

ПРИМЕНЕНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В. В. Ломиворотов, Д. Н. Пономарев, В. А. Шмырев, Л. Г. Князькова, Т. А. Могутнова

ФГУ НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина
Министерства Здравоохранения и социального развития России, Новосибирск

Use of Remote Ischemic Preconditioning in Cardiosurgical Patients

V. V. Lomivorotov, D. N. Ponomarev, V. A. Shmyrev, L. G. Knyazkova, T. A. Mogutnova

Academician E. N. Meshalkin Research Institute of Circulatory Pathology,
Ministry of Health and Social Development of Russia, Novosibirsk

Цель исследования — изучение кардиопротективного эффекта дистанционного ишемического preconditionирования (ДИП) у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. **Материал и методы.** Обследовано 52 пациента ишемической болезнью сердца (средняя фракция выброса левого желудочка $58,9 \pm 7,4\%$), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) и ингаляционной анестезии изофлураном. Все пациенты были рандомизированы на две группы: с использованием дистанционного ишемического preconditionирования и без него. На этапах операционного и ближайшего послеоперационного периодов оценивали параметры центральной гемодинамики, содержание тропонина I, КФК и МВ-КФК в плазме крови. **Результаты.** Сердечный индекс (СИ) перед началом ИК был достоверно выше у пациентов в исследуемой группе по сравнению с пациентами группы контроля [$2,31 (1,99; 2,5)$ л·мин/м² и $2,05 (1,91; 2,25)$ л·мин/м², $p < 0,05$]. Перед началом ИК отмечалось достоверное увеличение ударного индекса (УИ) в исследуемой группе относительно контрольной группы [$41,4 (34,73; 51,25)$ мл/м² и $36 (28,87; 41,28)$ мл/м², $p < 0,05$]. Достоверное превышение в исследуемой группе сохранялось и непосредственно после ИК [$40,89 (36,53; 42,15)$ мл/м² и $35,14 (32,2; 37,24)$ мл/м², $p < 0,05$]. Статистически значимых межгрупповых различий в концентрации сывороточных маркеров повреждения не было. **Заключение.** При использовании методики дистанционного ишемического preconditionирования у больных с ишемической болезнью сердца при операциях прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения на предперфузионном этапе наблюдается положительный гемодинамический эффект. **Ключевые слова:** дистанционное ишемическое preconditionирование, тропонин I, искусственное кровообращение, защита миокарда.

Objective: to study the cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning (RIP) in cardiosurgical patients operated on under extracorporeal circulation (EC). **Subjects and methods.** Fifty-two patients with coronary heart disease (mean left ventricular ejection fraction $58.9 \pm 7.4\%$) operated on under EC and inhaled isoflurane anesthesia were examined. All the patients were randomized into two groups: 1) RIP; 2) without RIP. Central hemodynamic parameters and the plasma levels of troponin I, creatinine phosphokinase (CPK), and CPK-MB were estimated in the intraoperative and early postoperative period. **Results.** Before EC, cardiac index was significantly higher in the study group than that in the control one [$2.31 (1.99; 2.5)$ and $2.05 (1.91; 2.25)$ l·min/m², respectively; $p < 0.05$]. Before EC, there was a significant increase in stroke index in the study group as compared with the control one [$41.4 (34.73; 51.25)$ and $36 (28.87; 41.28)$ ml/m², respectively; $p < 0.05$]. In the study group, the significant excess was retained immediately after EC [$40.89 (36.53; 42.15)$ and $35.14 (32.2; 37.24)$ ml/m², respectively; $p < 0.05$]. There were no statistically significant intergroup differences in the concentration of serum markers of injury. **Conclusion.** A positive hemodynamic effect is observed when a procedure for RIP is used in patients with coronary heart disease during direct myocardial revascularization under EC at the preperfusion stage. **Key words:** remote ischemic preconditioning, troponin I, extracorporeal circulation, myocardial protection.

Кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) сопровождаются реакцией организма на такие патофизиологические факторы, как хирургическая травма, ишемия-реперфу-

зия органов, искусственная вентиляция легких, общая анестезия. В результате этой реакции в организме запускается каскад физиологических процессов, способных привести к значительной дисфункции органов и неблагоприятному исходу операции.

Несмотря на постоянное совершенствование методов защиты сердца во время искусственного кровообращения, периоперационная дисфункция миокарда остается главной причиной летальности после кардио-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Шмырев Владимир Анатольевич
E-mail: shmyrevv@gmail.com

хирургических вмешательств [1]. Поиск способов уменьшения негативных последствий искусственного кровообращения продолжается вместе с развитием кардиохирургии.

