

ИШЕМИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

В. В. Лихванцев, В. В. Мороз, О. А. Гребенчиков, Ю. И. Гороховатский¹,
Ю. В. Заржецкий, С. С. Тимошин², Д. И. Левилов³, В. Л. Шайбакова³

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

¹ Российский национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва

² Медицинский центр Мэра и Правительства, Москва, Клиническая больница №2,

³ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва

Ischemic and Pharmacological Preconditioning

V. V. Likhvantsev, V. V. Moroz, O. A. Grebenchikov, Yu. I. Gorokhovatsky¹,
Yu. V. Zarzhetsky, S. S. Timoshin², D. I. Levikov³, V. L. Shaibakova³

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

¹ N. I. Pirogov Russian National Medical and Surgical Center, Moscow

³ Clinical Hospital Two, Moscow Mayor and Government Medical Center

⁴ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

Данная работа — вторая часть обзорной статьи, посвященной экспериментальным и клиническим исследованиям в области ишемического и фармакологического preconditioning. В ней рассматриваются возможности практического применения в анестезиологии-реаниматологии имеющихся знаний о механизмах preconditioning, взаимодействии препаратов различных групп в реализации защитных эффектов ингаляционных анестетиков. Приводятся данные об эффективности обсуждаемых процессов в различных органах и тканях. Отдельно обсуждается возможность применения опиоидов и других биологически активных веществ, для которых потенциально вероятно наличие протекторного эффекта от гипоксии. Затрагиваются вопросы дистантного preconditioning и postconditioning. Анализируются имеющиеся данные о влиянии выбора метода анестезии на течение ближайшего и отдаленного послеоперационного периода и летальность; обсуждается проблема «старого» сердца. Делается заключение об актуальности и высокой научно-практической значимости исследований, посвященных вопросам pre- и postconditioning. *Ключевые слова:* ишемическое preconditioning, фармакологическое preconditioning, анестетическое preconditioning, postconditioning.

This paper is the second part of an overview dealing with experimental and clinical studies in ischemic and pharmacological preconditioning. It considers the possibilities of practically using the available knowledge on the mechanisms of preconditioning, the interaction of agents from different groups in exhibiting the protective effects of inhaled anesthetics in anesthesiology and resuscitation. Data are given on the efficacy of the discussed processes in different organs and tissues. The possibility of using opioids and other biologically active substances that are likely to have a protective effect against hypoxia is discussed separately. The problems of remote preconditioning and postconditioning are touched upon. The available data on the impact of choosing an anesthetic mode on the course of immediate and long-term postoperative periods and mortality rates are analyzed; the problem of the old heart is discussed. It is concluded that studies dealing with the problems of pre- and postconditioning are urgent and of great scientific and practical value. *Key words:* ischemic preconditioning, pharmacological preconditioning, anesthetic preconditioning, postconditioning.

Защита тканей от гипоксии — отнюдь не дидактическая проблема. Особенно актуальна она для анестезиологии-реаниматологии, ведь большинство критических ситуаций так или иначе связаны или обусловлены гипоксией [1]. Так, наиболее грозные заболевания сердечно-сосудистой системы — инсульт и инфаркт — суть локальный некроз ткани мозга и миокарда, вызванные циркуляторной гипоксией. Ишемия миокарда при некардиальных операциях наблюдается более чем у 74% пациентов с ИБС [2], другое дело, что не всякий эпизод ишемии заканчивается инфарктом миокарда. Ишемия миокарда — основная причина забо-

леваемости и летальности после хирургических операций. Более чем половина из 40000 смертей после оперативных вмешательств в США обусловлена кардиальными причинами [3].

Стоит ли удивляться после этого, что эффекты preconditioning изучались прежде всего на миокарде?

Предупреждение ишемии миокарда традиционно фокусировалось на поддержании баланса между доставкой и потреблением кислорода. С этой целью использовали и используются антагонисты бета-адренорецепторов, альфа 2-агонисты и блокаторы кальциевых каналов. Данные, полученные в последние годы, позволяют утверждать, что кардиопротекторным действием обладают и ингаляционные анестетики (ИА), причем механизм этой защиты весьма незначительно зависит от их влияния на баланс кислорода в миокарде [4].

