

О ВЛИЯНИИ ОБЪЕМА ТКАНИ, ПОДВЕРГАЕМОЙ ЭПИЗОДАМ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ, НА КАРДИОПРОТЕКТИВНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Радовский А.М., Баутин А.Е., Карпова Л.И., Маричев А.О.,
 Абуталимова Н.Р.*, Васильева Е.Ю., Блохина Н.В., Кучеренко В.С.,
 Гребенник В.К.

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.45.33.003

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
 им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Цель исследования. Повысить эффективность интраоперационной кардиопротекции при аортокоронарном шунтировании (АКШ) за счет применения модифицированной методики дистантного ишемического preconditionирования (ДИП).

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование включено 63 пациента, которым предстояло АКШ в условиях искусственного кровообращения. После рандомизации были сформированы 3 группы по 21 больному в каждой: 1-я – группа контроля, в которой ДИП не выполняли (КОНТРОЛЬ), 2-я – ДИП с ишемией-реперфузией одной нижней конечности (ДИП1), 3-я – ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей (ДИП2). Протокол ДИП включал 3 эпизода ишемии одной или двух нижних конечностей по 5 мин с интервалами реперфузии по 5 мин. Уровень тропонина I (сТnI) оценивали до индукции анестезии, через 30 мин, 12, 24, 36 и 48 часов после прекращения искусственного кровообращения. Значимость различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни, а также с помощью точного критерия Фишера. Данные представлены в виде медиана (25-й процентиль, 75-й процентиль).

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия в концентрации ТnI между группой КОНТРОЛЬ и группой ДИП2 в точках 12, 36 и 48 часов: КОНТРОЛЬ 1,82 (1,26; 2,33) нг/мл, ДИП2 1,1 (0,75; 1,54) нг/мл через 12 часов ($p = 0,01$), КОНТРОЛЬ 1,25 (0,74; 1,66) нг/мл, ДИП2 0,79 (0,45; 1,09) нг/мл через 36 часов ($p = 0,04$), КОНТРОЛЬ 0,85 (0,69; 1,84) нг/мл, ДИП2 0,51 (0,32; 0,92) нг/мл через 48 часов ($p = 0,03$). Обнаружены статистически значимые различия в концентрации ТnI между группой ДИП1 и ДИП2 в точках 12, 24 и 48 часов: ДИП1 1,94 (1,65; 2,44) нг/мл, ДИП2 1,1 (0,75; 1,54) нг/мл через 12 часов ($p < 0,001$), ДИП1 1,61 (1,25; 1,91) нг/мл, ДИП2 1,16 (0,55; 1,62) нг/мл через 24 часа ($p < 0,001$), ДИП1 0,85 (0,69; 1,84) нг/мл, ДИП2 0,51 (0,32; 0,92) нг/мл через 48 часов ($p = 0,014$). Между группой КОНТРОЛЬ и группой ДИП1 различий в концентрации тропонина I не обнаружено ни на одном из этапов исследования. Значимых различий в показателях клинического течения послеоперационного периода между группами не обнаружено.

Выводы. Модифицированный протокол выполнения ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей обладает кардиопротективным эффектом при АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Кардиопротективная эффективность ДИП зависит от объема ткани, подвергаемого ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП. Модифицированный протокол выполнения ДИП не влияет на гемодинамику и показатели клинического течения при АКШ в условиях ИК.

Ключевые слова: дистантное ишемическое preconditionирование; кардиохирургия; кардиопротекция, аортокоронарное шунтирование.

Введение

Ишемическая болезнь сердца является одной из основных причин смерти и инвалидизации во всем мире. Для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла тактикой выбора является операция

ABOUT THE INFLUENCE OF TISSUE VOLUME IS AFFECTED BY ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING

Radovskij A.M., Bautin A.E., Karpova L.I., Marichev A.O., Abutalimova N.R.*, Vasileva E.Yu., Blohina N.V., Kucherenko V.S., Grebennik V.K.
 Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg

Abstract. Aim. To increase the efficiency of intraoperative cardioprotection during coronary artery bypass grafting (CABG) by using of a modified technique of remote ischemic preconditioning (RIPC).