В настоящее время одним из эффективных методов кардиопротекции считается ишемическое preconditionирование (ИП), представляющее собой стратегию вовлечения эндогенных протективных возможностей организма для защиты от повреждения, вызванного ишемией и последующей реперфузией. Воздействие кратковременного сублетального стимула ведет к индуцированному ишемией выбросу эндогенных медиаторов, таких как аденозин, брадикинин, опиоиды, свободные радикалы, активации преимущественно митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов [2–4]. Это влечет за собой снижение мембранного потенциала митохондрии и, как следствие, закрытие потенциал-зависимых кальциевых каналов и предотвращение выхода ионов кальция — общепризнанных индукторов апоптоза.

Параллельно запускается процесс активации специфических протеинкиназ, ведущий к геномному репрограммированию [5,6] и активации ядерного фактора транскрипции, в результате чего происходит синтез цитопротекторных белков теплового шока и антиоксидантных протеинов (Bcl2), что впоследствии обеспечивает устойчивость клеток к летальному при обычных условиях воздействию [7, 8].

Феномен ИП впервые был описан С. Е. Murry в 1986 г. [9]. В ходе исследования было показано, что миокард собаки, подвергнутый нескольким эпизодам ишемии путем пережатия коронарной артерии длительностью 5 мин перед последующей продолжительной ишемией, демонстрирует уменьшение размера инфаркта по сравнению с контрольными животными.

Пережатие коронарной артерии в клинических условиях имеет ограниченное применение. Обусловлено это необходимостью хирургического доступа и высоким риском осложнений. Установлено, что подпороговая ишемия зоны, значительно отдаленной от органа, нуждающегося в защите, оказывает протективное воздействие на орган-мишень, сопоставимое по силе с классическим ишемическим preconditionированием [10]. Данное явление получило название дистанционного ишемического preconditionирования (ДИП).

Положительный эффект методики ДИП на сердце у людей был подтвержден в нескольких клинических исследованиях. В хирургии врожденных пороков сердца несколько последовательных эпизодов ишемии нижней конечности у детей во время коррекции порока в условиях ИК и кровяной кардиopleгии способствовали снижению уровня тропонина I как маркера миокардиального повреждения и потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде [11].

Было установлено, что у взрослых пациентов, подлежащих операции коронарного шунтирования в условиях ИК и кровяной кардиopleгии, пять эпизодов ишемии верхней конечности привели к снижению уровней лактатдегидрогеназы [12] и тропонина I в крови [13] в

послеоперационном периоде. Таким образом, ДИП известно уже почти 20 лет, однако вопрос о внедрении его в клиническую практику до сих пор открыт. Большинство работ носит экспериментальный характер, а имеющиеся клинические результаты применения ДИП в кардиохирургии немногочисленны и противоречивы.

Это и определило цель нашего исследования — исследовать эффект дистанционного ишемического preconditionирования и его кардиопротективное действие у пациентов при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

В исследование было включено 52 пациента с ишемической болезнью сердца, которым выполнялась операция реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК). Все пациенты были рандомизированы (методом конвертов) на две группы (табл. 1).

Критериями исключения были: возраст менее 30 лет или более 80 лет, сниженная сократительная способность сердца (фракция выброса левого желудочка менее 50%), нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев, нарушения ритма сердца в анамнезе, патология легких и дыхательных путей, эндокринная патология (сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам, ожирение), почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин), острые нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки в анамнезе.

Принимая во внимание, что многие лекарственные препараты сами по себе способны оказывать preconditionирующий эффект на миокард или же, наоборот, блокировать этот эффект, в ходе операции и после нее мы не использовали глюкокортикостероиды, ганглиоблокаторы и адротинин.

Хирургическое вмешательство проводили у всех пациентов в первой половине дня с применением стандартного анестезиологического протокола. Всем пациентам накануне операции и утром за 45 минут до операции с целью премедикации назначали бензодиазепины, опиоиды. Поддержание наркоза до и после искусственного кровообращения осуществлялось ингаляцией изофлурана 1–2 об% и болюсными введениями фентанила 2–3 мкг/кг/ч. Во время искусственного кровообращения проводили инфузию пропופола 2–5 мг/кг/ч и фентанила. За 30 минут до кожного разреза внутривенно вводили антибиотик в полной дозе (цефалоспорины 2-го поколения).