Снижение преднагрузки и угнетение сократимости миокарда под влиянием ИА описаны достаточно давно, в меньшей

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Лихванцев Валерий Владимирович
E-mail: lik0704@gmail.com

степени это относится к третьему поколению галогенсодержащих анестетиков сево- и десфлурана [5].

Вместе с тем, снижается и потребление кислорода миокардом, что может благоприятно сказываться на его балансе во время периоперационной ишемии.

В 1996 году в изящных экспериментах Schlack и соавт. впервые было показано специфическое протективное действие галотана на изолированном сердце в отношении реперфузионного повреждения миокарда [6].

До этого времени защитные эффекты галотана на сердце связывали с его гемодинамическими эффектами.

Впоследствии этот эффект был подтвержден и для других ингаляционных анестетиков, при этом он был значим даже в ситуациях, когда применялись и другие меры защиты против ишемии миокарда (кардиопротекция, например). Молекулярные механизмы реализации защитного эффекта ингаляционных анестетиков на миокард оказались удивительным образом схожи с феноменом ишемического preconditionирования (ИП). Этот эффект был назван фармакологическим preconditionированием ингаляционными анестетиками или анестетическим preconditionированием [7].

Дальнейшие экспериментальные исследования показали, что анестетическое preconditionирование распространяется и на другие ткани: мозг, почки, легкие, печень, кишечник [8].

Особенно хотелось бы отметить исследования Zeng S. и соавт. (2004), посвященные защитным эффектам ингаляционных анестетиков на моделях фокальной ишемии мозга крыс и культуре нейронов при кислородно-глюкозной депривации. Полученные автором результаты однозначно показывают, что 30-минутная ингаляция 1,5 МАК изофлурана или севофлурана перед 90-минутной окклюзией среднечерепной артерии уменьшает зону инфаркта на 50–60%, а 30-минутная экспозиция культуры нейронов с такой же концентрацией анестетиков двукратно увеличивает количество нейронов, переживших 15-минутную аноксию [9, 10].

Совсем недавно были открыты и в настоящее время активно исследуются нейропротекторные свойства ксенона [11].

Однако если результаты многочисленных экспериментальных исследований кардиопротекторных свойств ингаляционных анестетиков пусть и осторожно, но все-таки находят свой путь в клинику, то обнадеживающие данные по их нейропротекторным свойствам все еще ждут своего часа.

Механизмы анестетического и ишемического preconditionирования удивительно похожи, что подробно обсуждается в нескольких обзорных статьях [12].

Тем не менее, однозначных результатов в клинике до сих пор не получено, что, возможно, связано с тем, что ишемия миокарда зачастую непредсказуема и не воспроизводима. А ведь для реализации защитного действия необходимо не только наличие эффекта preconditionирования, но и последующая гипоксия. Так родилась идея изучения потенциальных кардиопротективных эффектов анестетиков в кардиохирургии, где эпизоды гипоксии детерминированы самой методикой выполнения операций.

Влияние выбора метода анестезии на исход оперативного лечения

Так трансформируется ли эффект анестетического preconditionирования в клинически значимый периоперационный эффект?

Первый клинический протокол анестетического preconditionирования был опубликован в 1999 году Belhomme и соавт. [13]. В исследуемой группе (10 пациентов) 2,5 МАК изофлурана в течение 5 минут подавались в оксигенатор с последующим 10-минутным перерывом перед пережатием аорты. Контрольная группа (10 пациентов) изофлуран не получала. Исследовали сывороточные маркеры повреждения миокарда (креатинфосфокиназа-МВ, тропонин I) и тканевой маркер активации протеинкиназы C (экто-5-нуклеотидаза).

Результаты: в биопсийных образцах из ушка предсердия в исследуемой группе отмечены более низкие (статистически недостоверно) уровни КФК-МВ и тропонина I и значительное повышение (достоверно) экто-5-нуклеотидазной активности. Последнее позволяет говорить об активации протеинкиназы C и запуске механизмов preconditionирования.

С другой стороны, в исследованиях Tomaí и соавт., проведенных в том же году, не было обнаружено разницы миокардиальной функции в группах больных, получавших и не получавших изофлуран, и разницы в сывороточном уровне тропонина I и креатинфосфокиназы-МВ [14].