Materials and Methods. 63 patients which were scheduled for CABG were included into the prospective, randomized study. Three groups were formed after randomization: 1) Control group – without RIPC (CONTROL), 2) RIPC1 – RIPC with ischemia-reperfusion of one lower limb (RIPC1), 3) RIPC2 – RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs (RIPC2). RIPC protocol: three five-minutes episodes of one or two lower limbs ischemia with five-minutes reperfusion intervals. Troponin I (cTnI) level were assessed prior to induction of anesthesia, at 30 min, 12, 24, 36 and 48 hours after the cessation of CPB. Significant differences were assessed by the nonparametric Mann-Whitney and Fisher's exact tests. Data are presented as median (25th percentile, 75th percentile).

Results. Significant differences in cTnI were found between CONTROL and RIPC2 groups at 12, 36 and 48 hours: CONTROL 1,82 (1,26; 2,33) ng/ml, RIPC2 1,1 (0,75; 1,54) ng/ml respectively at 12 hours ($p = 0,01$), CONTROL 1,25 (0,74; 1,66) ng/ml, RIPC2 0,79 (0,45; 1,09) ng/ml respectively at 36 hours ($p = 0,04$), CONTROL 0,85 (0,69; 1,84) ng/ml, RIPC2 0,51 (0,32; 0,92) ng/ml respectively at 48 hours ($p = 0,03$). Significant differences in cTnI were found between RIPC1 and RIPC2 groups at 12, 24 and 48 hours: RIPC1 1,94 (1,65; 2,44) ng/ml, RIPC2 1,1 (0,75; 1,54) ng/ml respectively at 12 hours ($p < 0,001$), RIPC1 1,61 (1,25; 1,91) ng/ml, RIPC2 1,16 (0,55; 1,62) ng/ml respectively at 24 hours ($p < 0,001$), RIPC1 0,85 (0,69; 1,84) ng/ml, RIPC2 0,51 (0,32; 0,92) ng/ml respectively at 48 hours ($p = 0,014$). There were no significant differences found in cTnI between CONTROL and RIPC1 groups during the whole study. There were no significant differences found in the clinical course of the postoperative period groups.

Conclusions. The modified protocol RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs has a cardioprotective effect in CABG with CPB. The cardioprotective efficacy of RIPC depends on the volume of tissue affected by ischemia-reperfusion during the implementation of the protocol of RIPC. The modified protocol RIPC does not affect hemodynamics and clinical course of the postoperative period in CABG with CPB.

Keywords: remote ischemic preconditioning; cardiac surgery; cardioprotection, CABG.

аортокоронарного шунтирования (АКШ). При АКШ с использованием искусственного кровообращения (ИК) во время основного этапа операции сердце неминуемо подвергается ишемии, которая может приводить к повреждению миокарда. Дополнительными факторами поражения

* e-mail: abautin@mail.ru

являются запускаемая ИК системная воспалительная реакция, электролитные нарушения и физиологическое несовершенство кардиоплегии. Защита миокарда во время кардиохирургической операции является одной из основных проблем современной кардиоанестезиологической и перфузиологической практики. Принимая во внимание тот факт, что кардиоплегия сохраняет свои позиции основного способа противоишемической защиты миокарда, необходимо отметить постоянно продолжающийся поиск дополнительных методов кардиопротекции. Одним из подобных нефармакологических подходов стало дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП), уже продемонстрировавшее кардиопротективную эффективность при соблюдении определенных клинических условий.

Методика ДИП подразумевает под собой выполнение нескольких эпизодов ишемии-реперфузии в удаленном от защищаемого органа регионе. Как правило, на нижнюю или верхнюю конечность накладывается манжета для неинвазивного измерения артериального давления (АД) с дальнейшим нагнетанием в нее воздуха, до давления, превышающего систолическое АД на 40 мм рт. ст. Эпизод ишемии длится 5 минут, затем следует 5-минутный интервал реперфузии. Подобный цикл выполняется трижды. Наиболее изученным механизмом действия методики является гуморальный. В соответствии с современными представлениями в ответ на ишемию отдаленного органа в кровоток выделяются медиаторы: брадикинин, аденозин и эндорфины. Эти вещества действуют на рецепторы, расположенные на мембране кардиомиоцитов, запуская, таким образом, сложный внутриклеточный биохимический каскад, основными участниками которого становятся протеинкиназы типов А, В и С, а также гликоген-синтетаза-киназа β . Под воздействием этих трансмиттеров происходит активация АТФ-зависимых калиевых каналов, что вызывает умеренный протекторный отек матрикса митохондрий, уменьшение образования активных форм кислорода, а также снижение тока ионов кальция [5; 6; 7]. На стадии реперфузии основным эффектором считается неспецифическая митохондриальная пора [5]. Кардиопротекция осуществляется путем ингибирования протеинкиназами типа В и С фермента гликоген-синтетазы-киназы β , что удерживает неспецифические митохондриальные поры в закрытом состоянии, предотвращая отек митохондрий с дальнейшими фатальными последствиями для кардиомиоцита.

