

На правах рукописи

Пономарев Дмитрий Николаевич

**ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск - 2015 г.

Работа выполнена в Центре анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ломиворотов Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Подоксенов Юрий Кириллович

(заведующий отделением анестезиологии ФГБУ «НИИ кардиологии», г.Томск)

доктор медицинских наук, профессор **Шевченко Владимир Петрович**

(заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна»)

Ведущая организация:

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г.Кемерово

Защита состоится **23 сентября 2015** на заседании диссертационного совета

Д 208.063.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: г. Новосибирск-55, ул. Речкуновская, 15, e-mail: ds-meshalkin@yandex.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ННИИПК» Минздрава РФ и на сайте <http://www.meshalkin.ru>

Автореферат разослан _____ года

Ученый секретарь диссертационного совета
д-р мед. наук, профессор

Ленько Е.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ	аортокоронарное шунтирование
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИК	искусственное кровообращение
СВР	системная воспалительная реакция
ИП	ишемическое прекондиционирование
ДИП	дистантное ишемическое прекондиционирование
ВПС	врожденные пороки сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
FiO_2	фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
СИ	сердечный индекс
ДЗЛК	давление заклинивания легочных капилляров
ИОПСС	индекс общего периферического сопротивления
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ИМ	инфаркт миокарда
ФП	фибрилляция предсердий
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ЭКГ	электрокардиограмма
ЧСС	частота сердечных сокращений
САД	среднее артериальное давление
ЦВД	центральное венозное давление
КФК	креатинфосфокиназа
БТШ	белок теплового шока
ФНО- α	фактор некроза альфа
ИЛ	интерлейкин
НСЕ	нейронспецифическая енолаза
ROC	receiver operating characteristic
СВ	сердечный выброс
ФВ	фракция выброса
ЛЖ	левый желудочек

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является основным методом хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на развитие технических возможностей стабилизации миокарда, в большинстве случаев выполнение АКШ требует применения методики искусственного кровообращения (ИК), инициирующего каскад условно патологических процессов, приводящих к повреждению тканей и нарушению функции органов. Во время операции миокард подвергается повреждающему воздействию в результате ишемии-реперфузии, оксидативного стресса, системной воспалительной реакции (СВР), хирургического стресса и т.д. Кроме того, поражение органов, в первую очередь головного мозга, происходит в результате макро- и микроэмболизации атеросклеротическими массами, воздухом, жировыми частицами, тромбоцитарными агрегатами и др. (Roach GW et al., 1996). Как следствие, неврологические осложнения, возникающие в 0,1-12% случаев (Wolman LR et al., 1999), занимают важное место в структуре осложнений кардиохирургических вмешательств.

Таким образом, организм подвергается комплексному и многоступенчатому повреждающему воздействию, способному приводить к органной или полиорганной дисфункции в периоперационном периоде и ухудшению клинического исхода.

Повреждение миокарда при АКШ, встречающееся в 3-30% случаев (Yau J, 2008), является результатом взаимодействия нескольких сложных и взаимозависимых механизмов, включающих образование активных форм кислорода, внутриклеточную перегрузку кальцием, дисфункцию эндотелия микрососудистого русла и измененный метаболизм миокарда (Carden DL, Granger DN, 2000).

Поиск способов интраоперационной защиты органов продолжается вместе с развитием кардиохирургии. Одним из эффективных методов защиты

сердца от повреждения в результате ишемии-реперфузии является ишемическое preconditionирование (ИП), представляющее собой стратегию активации эндогенных протективных возможностей организма (Лихванцев ВВ и др., 2011). Феномен ИП в миокарде впервые был описан Murry SE и соавт. (Murry SE et al., 1986). По протоколу выполненного авторами исследования, четыре коротких эпизода окклюзии коронарной артерии собаки, перемежающиеся пятиминутными периодами реперфузии, перед длительной 40-минутной окклюзией значительно уменьшали размер инфарктного участка миокарда – до 7,3% площади зоны риска по сравнению с 29,4% у животных, не подвергавшихся ИП.