Julier и соавт. (2003) попытались оценить влияние preconditionирования севофлураном на биохимические маркеры повреждения миокарда и активацию протеинкиназы C. 72 пациента, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) по поводу аорто-коронарного шунтирования (АКШ), были разделены на 2-е группы: в первой — подавали 2 МАК севофлурана первые 10 мин ИК, во второй (контроль) — использовали только кислородно-воздушную смесь. В группе севофлурана был отмечен значительно низкий послеоперационный уровень NT-proBNP по сравнению с группой контроля. Здесь же отмечалась транслокация протеинкиназы C в эпсилон-изоформу, что является ключевым механизмом анестетического preconditionирования. Однако не было найдено достоверной разницы между группами в уровнях тропонина T и креатинфосфокиназы-МВ [15].

В дальнейших исследованиях ингаляционный анестетик стали использовать на протяжении всего анестезиологического пособия.

De Hert, который сделал очень многое для изучения анестетического preconditionирования севофлураном, и соавт. в 2002 г. сравнили эффекты севофлурана и пропофола на функцию миокарда во время и после АКШ [16].

Если до начала ИК гемодинамические параметры в обеих группах не отличались, то после него у пациентов, получавших ингаляционный анестетик, отмечены предпочтительные значения ударного объема сердца и $dp/dT \max$. Кроме того, в исследуемой группе была ниже и потребность в инотропной поддержке и плазменная концентрация сердечного тропонина I. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о том, что кардиопротективный эффект, замеченный при использовании ингаляционных анестетиков, не наблюдается при использовании пропофола. Полученные результаты были подтверждены в ходе дальнейших исследований и в группе пожилых пациентов высокого риска с документированным снижением функции миокарда [17].

Кардиопротективные эффекты ингаляционных анестетиков при операциях на коронарных артериях подтверждены и другими исследованиями [18, 19].

Таким образом, по-видимому, ингаляционные анестетики действительно защищают миокард при кардиохирургических операциях. Однако влияние этого феномена на частоту послеоперационных осложнений и клиническое восстановление пациентов окончательно не определено. В этой связи особое внимание заслуживает работа Garcia и соавт. [20].

Это проспективное рандомизированное клиническое исследование выполнено у двух групп пациентов во время АКШ в условиях ИК: исследуемая группа — 37 пациентов (preconditionирование севофлураном 4 об% в течение 10 минут перед пережатием аорты); контрольная группа — 35 пациентов (preconditionирование не проводилось). Индукция анестезии была одинакова в обеих группах: пропофол, фентанил, миорелаксанты в расчетных дозировках.

Для всех пациентов оценивалась частота развития поздних кардиальных осложнений через 6 и 12 месяцев после операции, а также уровень экспрессии генов молекулы адгезии PECAM-1, каталазы, белка теплового шока HSP-70 в биопсийных образцах миокарда предсердий. Под поздними кардиальными осложнениями понимали: кардиальную смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную сте-

нокардию, необходимость в коронарной ангиопластике или АКШ, аритмию, требующую госпитализации, новые эпизоды застойной сердечной недостаточности. По данным авторов, через год после АКШ в группе севофлурана частота поздних кардиальных осложнений составила 3%, в группе контроля — 17%. Уровень экспрессии генов, кодирующих молекулу адгезии PСAM-1, была значительно ниже в группе севофлурана, а уровень экспрессии каталазы выше по сравнению с группой контроля.

Авторы делают вывод, что прекондиционирование севофлураном значимо снижает частоту развития поздних кардиальных осложнений в течение первого года после АКШ, а также активирует протективную генетическую программу в миокарде человека, приводящую к существенному улучшению эндотелиальной дисфункции после ишемии/реперфузии.

Очень важными представляются также результаты 2-х недавних мета-анализов, посвященных кардиопротекции ингаляционными анестетиками.

Yu и соавт. (2006) составили систематический обзор исследований, оценивающих эффект ингаляционных анестетиков на кардиальные ишемические осложнения и заболеваемость у 2841 пациента после операций АКШ. По сравнению с тотальной внутривенной анестезией (ТВА) ингаляционная анестезия ассоциируется со снижением общей летальности. Севофлуран и десфлуран приводят к снижению уровня тропонина I через 6, 12, 24 часа после операции [21].

