает выявленная прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь между временем ИК и частотой возникновения ФП ($r = 0,68$, $p < 0,05$). Наряду с этим наблюдалось достоверное уменьшение частоты встречаемости ЖНР и количества желудочковых аритмий высоких градаций как в основной группе, так и в группе контроля. Возможными механизмами уменьшения эктопической активности миокарда у больных ИКМП после операции КШ являются увеличение коронарного кровотока и процессы ремоделирования ЛЖ. При проведении корреляционного анализа была установлена прямая средней силы статистически значимая связь между величинами КСИ и частотой возникновения ЖЭ в контрольной и основной группах ($r = 0,48$, $p < 0,05$; $r = 0,35$, $p < 0,05$ соответственно).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Прерывистая нормобарическая гипокситерапия оказывала существенное воздействие на ключевые звенья сердечно-сосудистого континуума – эндотелиальную дисфункцию и нейрогуморальную гиперактивацию. Курс ПНГ сопровождался достоверным улучшением функционального состояния эндотелия, при этом повышалась способность сосудов к дилатации. Адаптационная гипокситерапия в основной группе пациентов приводила к снижению влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы и увеличению роли парасимпатических воздействий на регуляцию сердечного ритма. Это в свою очередь сопровождалось снижением средней ЧСС, уменьшением частоты возникновения реперфузионных аритмий интраоперационно и встречаемости ЖНР в раннем послеоперационном периоде. По всей видимости, ограничение адренергического воздействия на миокард, а так же

Использование курса ПНГ в предоперационном периоде способствовало, на наш взгляд, повышению переносимости длительной интраоперационной ишемии.

метаболическая адаптация миокарда, формирующиеся у пациентов в ходе курса ПНГ, лежат в основе уменьшения числа ишемических и реперфузионных повреждений сердца в основной группе по сравнению с группой контроля.

Значимым эффектом адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии явилось существенное влияние на кислородотранспортную функцию крови. На фоне ПНГ увеличилась кислородная емкость крови и повысилась эффективность доставки кислорода на периферию в результате адаптационных сдвигов в системе микроциркуляции.

Таким образом, более благоприятное течение интра- и послеоперационного периода у пациентов основной группы, прошедших курс ПНГ в предоперационном периоде, мы связываем с повышением устойчивости миокарда к ишемическим и реперфузионным повреждениям на фоне улучшения перфузии миокарда, активизации стресс-лимитирующих систем и стабилизации процессов нейровегетативной регуляции, что обеспечивает более адекватные адаптационные реакции органов и систем организма пациентов на стрессорное воздействие, обусловленное оперативным вмешательством в условиях искусственного кровообращения.

■ ВЫВОДЫ

Адаптация к прерывистой нормобарической гипоксии у пациентов с ИКМП, осложненной ХСН, сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия и эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления и улучшению упругоэластичных свойств сосудистой стенки.

Применение ПНГ в предоперационном периоде у больных ИКМП приводит к улучшению кислородотранспортной функции крови за счет увеличения кислородной емкости и улучшения транспорта и метаболизма кислорода в тканях, и тем самым, обеспечивая улучшение перфузии миокарда.

Курс адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии способствует оптимизации функциональных показателей кардиореспираторной системы и экономичному использованию организмом кислорода, повышает толерантность к гипоксии, что находит свое отражение в нормализации показателей центральной гемодинамики на фоне курса ПНГ.

Использование ПНГ у пациентов с ИКМП приводит к снижению прогностически неблагоприятной желудочковой эктопической активности за счет ограничения адренергического воздействия на миокард.

Прерывистая нормобарическая гипокситерапия является значимым фактором, позволяющим оказывать благоприятное влияние на течение периоперационного периода, что повышает эффективность кардиохирургического лечения.