Искусственное кровообращение обеспечивали аппаратом (АИК) «Jostra HL 20» (MAQET, Швеция), мембранный оксигенатор с гепариновым покрытием «Affinity NT» (Medtronic, США). Состав прайма АИК стандартный, принятый в НИИ патологии кровообращения. Объемную скорость перфузии поддерживали на уровне 2,5 л/мин/м². Артериальное давление было в пределах 60–80 мм рт. ст. при помощи вазоактивных препаратов (мезатон, нитроглицерин). С целью остановки сердца проводили дробную фармакоологическую кристаллоидную кардиopleгию, которая повторялась каждые 20–25 минут. После прекращения ИК и удаления венозной канюли проводилась нейтрализация гепарина протамином под контролем активированного времени свертывания.

После вводной анестезии и стабилизации гемодинамики производилась катетеризация магистральных вен (подключичная, яремная), устанавливался катетер Swan-Ganz. Далее в исследуемой группе 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. В контрольной группе на правое предплечье надевалась манжетка, но не раздувалась. Основные параметры гемодинамики — среднее артериальное давление, частота сердечных

Таблица 1

Предоперационная характеристика больных

Параметры	Значения показателей в группах		p
	исследуемая	контрольная	
Количество пациентов	24	28	нд
Возраст, лет	56,45±8,7	58,12±6,39	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±4,1	29,3±3,2	нд
Фракция выброса, %	58,1±6,2	59,78±6,81	нд
Стенокардия напряжения (Канадская ассоциация кардиологов)			
1 ФК	0/24	0/28	нд
2 ФК	4/24	4/28	нд
3 ФК	19/24	24/28	нд
4 ФК	1/24	0/28	нд
ПИКС	13/24	14/28	нд
XCH (NYHA)			
I ФК	0/24	0/28	нд
II ФК	10/24	11/28	нд
III Ф	14/24	17/28	нд
EuroScore	2,22±1,56	2,47±1,14	нд

Примечание. Здесь и в табл. 4: нд — недостоверно. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Данные сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

сокращений, центральное венозное давление, давление заклинивания легочной артерии, сердечный индекс, ударный индекс и индекс общего периферического сосудистого сопротивления (монитор Philips, Germany) — оценивались на следующих этапах: 1 — после установки катетера Swan-Ganz до кожного разреза; 2 — перед введением гепарина и наложения кисетных швов на магистральные сосуды; 3 — непосредственно после остановки ИК и вытеснения остаточного объема АИК; 4 — через 30 минут после прекращения ИК; 5 — после перевода пациента в послеоперационную палату; 6 — через 2 часа после прекращения ИК; 7 — через 4 часа; 8 — через 6 часов после прекращения ИК; 9 — через 24 часа после прекращения ИК.

Забор крови проводили исходно, непосредственно после остановки искусственного кровообращения, после перевода в палату послеоперационного наблюдения, через 6 часов после прекращения искусственного кровообращения, в 1-е и 2-е сутки после операции.

Сывороточное содержание тропонина I определялось на иммунохимическом анализаторе Architect i2000SR (ABBOT, США). Активность общей креатинкиназы (КФК) и ее МВ — фракции (КФК-МВ) определяли на биохимическом анализаторе «Konelab — 60 Prime» (Финляндия) с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «Bioscop» (Германия).

В послеоперационном периоде оценивали: потребность в инотропной поддержке, частота почечной дисфункции, аритмии, дыхательной недостаточности, продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сроки нахождения в палате интенсивной терапии (ПИТ) и в клинике.

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи таблиц EXCEL, программы STATISTICA 6.1. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); медиана, 25-й и 75-й процентиля. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводили с применением критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Исходные значения показателей гемодинамики достоверно между группами не отличались ($p > 0,05$). На

этапе перед введением гепарина величина сердечного индекса (СИ) в исследуемой группе достоверно превышала аналогичные значения этого показателя в контрольной группе — 2,31 (1,99; 2,5) л/мин/м² и 2,05 (1,91; 2,25) л/мин/м² ($p < 0,05$). На последующих этапах исследования достоверных различий СИ между группами не определялось, $p > 0,05$. На первые сутки значения СИ в обеих группах были достоверно выше исходных значений ($p < 0,01$).