В том же 2006 г. Symons и соавт. в независимом исследовании сравнили ингаляционную и неингаляционную анестезии у 2979 пациентов после АКШ. После ИК пациенты, которые получали ингаляционные анестетики, имели сердечный выброс на 20% выше, чем в группе сравнения, значительно более низкий уровень тропонина I и более низкую потребность в инотропной поддержке, чем пациенты с ТВА. Длительность ИВЛ была меньше на 2,7 часа, длительность пребывания в стационаре — на 1-е сутки. Вместе с тем они не нашли разницы в частоте ишемии миокарда, частоте случаев инфаркта миокарда, госпитальной летальности между сравниваемыми группами [22].

Таким образом, сведения о клинической значимости эффекта анестетического прекондиционирования достаточно противоречивы, многие вопросы еще только предстоит изучить. Имеющиеся на настоящий момент клинические данные подтверждены только у пациентов кардиохирургического профиля, в большинстве случаев с сохранной сердечной функцией, т. е. ФВ > 50%. А ведь и некардиальные операции также сопровождаются риском развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде. Кардиопротективный эффект ингаляционных анестетиков наблюдается во время АКШ на работающем сердце [23], поэтому, вполне вероятно, что этот же феномен может присутствовать и при некардиальных операциях без ИК у пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений.

Операции на артериальных сосудах тоже связаны с высоким риском периоперационных осложнений со стороны сердца. В 2008 году был завершён ретроспективный анализ, сравнивающий влияние ингаляционных и неингаляционных анестетиков на частоту послеоперационных кардиальных осложнений, включая послеоперационное повышение тропонина I, после сосудистых операций у пациентов высокого риска. Это мультицентровое исследование было проведено в 105 клиниках на разных континентах. Информация о виде анестезии была взята из базы данных, пациенты были распределены на 2-е группы по виду анестезии: ингаляционная и неингаляционная. Частота послеоперационных осложнений и максимальный уровень тропонина I не отличались между группами, как в общей популяции, так и у пациентов, оперированных на периферических артериях. Среди пациентов, оперированных на аорте, наблюдалась тенденция к более редкому повышению тропонина больше 1,5 нг/мл, но это различие не достигало статистической значимости [24].

Возможные причины отрицательного результата данного мета-анализа будут проанализированы нами далее.

Блокада ишемического и фармакологического прекондиционирования

Существенно затрудняют оценку клинической значимости эффекта прекондиционирования различия в способах применения севофлурана и методах адьювантной терапии в периоперационном периоде.

Так, барбитураты и кетамин в эксперименте блокировали $K_{атф}$ -каналы, являющиеся центральным звеном каскада биологических реакций ИП. В клинических условиях тиопентал натрия не вызывал блокаду прекондиционирования [25].

Гипергликемия, независимо от того, обусловлена ли она сахарным диабетом или иными причинами, вызывает блокаду фармакологического прекондиционирования ингаляционными анестетиками. Гипергликемия вызывает инактивацию $K_{атф}$ -каналов и блокирует эффекты ИП и фармакологического прекондиционирования [26].

Применение истинных антиоксидантов (N-ацетилцистеина, например) и препаратов иных групп, обладающих антиоксидантным действием (пропофол), в условиях общей ингаляционной анестезии полностью блокирует протекторный эффект ингаляционных анестетиков. Показано также, что препараты, известные как антиангинальные средства (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция), могут блокировать прекондиционирование [27].

Глибенкламид (производное сульфонилмочевины) блокирует ишемическое (фармакологическое) прекондиционирование миокарда и у животных, и у человека. Ингибирование $K_{атф}$ -каналов производными сульфонилмочевины может вызвать увеличение риска гибели клетки и развитие аритмий из-за возникновения задержанной постдеполяризации [28].

В этой связи больным сахарным диабетом II типа с острой ишемией миокарда следует отменить гипогликемические препараты для приема внутрь и назначить инфузию раствора «инсулин-глюкоза». Такое же назначение представляется необходимым пациентам, которым предполагается выполнение травматичных операций, связанных с высоким риском периоперационной ишемии миокарда.

На сегодня известна роль ЦОГ-2 в реализации эффектов поздней фазы ишемического прекондиционирования, а ингибиторы этого фермента, которые в последнее время нашли широкое применение в клинической практике, могут блокировать защитные эффекты как ишемического, так и анестетического прекондиционирования [29].