Resume

Rachok L.V., Dubovik T.A., Bulgak A.G., Ostrovsky Y.P., Kolyadko M.G., Belskaya M.I., Zhujko E.N., Russkikh I.I., Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk

The effects of using normobaric intermittent hypoxia training as a method of preoperative preparation for coronary bypass surgery of the ischemic cardiomyopathy patients

The purpose of the recent research was to study the efficiency of using a course of normobaric intermittent hypoxia training (NIHT) before coronary artery bypass grafting operation (CABG) in the patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP) and chronic heart failure (CHF).

Cohort of 60 patients with ICMP (n=30 in the main and control groups) were included into the research. All patients had depressed left ventricle systolic function (LVEF) less than 35% and ischemic heart failure class II-IV NYHA. The patients of the main group underwent a NIHT course before CABG using the Bio-Nova-204 one-patient hypoxotherapy unit. The indications for CABG were the presence of myocardium more than 50% with accumulation radiopharmaceutical over 50% during SPECT with ^{99m}Tc -MIBI in the rest against the presence of a well developed distal channel and the absence of right heart failure. We used coronary angiography, myocardial scintigraphy, echocardiography, daily monitoring of the electrocardiogram, high-resolution ultrasonography of the brachial artery (BA) with reactive hyperemia test (RHT). We studied the markers of the endothelial function (EF) which reflect the severity of CHF – the concentration of endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), homocysteine. The initial CHF severity of the patients in both groups was determined by depressed LV contractile function (LVEF in the main and control groups was $29,33 \pm 1,23\%$ и $29,06 \pm 1,32\%$ accordingly) against LV dilatation and the prevalence of sympathetic activity nervous system. All patients in the both groups were characterized by significant changes of the endothelium functional state. We marked the prevalence of the vasoconstrictor responses and the reduction of endothelium-dependent vasodilatation in the both groups. After a course of NIHT before CABG a shift in autonomic balance towards the prevalence of parasympathetic NS was marked (RMSSD increased from $38,6 \pm 4,5$ ms to $58,22 \pm 6,1$, $p < 0,05$) as well as a significant reduction in the total number of ventricular arrhythmias (VA) against the microcirculatory processes improvement in the myocardium. We noted the decrease in the area of myocardium with slight and moderate hypoperfusion from 35,6% to 30,2% and from 16,5% to 14,2% accordingly. After a course of NIHT we revealed a significant changes in the functional state of endothelium. We noted the increase in BA diameter during RHT from $4,51 \pm 0,12$ to $4,88 \pm 0,12$, Gosling's pulsatility index increased by 26,36% (from $3,87 \pm 0,31$ to $4,89 \pm 0,41$, $p < 0,05$). The concentration of endothelin-1 after NIHT decreased from $2,74 \pm 0,18$ to $1,98 \pm 0,16$, TNF- α from $24,3 \pm 3,7$ to $13,21 \pm 3,12$, homocysteine – from $15,69 \pm 1,2$ to $12,33 \pm 0,9$). The main group were characterized with a more favorable recovery during the intra- and early postoperative period after CABG. We revealed significantly less frequent of ventricular fibrillation during cardiac resuscitation after artificial circulation, reduction of the number of high dose inotropic support in this group. The main group patients were characterized with significantly less frequent of the perioperative myocardial infarction, the number of VA and high grade VA. The achieved positive dynamic in the endothelium-dependent vasodilatation with the main group patients continued in the postoperative period. It was confirmed by significant EF markers changes.

The use of NIHT in the preoperative period before CABG for the patients with ICMP and CHF, who have sufficient mass of a viable myocardium in the system of revascularization arteries, helps to improve the endothelium functional state and microcirculatory processes in the myocardium, reduces the prognostically unfavorable life-threatening VA, thus allowed to assume a more adequate protection from perioperative myocardial ischemia and reperfusion injury during CABG and provides a more favorable recovery during the perioperative period.

Key words: chronic heart failure, coronary artery bypass grafting operation, ischemic cardiomyopathy, normobaric intermittent hypoxia training.

Список литературы находится в редакции.