За период с 2006 по 2018 гг. по данным, полученным из библиографической базы PubMed, выполнено 39 клинических контролируемых исследований ДИП у кардиохирургических больных, в которые было включено почти 8000 пациентов. Кроме того, выполнено 17 мета-анализов, посвященных применению данной методики в кардиохирургии. Тем не менее, вопрос об эффективности ДИП до сих пор остается открытым, так как результаты исследований и мета-анализов носят противоречивый

характер. Внимательный анализ выполненных контролируемых исследований ДИП позволяет выделить следующие возможные причины их отрицательных результатов: гетерогенность групп сравнения, применение ДИП на фоне факторов, которые угнетают прекондиционирование (сахарный диабет, старческий возраст, анестезия на основе пропофола), наконец, использование в большинстве работ ишемии-реперфузии верхних конечностей, без настойчивых усилий по модификации методики ДИП [3; 4].

В большинстве исследований, посвященных кардиопротективной эффективности ДИП, выполнялась ишемия-реперфузия верхней конечности, что подразумевает использование меньшего объема ткани по сравнению с применением ДИП на нижней конечности. Стоит отметить, что ишемия-реперфузия нижней конечности использовалась лишь в 7 работах, в 6 из которых кардиопротективная эффективность ДИП подтвердилась. Указанные данные литературы позволили нам сформулировать гипотезу о том, что ишемия-реперфузия большего массива ткани при выполнении методики ДИП вызывает более сильный выброс биологически активных субстанций, таких как аденозин, брадикинин и эндорфины, что, в свою очередь, ведет к более эффективной реализации органопротективных свойств ишемического прекондиционирования.

Для проверки указанной гипотезы мы провели клиническое исследование, определив следующую конечную цель: повысить эффективности интраоперационной кардиопротекции при АКШ путем применения модифицированной методики ДИП.

Материалы и методы

Одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ишемии-реперфузии на кардиопротективную эффективность ДИП было выполнено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Критериями включения в исследование являлись: подписанное информированное согласие; возраст от 18 до 75 лет; планируемое АКШ в условиях ИК. Были определены следующие критерии невключения: наличие ХСН IV ф.к. по NYHA; фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%; сахарный диабет; сепсис; аутоиммунные заболевания; инфекционный эндокардит; нарушение артериального кровоснабжения нижних конечностей выше I ст. (по А.В. Покровскому 1978 г.); варикозная болезнь вен нижних конечностей.

В соответствии с указанными выше критериями в исследование были включены 63 пациента, которые с применением метода конвертов были рандомизированы на три группы. В первой группе (Контроль) ДИП не выполняли, во второй группе (ДИП1) протокол дистантного ишемического прекондиционирования предполагал ише-

мио-реперфузию одной нижней конечности, в третьей группе (ДИП2) выполняли ишемию-реперфузию двух нижних конечностей.

Протокол ДИП. После индукции анестезии пациентам из групп ДИП1 и ДИП2 выполняли ДИП по следующему протоколу: на одну (ДИП1) или две (ДИП2) нижние конечности в область средней трети бедра накладывалась манжета для неинвазивного измерения АД. Далее в манжету нагнетался воздух до давления, превышающего систолическое АД на 40 мм рт. ст. Период ишемии длился 5 минут, затем следовал 5-минутный интервал реперфузии. Подобный цикл повторялся трижды. Пациентам из группы контроля манжета на нижнюю конечность накладывалась, но воздух не нагнетался, эпизоды ишемии-реперфузии не выполнялись.

Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Во время операции использовался следующий мониторинг: ЭКГ в 7 отведениях с анализом сегмента ST, пульсоксиметрия, инвазивное измерение АД, измерение назальной и ректальной температур, а также измерение центрального венозного давления, давления в легочной артерии, температуры крови и показателей центральной гемодинамики с помощью катетера Swan-Ganz. Интраоперационный контроль указанных выше показателей проводился с помощью системы «Datex Ohmeda S/5» (GE Healthcare), «Philips intellivue MX800» (Philips). Во всех случаях осуществлялась общая комбинированная анестезия по эндотрахеальной методике с использованием севофлурана и фентанила. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и ингаляционная анестезия проводилась с помощью наркозно-дыхательного аппарата «Datex Ohmeda ADU Care station S/5» (GE Healthcare), «Dräger Zeus Infinity Empowered» (Dräger). Индукция проводилась путем медленной инфузии пропофола в дозировке 1,5 мг/кг в комбинации с введением фентанила (5 мкг/кг) и пипекурония бромидом (0,1 мг/кг). Для поддержания анестезии использовалась ингаляция севофлурана с концентрацией в конечно-выдыхаемой смеси 1,5–2,5%. Во время ИК севофлуран подавался в оксигенатор в концентрации 1,5%. Анальгетический компонент обеспечивался за счет введения фентанила в дозировке 5 мкг/кг/час. После отключения от аппарата ИК продолжалась комбинированная анестезия севофлураном и фентанилом.

Перфузиологическое обеспечение проводилось в соответствии с протоколом, принятым в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ИК проводили с применением аппаратов «Maquet HL 20» (Maquet AG) и «Stockert S III» (Sorin Group), а также «Stockert S V» (Sorin Group), с которыми использовали мембранные оксигенаторы «Maquet», «Didaco», «Terumo». Перфузия осуществлялась в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры $36 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Объемная скорость перфузии составляла 2,4–2,6 л/мин/м². Адекватность ИК оценивали по уровню среднего АД (60–80 мм рт. ст.), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния.

Характеристика хирургического этапа. Хирургический доступ и доступ для подключения аппарата ИК обеспечивали посредством срединной стернотомии. После выделения *arteria thoracica interna* вводили гепарин в дозировке 300 ЕД/кг, после достижения показателем активированного времени свертывания (АСТ) уровня более 450 с выполнялась канюляция аорты и правого предсердия двухступенчатой венозной канюлей. Зажим на аорту накладывался выше места отхождения коронарных артерий. Проксимальнее зажима в корень аорты устанавливался катетер для антеградной кардиopleгии и дренажа левых камер сердца, в коронарный синус устанавливался катетер для ретроградной кардиopleгии. После пережатия аорты проводили кровяную тепловую анте-ретроградную кардиopleгию с использованием раствора, содержащего 20 ммоль/л KCl. Далее каждые 15 минут следовал сеанс ретроградной кардиopleгии с мониторингом давления в коронарном синусе с использованием раствора, содержащего 8 ммоль/л KCl. После формирования дистальных анастомозов проводилась реперфузия в соответствии с длительностью пережатия аорты. Далее снимался зажим с аорты с последующим формированием проксимальных анастомозов.

Оценка кардиопротективной эффективности ДИП. С целью оценки кардиопротективной эффективности ДИП учитывалась динамика концентрации тропонина I (TnI). Концентрация TnI определялась перед индукцией анестезии, через 30 минут, 12, 24, 36 и 48 часов после завершения ИК. Также изучали изменения показателей центральной гемодинамики, измеренных методом препульмональной термодилуции и проводили учет параметров клинического течения, таких как характер восстановления сердечной деятельности, наличие аритмий в послеоперационном периоде, длительность послеоперационной респираторной поддержки, потребность в инотропной терапии, длительность нахождения в ОРИТ, наличие осложнений, а также длительность госпитализации и летальность.

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Учитывая ненормальность распределения, значимость различий оценивали непараметрическим методом Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль, 75-й процентиль).

Результаты исследования и их обсуждение

Мы не выявили значимых различий между группами как в показателях исходного состояния пациентов (табл. 1), так и в основных интраоперационных характеристиках (табл. 2).