Совсем недавно в эксперименте было показано, что апротинин, широко применяющийся при операциях с искусственным кровообращением, блокирует кардиопротекторные эффекты, вызванные севофлураном [30].

Учитывая приведенные факты существенного влияния других медикаментозных препаратов на защитные эффекты ингаляционных анестетиков, стоит ли удивляться столь противоречивым данным относительно клинической значимости эффекта прекондиционирования? По-видимому, при проведении мета-анализов необходимо обращать внимание не только на факт применения ингаляционных анестетиков в процессе проведения анестезии, но и оценивать весь спектр возможных взаимодействий использованных препаратов. При планировании исследования эффекта анестетического прекондиционирования следует заранее продумать тактику замены традиционных препаратов теми, которые не оказывают влияние на реализацию ИП.

Преко́ндиционирование и проблема «старого» сердца

Существует еще одна широко дискутируемая в последнее время проблема: возможно ли реализовать защитные эффекты ишемического и фармакологического прекондиционирования у больных пожилого и старческого возраста [31]. Столь пристальное внимание к геронтологическим аспектам

обусловлено общим «старением» населения: так, например, сегодня в Голландии почти 60% операций выполняется пациентам старше 65 лет [32].

«Старое» сердце характеризуется повышением массы левого желудочка, гипертрофией кардиомиоцитов и снижением их числа. Возрастные изменения ассоциируются со снижением сократимости миокарда в ответ на стимуляцию бета-адренорецепторов, снижением реактивности баро- и хеморецепторов, повышением концентрации циркулирующих катехоламинов [33].

Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные свидетельствуют, что возрастные изменения снижают возможности сердца противостоять ишемии-реперфузии [34].

Усугубляет ситуацию наличие сопутствующих заболеваний (таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия), снижающих и без того низкую толерантность миокарда к гипоксии [35].

Меняются и эндогенные защитные механизмы: уменьшается количество рецепторов, снижается активность каскада протеинкиназ, что не позволяет в полной мере реализовать протекторный эффект прекондиционирования [36].

Вместе с тем ситуация не выглядит совсем уж безнадежной. Так, Lee с соавт. (2002) во время интервенционных вмешательств на коронарных артериях моделировали ишемическое прекондиционирование, используя раздувающийся баллон, блокирующий кровоток в коронарной артерии на 120 секунд с 5-минутной реперфузией и повторной окклюзией на 120 секунд. Эффект прекондиционирования оценивали по снижению уровня лактата в крови, динамике ST-сегмента на ЭКГ, интенсивности грудной боли. У пациентов моложе 55 лет было достаточно 120 сек окклюзии, тогда как для запуска феномена ишемического прекондиционирования у пациентов старше 65 лет минимальное необходимое время коронарной окклюзии составляет 180 секунд [37].

О сохранности механизмов ишемического прекондиционирования у больных старше 65 лет говорят и данные Jimenez-Navarro M. с соавт. (2000) [38]. По их данным, кардиогенный шок, приступы аритмии, сердечная недостаточность, рост биохимических маркеров повреждения миокарда у пожилых больных наблюдались реже, если имел место ангинозный приступ в течение недели, предшествующей развитию инфаркта миокарда. Т. е. феномен ишемического прекондиционирования все-таки имел место.

Перспективы исследования анестетического и фармакологического прекондиционирования

В настоящее время понятно, что получить эффект анестетического прекондиционирования у пациентов пожилого и старческого возраста сложнее, чем у пациентов среднего возраста. Поэтому весьма актуален поиск медикаментозных средств, позволяющих активировать эндогенный защитный протеинкиназный каскад.

По данным Rosenfeldt F. L., Pepe S., Linnane A. et al. (2002), полезным может оказаться, например, использование коэнзима Q10 [39].

Учитывая обнадеживающие экспериментальные данные о защитных свойствах солей лития — прямого ингибитора GSK-3 бета, конечного фермента защитного киназного клеточного каскада в моделях *in vitro* и *in vivo*, нами изучаются возможности их клинического применения [40].