Величина ударного индекса (УИ) в исследуемой группе достоверно превышала аналогичные значения контрольной группы перед введением гепарина — 41,4 (34,73; 51,25) мл/м² и 36 (28,87; 41,28) мл/м² ($p < 0,05$). После прекращения искусственного кровообращения в исследуемой группе величина УИ сохранялась достоверно выше — 40,89 (36,53; 42,15) мл/м² и 35,14 (32,2; 37,24) мл/м², при $p < 0,05$. На последующих этапах различия между группами была статистически не значимой. Через 24 часа после прекращения ИК значения УИ в обеих группах приближались к исходным ($p > 0,05$).

Индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) в исследуемой группе после прекращения ИК достоверно ниже значений контрольной группы — 1774 (1485; 2044) дин/сек/см⁵/м² и 2102,18 (1869,41; 2509,8) дин/сек/см⁵/м², соответственно, при $p < 0,001$. На остальных этапах достоверных отличий между группами не получено. На 1-е сутки после операции значения ИОПСС в обеих группах ниже исходных, $p < 0,01$.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение операции и в ближайшем послеоперационном периоде между группами достоверно не различалась ($p > 0,05$). На 1-е сутки после операции в обеих группах отмечалось превышение исходных значений в 1,5 раза ($p < 0,01$).

После прекращения ИК значения среднего артериального давления (АД) в исследуемой группе достоверно ниже — 71,5 (69; 80) мм рт. ст. и 81 (72; 84) мм рт. ст., со-

ответственно, $p < 0,05$. На других этапах операции различия между группами были статистически не значимые. После операции значения среднего АД повышались в обеих группах и через 24 часа после прекращения ИК приближались к исходным в обеих группах ($p > 0,05$).

Величины центрального венозного давления (ЦВД) и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) достоверно между группами не различались на этапах операции и в течение первых 24 часов после операции ($p > 0,05$). На 1-е сутки после операции значения обоих показателей в группах приближались к исходным данным.

Общая динамика показателей гемодинамики представлена в табл. 2.

С целью оценить влияние ишемии-реперфузии после надувания манжетки непосредственно на повреждение миокарда, нами была изучена динамика кардиоспецифических маркеров. При этом во время операции и в течение 1-х суток после достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Через 6 часов после операции, в 1-е и 2-е сутки после операции в обеих группах значения тропонина I, КФК и МВ-КФК достоверно выше исходных значений перед операцией — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Общая динамика показателей кардиоспецифических маркеров повреждения представлена в табл. 3.

Все операции были выполнены в условиях нормотермического искусственного кровообращения. Продолжительность ИК и окклюзии аорты (см. табл. 4) между группами достоверно не различались, $p > 0,05$. Частота спонтанного восстановления синусового ритма после снятия зажима с аорты достоверно между группами не различалась. Частота развития органных дисфункций, объем интра- и послеоперационной кровопотери, длительность ИВЛ, длительность нахождения в палате интенсивной терапии (ПИТ), общая продолжительность госпитализации между группами достоверно не различались, $p > 0,05$. Инфузия симпатомиметиков потребовалась только в одном случае у пациента в исследуемой группе. В течение 5-и часов осуществлялась инфузия допамина в дозе 2–4 мкг/кг/мин, длительность ИВЛ, продолжительность нахождения в