При анализе концентрации тропонина I получены следующие данные: в группе ДИП2 уровень активности маркера повреждения миокарда был значимо ниже в

Табл. 1. Показатели исходного состояния пациентов в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 63

Показатель	Контрольная группа (n = 21)	Группа ДИП 1 (n = 21)	Группа ДИП 2 (n = 21)
Возраст, лет	63 (59; 67)	62 (58; 68)	63 (58; 67)
Пол	Мужчины, абс. (%)	10 (47,6%)	11 (52,3%)
	Женщины, абс. (%)	11 (52,3%)	10 (47,6%)
ППТ, м ²	1,97 (1,84; 2,2)	1,97 (1,90; 2,1)	1,97 (1,90; 2,1)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)
ИМ в анамнезе, абс.	13 (61,9%)	15 (71,4%)	14 (66%)
ФВ ЛЖ	67 % (60; 70)	62 % (58; 70)	62 % (55; 67)

Примечание: по всем представленным показателям между группами не обнаружено статистически значимых различий (p>0,05). ППТ – площадь поверхности тела; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Табл. 2. Показатели интраоперационного течения АКШ в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 63

Показатель	Контрольная группа (n = 21)	Группа ДИП 1 (n = 21)	Группа ДИП 2 (n = 21)
Время ИК	103 (92; 130)	100 (81; 124)	90 (87; 105)
Время пережатия аорты, мин.	62 (56; 72)	59 (43; 72)	60 (57; 63)
Дефибрилляция на этапе восстановления, абс. (%)	2 (9,52 %)	1 (4,7%)	2 (9,52)
Количество шунтов, n	4 (3; 4)	3 (3; 4)	3 (3; 4)

Примечание: по всем представленным показателям между группами не обнаружено статистически значимых различий (p>0,05).

точках 12, 36 и 48 часов при сравнении с контрольной группой (табл. 3). Также была выявлено статистически значимое различие в точках 12, 24 и 48 часов при сравнении группы ДИП1 с группой ДИП2: в группе ДИП2 уровень тропонина I был значимо ниже (табл. 4). При сравнении контрольной группы с группой ДИП1 значимых различий выявлено не было ни на одном из этапов исследования (табл. 5).

При сравнении площади под кривой динамики концентраций тропонина I выявлено значимое различие между группами (Рис. 1). Площадь под кривой была значимо ниже в группе ДИП2: 44,1 (27,1; 59,7) нг/мл/48 ч против 70,2 (52,0; 84,6) нг/мл/48 ч в группе ДИП1 (p = 0,001) и 68,8 (45,0; 90,2) нг/мл/48 ч в группы контроля (p = 0,018)

Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния ДИП на параметры гемодинамики. При межгрупповом сравнении значимых различий обнаружено не было (табл. 6).

Во всех группах наблюдалось увеличение сердечного индекса (СИ) и снижение индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) (тенденция к вазоплегии) после отключения от ИК, что, по всей види-

Табл. 3. Концентрация тропонина I (нг/мл) в контрольной группе и группе ДИП 2, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 42

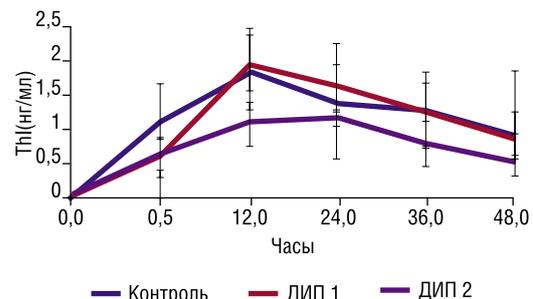
Этап	Контрольная группа (n = 21)	Группа ДИП 2 (n = 21)	Манна-Уитни U-тест
Исходно	0,02 (0,01; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	p = 0,11
30 минут	1,08 (0,38; 1,64)	0,61 (0,29; 0,86)	p = 0,06
12 часов	1,82 (1,26; 2,33)	1,1 (0,75; 1,54)	p = 0,01
24 часа	1,37 (1,01; 2,21)	1,16 (0,55; 1,62)	p = 0,06
36 часов	1,25 (0,74; 1,66)	0,79 (0,45; 1,09)	p = 0,04
48 часов	0,9 (0,61; 1,24)	0,51 (0,32; 0,92)	p = 0,03

Табл. 4. Концентрация тропонина I (нг/мл) в группах ДИП 1 и ДИП 2 медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 42

Этап	Группа ДИП1 (n = 21)	Группа ДИП 2 (n = 21)	Манна-Уитни U-тест
Исходно	0,01 (0,01; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	p = 0,68
30 минут	0,64 (0,52; 0,84)	0,61 (0,29; 0,86)	p = 0,4
12 часов	1,94 (1,65; 2,44)	1,1 (0,75; 1,54)	p < 0,001
24 часа	1,61 (1,25; 1,91)	1,16 (0,55; 1,62)	p < 0,001
36 часов	1,23 (0,99; 1,79)	0,79 (0,45; 1,09)	p = 0,065
48 часов	0,85 (0,69; 1,84)	0,51 (0,32; 0,92)	p = 0,014