Принимая во внимание данные, приведенные в первой части настоящей статьи, перспективным представляется исследование веществ с дельта-опиоидной активностью, например, даларгина. В предыдущей работе описаны различия между фентанилом («чистый» мю — агонист) и морфином (смешанный опиатный агонист) по влиянию на процессы ИП. Учитывая также негативное влияние некоторых неопиатных анальгетиков на изучаемое явление, может быть стоит шире использовать для периперационного обезболивания именно морфин?

И, наконец, данные, приведенные в настоящем обзоре, демонстрируют исключительную значимость разработки и скрупулезного соблюдения протокола проведения ингаляционной анестезии для получения эффекта анестетического прекондиционирования. Пропрофол, кетамин и, возможно, барбитураты должны быть исключены из схемы общей анестезии. В этом случае единственной разумной альтернативой является метод ИИПА (ингаляционная индукция и поддержание анестезии). Наши предыдущие исследования показывают, что данная альтернатива является скорее благом, чем вынужденной мерой [41].

Дистантное ишемическое прекондиционирование

Обсуждая проблемы фармакологического прекондиционирования, нельзя обойти стороной и т. н. феномен дистантного прекондиционирования.

В ряде исследований было обнаружено, что устойчивость миокарда к ишемии существенно повышается не только после нескольких эпизодов ишемии-реперфузии самого миокарда, но и анатомически удаленных от сердца органов, например, почки, тонкой кишки, скелетной мышцы [42].

Выделяют три разновидности дистантного ишемического прекондиционирования: внутрисердечное, межорганное и переносимое от сердца донора к сердцу акцептора. Внутрисердечный вариант был впервые продемонстрирован Przyklenk K. и соавт. в 1993 г. в экспериментах на собаках [43]. Было установлено, что короткие периоды ишемии, вызванные окклюзией огибающей ветви левой коронарной артерии, защищали от последующей длительной ишемии миокард, кровоснабжаемый левой передней нисходящей артерией, т. е. миокард соседней анатомической зоны сердца.

Межорганное дистантное прекондиционирование заключается в повышении устойчивости к ишемии одного органа (например, сердца) после короткой ишемии-реперфузии другого органа (например, тонкой кишки). Наконец, в экспериментах на изолированных сердцах кроликов была отмечена возможность переноса защитного эффекта от сердца-донора к сердцу-акцептору. В этом случае перфузат, оттекающий от сердца-донора, подвергнутого ишемии-реперфузии, будучи реоксигенированным и доставленным к сердцу-акцептору, придавал последнему дополнительную устойчивость к ишемии, сопоставимую по величине с эффектом классического ишемического прекондиционирования [44].

Механизмы дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП) исследованы гораздо меньше, чем механизмы классического ИП. Предполагается, что защитный эффект ДИП «передается» к сердцу от таких органов, как почка или скелетная мышца, преимущественно гуморальным путем. Имеются данные о том, что при реперфузии этих органов в системный кровоток в повышенных концентрациях в кровь поступают такие вещества, как аденозин, брадикинин, опиоидные пептиды [45].

Положительный эффект методики ДИП на сердце у людей был подтвержден в нескольких клинических исследованиях. В 2007 г. Hausenloy и соавт. [46] исследовали эффект дистантного ишемического прекондиционирования как потенциальную терапевтическую стратегию для уменьшения повреждения миокарда при АКШ с ИК. 57 пациентов были распределены на 2-е группы. В группе дистантного прекондиционирования трижды проводили раздувание манжеты для измерения неинвазивного АД (до 200 мм рт. ст.) на правом плече в течение 5-и минут с последующей реперфузией в течение 5-и минут после вводной анестезии. Сывороточный уровень тропонина Т за 72-часовой период исследования в группе ДИП был на 43% ниже, чем в контрольной группе. В другом исследовании Ali и соавт. [47] в 2007 г. исследовали эффект ДИП на миокардиальное и почечное повреждения, сопровождающие хирургию аневризм брюшной аорты у 82-х пациентов

(по 41 в группах). Протокол ДИП представлял собой 2 цикла перемежающегося пережатия общей подвздошной артерии на 10 минут с последующей 10-минутной реперфузией. Исследование четко показало значительное снижение уровня тропонина I и креатинина в первую неделю после операции.

Хотелось бы обратить внимание на исследование отечественных авторов Ломиворотова В. В. и соавт. [48], которые использовали методику ДИП у больных с ИБС при АКШ с ИК и наблюдали на предперфузионном этапе положительный гемодинамический эффект. Однако достоверных различий в динамике маркеров повреждения миокарда (тропонин I и КФК-МВ) между группами выявлено не было.