Примечание. СИ — сердечный индекс; ИОПС — индекс общего периферического сосудистого сопротивления; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД_{ср} — среднее артериальное давление; ЦВД — центральное венозное давление; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; УИ — ударный индекс. * — $p < 0,01$ — отличия внутри группы в сравнении с исходными данными. # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,001$ — отличия между группами. Результаты представлены как медиана, 25-й и 75-й процентили. Сравнение проводили с применением критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Предоперационная характеристика больных									
Этап	Группа	СИ (л/мин/м ²)	ИОПС (дин/сек/см ⁵ /м ²)	ЧСС (сок/мин)	АД _{ср} (мм рт. ст.)	ЦВД (мм рт. ст.)	ДЗЛА (мм рт. ст.)	УИ (мл/м ²)	
Вводная анестезия	исследуемая контроль	1,84 (1,67; 2,02) 1,61 (1,46; 2,17)	3503 (2922,5; 4144,5) 3351 (2819; 4571,43)	53 (48,5; 65,5) 54 (50; 61)	83,5 (76; 95) 84 (75; 87)	7 (6; 9) 8 (6; 10)	10 (8; 13) 9 (8; 13)	32,97 (27,22; 38,7) 32,55 (26; 34,56)	
Перед ИК	исследуемая контроль	2,31# (1,99; 2,5) 2,05 (1,91; 2,25)	2613,68 (2276; 3035,89) 3068 (2467,29; 3272)	57 (50; 66) 56 (50; 67)	83 (81; 92) 86 (80; 93)	7,5 (6; 9) 7 (6; 9)	10 (9; 12) 10 (9; 13)	41,4# (34,73; 51,25) 36 (28,87; 41,28)	
5' после ИК	исследуемая контроль	3,08 (2,74; 3,33) 2,78 (2,55; 3)	1774## (1485; 2044) 2102,18 (1869,41; 2509,8)	78 (76; 85) 79 (74; 83)	71,5# (69; 80) 81 (72; 84)	8 (7; 11) 7 (5; 10)	12 (10; 15) 11 (9; 13)	40,89# (36,53; 42,15) 35,14 (32,2; 37,24)	
30' после ИК	исследуемая контроль	2,53 (2,27; 2,9) 2,3 (2,14; 2,76)	2219,21 (1976,9; 2461,5) 2205,76 (1953; 2606,51)	78 (72; 84) 77,5 (72; 83,5)	77 (70; 81) 75,5 (68,5; 84)	9 (7,5; 10,5) 8 (5; 9)	12 (9; 13) 10 (8,5; 12)	31,28 (29,17; 39,25) 29,94 (27,78; 33,73)	
Конец операции	исследуемая контроль	2,55 (2,11; 2,82) 2,4 (2,14; 2,76)	2500,5 (1896; 2878,5) 2478,87 (2229; 2966,67)	77,5 (72; 87) 81 (75; 85)	79 (74; 89) 79 (74; 91)	9 (7; 10) 8,5 (6; 10)	10 (8; 14) 9 (8; 11)	29,62 (28,15; 36,53) 29,64 (25,3; 33,25)	
120' после ИК	исследуемая контроль	2,5 (2,26; 2,7) 2,36 (2,2; 2,71)	2369,72 (1931; 2677) 2415 (2329,82; 2829,7)	79 (72; 89) 88 (78; 92)	78 (73; 87) 86 (78; 91)	8 (6,5; 10,5) 8 (6; 10)	10 (7; 11) 8 (6,5; 9)	33,58 (27,12; 34,94) 29,69 (25; 32,61)	
240' после ИК	исследуемая контроль	2,54 (2,26; 2,75) 2,65 (2; 2,85)	2107,39 (1891,33; 2647,1) 2440 (1915,49; 2702,7)	77 (68,5; 90) 81 (71; 93)	80 (72,5; 85) 82 (76; 84)	9 (8; 11,5) 9 (5; 11)	10,5 (8,5; 12) 9 (8; 12)	33,3 (28,99; 35,1) 30,81 (28,17; 35,63)	
360' после ИК	исследуемая контроль	2,5 (2,27; 2,8) 2,74 (2,31; 2,96)	2091 (1971; 2305) 2355,17 (1961,02; 2671,5)	78,5 (66; 88) 81,5 (76; 88)	78,5 (74; 82) 84 (75; 93)	9,5 (8; 11) 7 (6; 12)	11,5 (9; 13) 10 (8; 14)	33,29 (29,77; 36,06) 31,99 (27,85; 37,02)	
1-е сутки	исследуемая контроль	2,35** (2,27; 2,5) 2,49** (2,23; 2,72)	2178** (2008; 2580,65) 2448,98** (2379,18; 2752)	82,5** (74; 90) 83** (77; 90)	82 (77; 91) 85 (78; 89)	10 (9; 11) 9 (7; 11)	11 (10; 15) 13 (9; 15)	28,5 (26,23; 32,95) 28,31 (24,65; 31,08)	

Таблица 2

Таблица 3

Динамика сывороточных маркеров повреждения миокарда				
Этап	Группа	Тропонин I (нг/мл)	КФК (Ед/л)	КФК-МВ (нг/мл)
Исходно	Исследуемая	0,01 (0,01; 0,01)	380 (283; 501)	20 (14; 22)
	Контрольная	0,01 (0,01; 0,01)	380 (233; 434)	18 (14; 23)
6 часов после операции	Исследуемая	2,13 [#] (1,27; 3,15)	735,5 ^{**} (563; 890)	45,5 ^{**} (32; 53,5)
	Контрольная	2,37 [#] (1,48; 5,36)	600 ^{**} (582; 719)	39 ^{**} (33; 58)
1-е сутки	Исследуемая	0,93 ^{**} (0,45; 2,21)	1123 [#] (786; 1487)	48,5 ^{**} (32; 66)
	Контрольная	0,87 ^{**} (0,58; 2,46)	1012 [#] (795; 1299)	45 ^{**} (33; 58)
2-е сутки	Исследуемая	0,76 [*] (0,2; 1,09)	1585 [#] (1125; 2173)	49,5 ^{**} (42; 70)
	Контрольная	0,54 [*] (0,39; 2,00)	1386,5 [#] (993,5; 1934)	47,5 ^{**} (38,5; 69,5)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,001$ — отличия внутри группы в сравнении с исходными данными. Результаты представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиля. Сравнение проводили с применением критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 4