Табл. 5. Концентрация тропонина I (нг/мл) в контрольной группе и группе ДИП 1, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 42

Этап	Контрольная группа (n = 21)	Группа ДИП 1 (n = 21)	Манна-Уитни U-тест
Исходно	0,02 (0,01; 0,02)	0,01 (0,01; 0,02)	p = 0,61
30 минут	1,08 (0,38; 1,64)	0,64 (0,52; 0,84)	p = 0,11
12 часов	1,82 (1,26; 2,33)	1,94 (1,65; 2,44)	p = 0,45
24 часа	1,37 (1,01; 2,21)	1,61 (1,25; 1,91)	p = 0,19
36 часов	1,25 (0,74; 1,66)	1,23 (0,99; 1,79)	p = 0,41
48 часов	0,9 (0,61; 1,24)	0,85 (0,69; 1,84)	p = 0,66

**Рис. 1.** Динамика концентрации тропонина I в группах исследования.

мости, обусловлено ревазуляризацией миокарда, а также активацией системного воспалительного ответа.

При сравнении показателей клинического течения значимых различий между группами выявлено не было (табл. 7). Отмечалась тенденция к меньшей длительности нахождения в ОРИТ пациентов из группы ДИП2. Случаев

Радовский А.М., Баутин А.Е., Карпова Л.И. и др.
О ВЛИЯНИИ ОБЪЕМА ТКАНИ, ПОДВЕРГАЕМОЙ ЭПИЗОДАМ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ,
НА КАРДИОПРОТЕКТИВНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Табл. 6. Показатели гемодинамики большого круга кровообращения в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 63

Показатель		Исходно	30 минут после ИК	12 часов после ИК
СИ, л/мин/м ²	Контр.	2,1 (1,9; 2,5)	3,0 (2,7; 3,5)	2,6 (2,2; 3,0)
	ДИП 1	2,0 (1,8; 2,2)	2,8 (2,4; 3,0)	2,6 (2,3; 2,8)
	ДИП 2	2,0 (1,7; 2,3)	2,9 (2,4; 3,2)	2,6 (2,4; 3,1)
ИУО, мл/м ²	Контр.	34,1 (31,3; 36,8)	40,8 (34,4; 46,3)	35,0 (28,8; 39,1)
	ДИП 1	33,7 (29,4; 38,0)	34,9 (31,7; 40,6)	33,1 (29,4; 36,2)
	ДИП 2	34,0 (30,4; 43,4)	36,1 (33,4; 42,9)	32,9 (30,5; 40,3)
ИОПСС, Дин/сек* см ⁻⁵ /м ²	Контр.	2700 (2451; 2807)	1868 (1552; 2240)	2096 (1376; 2395)
	ДИП1	2868 (2552; 3240)	1956 (1468; 2463)	2150 (1739; 2465)
	ДИП2	3096 (2376; 3395)	1869 (1546; 2196)	2110 (1709; 2364)
АД ср., мм рт. ст.	Контр.	79 (69; 90)	75 (70; 79)	79 (72; 82)
	ДИП1	81 (75; 88)	72 (67; 75)	80 (75; 86)
	ДИП2	79 (70; 90)	68 (63; 75)	85 (74; 91)

Примечание: по всем представленным показателям между группами не обнаружено статистически значимых различий. СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; АД ср. – среднее артериальное давление.

развития острой сердечной недостаточности, требующей вспомогательной поддержки кровообращения, а также летальных исходов не было, все пациенты выписаны из стационара.

Заключение

Разработанный нашим коллективом модифицированный протокол ДИП с использованием ишемии-реперфузии двух нижних конечностей [2] ранее доказал свою кардиопротективную эффективность при протезировании аортального клапана [1]. Однако выполненные на предыдущем этапе научные работы не предусматривали сравнение эффективности предложенной модифицированной методики ДИП с традиционным протоколом, предполагающим ишемию-реперфузию одной конечности. Эта задача была решена в настоящем исследовании, результаты которого показали, что больший объем ткани, подвергаемый ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, ассоциирован с более выраженной кардиопротекцией. В тоже время, необходимо отметить, что в единственной экспериментальной работе, посвященной рассматриваемой проблеме, Jacob Johnsen и соавт. продемонстрировали отсутствие различий в кардиопротективных эффектах ДИП с использованием одной или двух задних конечностей у мышей. Межгрупповых различий в размерах зон инфаркта миокарда после 25-минутной ишемии обнаружено не было [8]. Не подтвержденное в нашем исследовании влияние ДИП на показатели клинического течения может быть связано с небольшим объемом выборки.