Чтобы определить место дистантного ишемического прекодиционирования в клинической практике требуется проведение дальнейших исследований, что и планируется сделать в рамках европейского многоцентрового исследования (RICO-trial) [49].

Защита от реперфузии: посткондиционирование

После транзиторного снижения или прекращения кровотока последующее повреждение может быть обусловлено двумя механизмами: прямое повреждение при ишемии и повреждение при реперфузии. Восстановление кровотока индуцирует целую серию событий, вызывающих дополнительное повреждение. Задача анестезиолога — по возможности снизить или предотвратить метаболические, функциональные и структурные изменения, происходящие после восстановления коронарной перфузии, при помощи модификации условий реперфузии. Защита от реперфузионного повреждения получила название посткондиционирования [50, 51].

Литература

1. Рябов Г. А. Критические состояния в хирургии. М.: Медицина; 1985.
2. Mangano D. T. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72 (1): 153–184.
3. Mangano D. T., Browner W. S., Hollenberg M. et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (26): 1781–1788.
4. Wartler D. C., Pagel P. S., Kersten J. R. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2000; 92 (1): 253–259.
5. De Hert S. G., van der Linden P. J., ten Broecke P. W. et al. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2001; 95 (2): 357–363.
6. Schlack W., Hollmann M., Stumbeck J., Thamer V. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76 (6): 860–867.
7. Cason B. A., Gamperl A. K., Slocum R. E., Hickey R. F. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87 (5): 1182–1190.
8. Minguer G., Joris J., Lamy M. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anaesthetics? *Eur. J. Anaesth.* 2007; 24 (9): 733–745.
9. Zheng S., Zuo Z. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65 (5): 1172–1180.
10. Payne R. S., Akca O., Roewer N. et al. Sevoflurane-induced preconditioning protects against cerebral ischemic neuronal damage in rats. *Brain Res.* 2005; 1034 (1–2): 147–152.
11. Luo Y., Ma D., Jeong E. et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008; 109 (5): 782–789.
12. De Hert S. G., Turani F., Mathur S., Stowe D. F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584–1593.
13. Belhomme D., Peynet J., Louzy M. et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 100 (19 Suppl): I1340–I1344.
14. 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): 1007–1014.
15. Julier K., da Silva R., Garcia C. et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery (A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study). *Anesthesiology* 2003; 98 (6): 1315–1327.
16. De Hert S. G., ten Broecke P. W., Mertens E. et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97 (1): 42–49.
17. De Hert S. G., Cromhecke S., ten Broecke P. W. et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99 (2): 314–323.
18. Conzen P. F., Fisher S., Detter C., Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003; 99 (4): 826–833.
19. Bein B., Renner J., Caliebe D. et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (3): 610–616.
20. Garcia C., Julier K., Bestmann L. et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94 (2): 159–165.
21. Yu C. H., Beattie W. S. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can. J. Anesth.* 2006; 53 (9): 906–918.
22. Symons J. A., Myles P. S. Myocardial protection with volatile anaesthetics agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (2): 127–136.
23. Crisostomo P. R., Wairiuko G. M., Wang M. et al. Preconditioning versus postconditioning: mechanisms and therapeutic potentials. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 202 (5): 797–812.
24. De Hert S. G., Longrois D., Yang H., Fleisher L. A. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2008; 59 (1): 19–25.
25. Weber N. C., Precker B., Schlack W. The effect of anesthetics on the myocardium — new insights into protection. *Eur. J. Anaesth.* 2005; 22 (9): 647–657.
26. Kehl F., Krolikowski J. G., Mraoic B. et al. Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002; 96 (1): 183–188.
27. Шевченко Ю. Л., Гороховатский Ю. И., Азизова О. А., Замятин М. Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. М.: РАЕН; 2009.

Заключение

Итак, ишемическое прекодиционирование — естественный универсальный механизм защиты клетки от гипоксии. Анестетическое и фармакологическое прекодиционирование — доказанный феномен, который заслуживает дальнейшего изучения биохимиками, фармакологами и клиницистами. Очень многообещающими представляются исследования процессов посткондиционирования.