Характеристика послеоперационного периода			
Параметры	Значения показателей в группах		p
	исследуемая (n=24)	контрольная (n=28)	
Количество шунтов	3,01±1	3±1,2	нд
Время ИК, мин	62±17,7	67,1±20,3	нд
Окклюзия Ао, мин	36,6±14,8	38,8±13,9	нд
Спонтанное восстановление ритма, %	78,4	81,3	нд
Температура тела, °C	36,1±1,2	35,9±2	нд
Инотропная поддержка	1/24	0/28	нд
Длительность ИВЛ, час	4,53±1,5	5±1,53	нд
Интраоперационная кровопотеря, мл/кг	3,48±1,1	3,1±0,9	нд
Кровопотеря в первые 24 часа после операции, мл/кг	4,9±2,1	5,11±2,18	нд
Продолжительность нахождения в ПИТ, дн	1,89±0,5	1,92±0,5	нд

ПИТ и общая длительность госпитализации не отличалась от средних значений группы. Данных за повреждение миокарда по результатам электрокардиографии и эхокардиографии не получено. Характеристика послеоперационного периода представлена в табл. 4.

История существования кардиохирургии насчитывает уже несколько десятилетий. В последнее десятилетие в мире особенно возросло число пациентов ишемической болезнью сердца, которым необходимо выполнение операций реваскуляризации миокарда, большая часть из которых выполняется в условиях искусственного кровообращения [14–17]. Несмотря на такой большой опыт и постоянное совершенствование, периоперационная дисфункция миокарда остается главной причиной летальности после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК [18].

Ишемическое прекардионирование является общепризнанной и эффективной методикой как профилактики так и защиты миокарда во время ИК и окклюзии аорты [19, 20]. В 1993 году К. Przyklenk и его коллеги показали, что подобного эффекта ишемического прекардионирования можно достигнуть и при создании сублетальной ишемии участка тела человека вне зоны риска [21]. Данный феномен и был обозначен как дистанционное ишемическое прекардионирование.

Положительный эффект методики ДИП на сердце у людей был подтвержден в нескольких клинических исследованиях [22]. В нашем исследовании при оценке гемодинамики, сразу после выполнения последнего

эпизода ишемии-реперфузии мы наблюдаем статистически значимый прирост СИ в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой. Немедленное развитие эффекта описывается и в работах других авторов [23, 24]. Прирост СИ происходит за счет увеличения УИ, снижения ИОПСС и может быть объяснено механизмом ишемического прекардионирования.

Во время кратковременного (нефатального) ишемического эпизода в верхней конечности происходит выброс аденозина, брадикинина, опиоидов, норадреналина, свободных радикалов [25]. Во время реперфузии медиаторы вымываются и разносятся по всему организму. В свою очередь, в сердце происходит активация универсального внутриклеточного мессенджера — протеинкиназы С [26, 27]. Под ее действием АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, закрытые в норме, открываются. За счет этого происходит защитное укорочение сердечных потенциалов действия. Такой эффект имеет энергосберегающее значение, и при возникновении в ближайшее время повторной ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря всему этому миокард лучше переносит ишемию, в том числе более длительную и выраженную.

Ранее считалось, что кардиопротективный эффект ишемического прекардионирования проявляется непосредственно после кратковременных эпизо-

дов ишемии-реперфузии, а затем теряет свои защитные свойства через 1–2 часа [28]. В 1994 году D. Yellon в соавторстве с G. F. Baxter показали, что феномен «пост-ишемического прекодиционирования» может вновь развиваться через 12–24 часа с длительностью до 72 часов, но в ослабленной форме [29]. Подобная, отдаленная фаза толерантности к ишемическому повреждению миокарда была определена авторами как «второе окно защиты» («Second Window Of Protection – SWOP»), в отличие от раннего «классического ишемического прекодиционирования». Вероятно, поэтому после реваскуляризации миокарда у пациентов, включенных в наше исследование (стабильный и неосложненный послеоперационный период), в течение первых 24 часов после операции не выявляются значимые изменения в гемодинамике.