Табл. 7. Основные показатели клинического течения раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 63

Показатель	Контрольная группа (n = 21)	ДИП 1 (n = 21)	ДИП 2 (n = 21)
Продолжительность ИВЛ, ч.	8 (7; 10)	8 (8; 13)	9 (8; 10)
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч.	21 (18; 22)	22 (20; 24)	19,5 (18; 22,5)
ОСН, требующая ВАБК, ЭКМО, абс.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ФП, абс.	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,7%)
ОНМК, абс.	0 (0%)	1 (4,7%)	0 (0%)
Делирий, абс.	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,7)
Острая дыхательная недостаточность, абс.	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,52)
Острая почечная недостаточность с необходимостью ЗПТ, абс.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Кровотечение, абс.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Инфекции, абс.	1 (4,7%)	1 (4,7%)	2 (9,52%)
Адреналин больше 0,05 мкг/кг/мин, абс.	1 (4,76%)	3 (14,29%)	2 (9,52)
Использование вазопрессоров, абс.	8 (38,1%)	10 (47,6%)	8 (38,1%)
Летальность, абс.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Продолжительность госпитализации, сут.	16 (13; 19)	17 (15; 20)	18 (14; 20)

Примечание: статистически значимых различий между группами обнаружено не было. ВАБК – внутриаортальный баллонный контрпульсатор, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОСН – острая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушения мозгового кровообращения, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Таким образом мы считаем, что разработанная нами модификация протокола ДИП является более эффективной, чем традиционные протоколы с ишемией-реперфузией одной конечности. Однако окончательное подтверждение этого факта требует выполнения исследования в выборке кардиохирургических пациентов большей мощности.

Выводы

1. Модифицированный протокол выполнения ДИП обладает кардиопротективным эффектом при АКШ в условиях ИК.
2. Кардиопротективная эффективность ДИП зависит от объема ткани, подвергаемого ишемии-реперфузии во время выполнения протокола методики ДИП.
3. Модифицированный протокол выполнения ДИП не влияет на гемодинамику и показатели клинического течения при АКШ в условиях ИК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баутин А.Е., Галагудза М.М., Даценко С.В., и др. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №3. – С. 11–17. [Bautin AE, Galagudza MM, Datsenko SV, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on perioperative period in elective aortic valve replacement. *Anesteziol Reanimatol.* 2014;(3.):11–17. (In Russ).]
2. Патент РФ на изобретение № 2538044/14.11.14. Даценко С.В., Баутин А.Е., Ташханов Д.М., и др. Способ защиты миокарда во время протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. [Patent RUS №2538044/14.11.14. Datsenko SV, Bautin AE, Tashkhanov DM, et al. Sposob zashchity miokarda vo vremya protezirovaniya aortal'nogo klapana v usloviyah iskusstvennogo krovoobrashcheniya. (In Russ).]
3. Радовский А.М., Баутин А.Е., Карпова Л.И., и др. Отрицательные результаты рандомизированных исследований дистантного ишемического preconditionирования – неэффективность методики или несовершенство дизайна? // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т.12. – № 2. – С. 103–107. [Radovskiy AM, Bautin AE, Karpova LI, et al. Negative randomized clinical trials of remote ischemic preconditioning: method failure or failure of design? *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2017;12(2):103–107. (In Russ).]
4. Zangrillo A, Musu M, Greco T, et al. Additive effect on survival of anaesthetic cardiac protection and remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134264. doi: 10.1371/journal.pone.0134264.
5. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, et al. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1535–1549. doi: 10.1172/JCI19906.
6. Murphy E, Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:51–67. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.163645.
7. Ruiz-Meana M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship. *Cardiovasc Res.* 2012;96(2):157–159. doi: 10.1093/cvr/cvs177.
8. Johnsen J, Pryds K, Salman R, et al. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Res Cardiol.* 2016;111(2):10. doi: 10.1007/s00395-016-0529-6.