Есть основания полагать, что анестетическое прекодиционирование уменьшает послеоперационную летальность и облегчает течение раннего послеоперационного периода, по крайней мере, у пациентов с сопутствующей (при АКШ — основной) ИБС. Учитывая исключительную важность данных исследований, авторы предполагают разработать и запустить интернет-проект — мультицентровую базу данных для оценки клинических эффектов анестетического прекодиционирования.

28. Toller W. G., Gross E. R., Kersten J. R. et al. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: Mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92 (6): 1731–1739.
29. Tanaka K., Ludwig L. M., Krolikowski J. G. et al. Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia a reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. *Anesthesiology* 2004; 100 (3): 525–531.
30. Fradolf J., Huhn R., Weber N. C. et al. Sevofluran-induced preconditioning: impact of protocol and aprotinin administration on infarct size and endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation in rat the heart *in vivo*. *Anesthesiology* 2010; 113 (6): 1289–1298.
31. Juhaszova M., Rabuel C., Zorov D. B. et al. Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age? *Cardiovasc. Res.* 2005; 66 (2): 233–244.
32. Dutch National Medical Registry (<http://www.prisman.nl>).
33. Lakatta E. G., Sollott S. J. The heartbreak of older age. *Mol. Interv.* 2002; 2 (7): 431–446.
34. Tani M., Suganuma Y., Hasegawa H. et al. Decrease in ischemic tolerance with aging isolated perfused Fischer 344 rat hearts: relation to increases in intracellular Na⁺ after ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29 (11): 3081–3089.
35. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G. T. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol. Rev.* 2007; 59 (4): 418–458.
36. Kilts J. D., Akazawa T., Richardson M. D., Kwatra M. M. Age increases cardiac G alpha expression, resulting in enhanced coupling to G protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (34): 31257–31262.
37. Lee T. M., Su S. F., Chou T. F. et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002; 105 (3): 334–340.
38. Jimenez-Navarro M., Gomez-Doblas J. J., Alonso J. et al. Does angina the week before protect against first myocardial infarction in elderly patients? *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (1): 11–15.
39. Rosenfeldt F. L., Pepe S., Linnane A. et al. The effects of ageing on the response to cardiac surgery: protective strategies for the ageing myocardium. *Biogerontology* 2002; 3 (1–2): 37–40.
40. Juhaszova M., Zorov D. B., Kim S. H. et al. Glycogen synthase kinase-3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549.
41. Гребенчиков О. А., Мурачев А. С., Левиков Д. И. и соавт. Ингаляционная индукция на основе севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология* 2011; VII (3): 59–62.
42. Przyklenk K., Darling C. E., Dickson E. W., Whittaker P. Cardioprotection «outside the box» — the evolving paradigm of remote preconditioning. *Basic Res. Cardiol.* 2003; 98 (3): 149–157.
43. Przyklenk K., Bauer B., Ozive M. et al. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87 (3): 893–899.
44. Dickson E. W., Lorbar M., Porcaro W. A. et al. Rabbit heart can be «preconditioned» via transfer of coronary effluent. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (6 Pt 2): H2451–H2457.
45. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc. Res.* 2008; 79 (3): 377–386.
46. Hausenloy D. J., Mwamure P. K., Venugopal V. et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9587): 575–579.
47. Ali Z. A., Callaghan C. J., Lim E. et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116 (11 Suppl): I98–I205.
48. Ломиворотов В. В., Пономарёв Д. Н., Шмырёв В. А. и соавт. Общая реаниматология 2011; VII (3): 63–69.
49. Brevoord D., Hollmann M. W., De Hert S. G. et al. Effect of remote ischemic conditioning on atrial fibrillation and outcome after coronary artery bypass grafting (RICO-trial). *BMC Anesthesiology* 2011; 11: 11.
50. Rosenkranz E. R., Buckberg G. D. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 1 (5): 1235–1246.
51. Preckel B., Schlack W. Effects of anesthetics on ischemia-reperfusion injury of the heart. In: Vincent J. L. (ed.). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer; 2002. 165–176.
52. De Heart S. G., van der Linden P. G., Cromheecke S. et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004; 101 (2): 299–310.
53. Ebel D., Schlack W., Comfere T. et al. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischemia in the isolated rat heart. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83 (6): 903–908.

Поступила 31.08.11