Клеточные механизмы «второго окна защиты» в настоящее время обсуждаются. Большинство исследователей сходятся во мнении, что они связаны с активацией белкового синтеза и модификацией функциональной активности белков вследствие геномного репрограммирования [30–32]. После первичного ишемического эпизода начинается модификация генов с последующим синтезом оксида азота, медиаторов кардиопротекции (iNOS, ЦОГ-2, MnСОD), белков теплового шока. Далее, в случае ишемии начинается продукция протективных молекул. Важное значение для «второго окна» имеет активация протеинкиназ и тирозинкиназ. Эти ферменты снижают степень апоптоза и меняют интенсивность воспалительной реакции через модуляцию синтеза провоспалительных факторов. В работах, проведенных с использованием изофлуранового [33] и севофлуранового прекодиционирования [34] показано, что через один год после оперативного вмешательства частота повторных случаев стенокардии и острого инфаркта миокарда была достоверно меньше в группах с прекодионированием.

Одним из признаков повреждения миокарда является увеличение уровня кардиоспецифических ферментов – тропонина I и МВ-КФК. Выброс ферментов происходит во время атриотомии, ишемии и реперфу-

зии сердца [35]. Поэтому повышение уровня концентрации тропонина I и МВ-КФК можно рассматривать как предиктор послеоперационного снижения сократительной способности сердца вследствие повреждения миокарда, а также потребности в инотропной терапии.

Для оценки данных о кардиопротективных свойствах ишемии-реперфузии мы исследовали динамику маркеров повреждения миокарда (тропонин I и МВ-КФК). Достоверных различий, описанных некоторыми авторами [36–38], между группами больных нами отмечено не было. Это объясняется тем, что исследуемые пациенты исходно имели хорошую сократительную способность сердца (фракция выброса левого желудочка >50%), сопутствующие заболевания только в стадии компенсации. В обеих группах пациентов отсутствовали периоперационные инфаркты миокарда. Данные других авторов [39, 40], полученные на разнообразном клиническом материале, свидетельствуют о кардиопротективном эффекте дистанционного ишемического прекодиционирования, что, наряду с доказанной нами безопасностью методики, на наш взгляд, указывает на необходимость исследования ее эффектов у пациентов с тяжелой сердечной патологией и увеличению объема выборки текущего исследования.

Заключение

Таким образом, при проведении методики дистанционного ишемического прекодиционирования у больных с ишемической болезнью сердца при операциях прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения на предперфузионном этапе мы наблюдали положительный гемодинамический эффект (увеличение сердечного и ударного индексов, снижение индекса общего периферического сосудистого сопротивления).

Требуется проведение дальнейших исследований с целью оценки эффективности использования методики ДИП у наиболее тяжелой категории кардиохирургических больных (фракция выброса левого желудочка <30%, наличие сопутствующей патологии).

Литература

1. Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996; 27 (Suppl 1): S1–S5.
2. Kirino T., Tsujita Y., Tamura A. Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991; 11 (2): 299–307.
3. Nandagopal K., Dawson T. M., Dawson V. L. Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 297 (2): 474–478.
4. Cutri J. C., Perrelli M. G., Cavalieri B. et al. Microvascular dysfunction induced by reperfusion injury and protective effect of ischemic preconditioning. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33 (9): 1200–1208.
5. Stenzel-Poore M. P., Stevens S. L., Xiong Z. et al. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states. *Lancet* 2003; 362 (9389): 1028–1037.
6. Stenzel-Poore M. P., Stevens S. L., Simon R. P. Genomics of preconditioning. *Stroke* 2004; 35 (11 Suppl 1): 2683–2686.
7. Raeburn C. D., Cleveland J. C., Zimmerman M. A., Harken A. H. Organ preconditioning. *Arch. Surg.* 2001; 136 (11): 1263–1266.

8. Kirino T. Ischemic tolerance. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22 (11): 1283–1296.
9. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1124–1136.
10. 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.
11. 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; 47 (11): 2277–2282.
12. Günaydin B., Cakici I., Soncul H. et al. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol. Res.* 2000; 41 (4): 493–496.
13. Venugopal V., Hausenloy D. J., Ludman A. et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart* 2009; 95 (19): 1567–1571.
14. Athuri P., Panlilio C. M., Liao G. P. et al. Transmyocardial revascularization to enhance myocardial vasculogenesis and hemodynamic function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135 (2): 283–291.

15. Nogueira C. R., Hueb W., Takiuti M. E. *et al.* Quality of life after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008; 91 (4): 217–222.
16. Foussas S. G., Tsiaousis G. Z. Revascularization treatment in patients with coronary artery disease. *Hippokratia* 2008; 12 (1): 3–10.
17. Lattouf O. M., Thourani V. H., Kilgo P. D. *et al.* Influence of on-pump versus off-pump techniques and completeness of revascularization on long-term survival after coronary artery bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (3): 797–805.
18. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97 (1): 215–252.
19. Thielmann M., Kottenberg E., Boengler K. *et al.* Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res. Cardiol.* 2010; 105 (5): 657–664.
20. Kharbada R. K., Li J., Konstantinov I. E. *et al.* Remote ischaemic preconditioning protects against cardiopulmonary bypass-induced tissue injury: a preclinical study. *Heart* 2006; 92 (10): 1506–1511.
21. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. *et al.* Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87 (3): 893–899.
22. 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): 98–105.
23. Kanoria S., Jalan R., Seifalian A. M. *et al.* Protocols and mechanisms for remote ischemic preconditioning: a novel method for reducing ischemia reperfusion injury. *Transplantation* 2007; 84 (4): 445–458.
24. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc. Res.* 2008; 79 (3): 377–386.
25. Сергиенко В. И., Петросян Э. А., Оноприев В. И., Лайпанов Х. И. Морфологические изменения лёгких при моделировании и лечении ишемических и реперфузионных повреждений конечности. *Общая реаниматология* 2006; II (5–6): 129–132.
26. Miura T., Tanno M., Sato T. Mitochondrial kinase signalling pathways in myocardial protection from ischaemia/reperfusion-induced necrosis. *Cardiovasc. Res.* 2010; 88 (1): 7–15.
27. Yang X., Cohen M. V., Downey J. M. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010; 24 (3): 225–234.
28. Marber M. S., Latchman D. S., Walker J. M., Yellon D. M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial. *Circulation* 1993; 88 (3): 1264–1272.
29. Baxter G. F., Marber M. S., Patel V. C., Yellon D. M. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 1994; 90 (6): 2993–3000.
30. Konstantinov I. E., Arab S., Li J. *et al.* The remote ischemic preconditioning stimulus modifies gene expression in mouse myocardium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 130 (5): 1326–1332.
31. Onody A., Zvara A., Hackler L. *et al.* Effect of classic preconditioning on the gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study. *FEBS Lett.* 2003; 536 (1–3): 35–40.
32. Simkhovich B. Z., Marjoram P., Poizat C. *et al.* Brief episode of ischemia activates protective genetic program in rat heart: a gene chip study. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59 (2): 450–459.
33. Amr Y. M., Yassin I. M. Cardiac protection during on-pump coronary artery bypass grafting: ischemic versus isoflurane preconditioning. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 14 (3): 205–211.
34. 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.
35. Meng Q. H., Zhu S., Sohn N. *et al.* Release of cardiac biochemical and inflammatory markers in patients on cardiopulmonary bypass undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Card. Surg.* 2008; 23 (6): 681–687.
36. 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.
37. Venugopal V., Ludman A., Yellon D. M., Hausenloy D. J. 'Conditioning' the heart during surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 35 (6): 977–987.
38. Jenkins D. P., Pugsley W. B., Alkhulaifi A. M. *et al.* Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997; 77 (4): 314–318.
39. Li L., Luo W., Huang L. *et al.* Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J. Surg. Res.* 2010; 164 (1): e21–e26.
40. Hoole S. P., Khan S. N., White P. A. *et al.* Remote ischaemic preconditioning does not attenuate ischaemic left ventricular dysfunction in humans. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (5): 497–505.

Поступила 22.11.10

Календарь ключевых международных мероприятий по анестезиологии-реаниматологии в 2011 г.

3–6 сентября 2011 г.
33th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism.
Gotenborg, Sweden
www.espen.org

14–17 сентября 2011 г.
European Burns Association Congress 2011.
The Hague, Netherlands
E-Mail: r.zikkenheimer@congresscare.com

1–5 октября 2011 г.
**24th European Society of Intensive Care Medicine
Annual Congress.**
Berlin, Germany. www.esicm.org

15–19 октября 2011 г.
**American Society of Anesthesiologists
Annual Meeting.** Chicago, IL. www.ASAhq.org