В ходе дальнейших исследований было также установлено, что протективный эффект ИП может быть воссоздан путем создания сублетальной ишемии участка миокарда вне зоны риска (Przyklenk K et al., 1993). Данное явление получило название дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) и претерпело бурное развитие в кардиохирургии, в частности, было показана возможность межорганной защиты (Gho BC et al., 1996). Наиболее часто используемый протокол ДИП заключается в создании от трех до пяти эпизодов ишемии конечности длительностью 5 минут с пятиминутными интервалами реперфузии. Считается, что preconditionирующий сигнал передается от места нанесения (конечность) к органу-мишени (сердце) посредством гуморального, нервного путей или их комбинации (Kharbanda R et al., 2002, Loukogeorgakis S et al., 2005).

Несмотря на обилие выполненных исследований, существующие на настоящий момент данные об эффективности применения ДИП в кардиохирургии весьма противоречивы. Кардиопротективный эффект методики был показан в хирургии врожденных пороков сердца (ВПС) (Cheung M et al., 2006) и ИБС (Hausenloy D, et al., 2007, Venugopal V et al., 2009, Thielmann M et al., 2010, Kottenberg E et al., 2012, Thielmann M et al.,

2013). В то же время, в ряде исследований были получены противоположные данные (Rahman I et al., 2010, Pavione M et al., 2012, Hong M et al., 2013).

Кроме того, несмотря на большую экспериментальную доказательную базу, указывающую на нейропротективные свойства ДИП, клинические исследования данного аспекта применения методики единичны. Эффект ДИП на динамику маркера нейронального повреждения S-100 не был подтвержден у больных при операции АКШ (Lucchinetti E et al., 2012).

Резюме

Существующие на настоящий момент литературные данные о возможностях применения ДИП для защиты миокарда и головного мозга в кардиохирургии противоречивы. Наличие данных о защитных свойствах ДИП, полученных в экспериментальных условиях, послужило основанием для выполнения данной работы.

Дизайн исследования

Одноцентровое простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность применения ДИП для защиты органов у больных ИБС при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Задачи исследования

1. Изучить параметры центральной гемодинамики у больных с применением ДИП на этапах операционного и ближайшего послеоперационного периодов.

2. Дать сравнительную оценку динамики маркеров повреждения миокарда (тропонин I, креатинфосфокиназа, МВ-фракция креатинфосфокиназы) и белков теплового шока в основной и контрольной группах.
3. Исследовать динамику маркеров оксидативного стресса и воспалительной реакции в основной и контрольной группах.
4. Изучить динамику маркеров повреждения головного мозга (нейронспецифическая енолаза, белок S100) и степень когнитивной дисфункции в основной и контрольной группах.
5. Дать сравнительную оценку клинического течения периоперационного периода у обследованных больных.

Научная новизна

Впервые выполнена оценка влияния ДИП на оксидативный стресс у больных при операции АКШ в условиях ИК. Показано, что применение ДИП не влияет на выраженность оксидативного стресса и антиокислительную активность у данной категории больных. Показано значение плазменной концентрации пероксидов в качестве предиктора продленной госпитализации после операции АКШ.

Впервые проведен анализ воздействия ДИП на динамику про- и противовоспалительных цитокинов у больных при операции АКШ в условиях ИК. Установлено, что использование ДИП не влияет на активность про- и противовоспалительных цитокинов у данной категории больных.

Впервые проведен анализ воздействия ДИП на динамику маркера повреждения центральной нервной системы нейронспецифичной енолазы у больных при операции АКШ в условиях ИК. Показано, что применение ДИП не влияет на динамику нейронспецифичной енолазы у данной категории больных.

Впервые изучен эффект применения ДИП на когнитивную функцию у больных при реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Установлено, что у

данной категории больных использование ДИП не оказывает влияния на когнитивную функцию.

Впервые исследовано влияние ДИП на динамику цитопротекторных белков теплового шока у больных при реваскуляризации миокарда. Показано, что применение методики ДИП не оказывает влияния на концентрацию белков теплового шока у исследованной категории больных.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

В отличие от данных других авторов, касающихся применения ДИП для защиты миокарда (Hausenloy D et al., 2007, Venugopal V et al., 2009, Thielmann M et al., 2010, Kottenberg E et al., 2012, Thielmann M et al., 2013), в выполненном исследовании установлено, что использование методики не оказывает влияния на динамику маркеров повреждения миокарда и степень контрактальной дисфункции после реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточная мощность исследования (90% для первичной точки) и высокий методологический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Все выводы и рекомендации были опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Практическая значимость работы и внедрение результатов в практику

Применение ДИП не обладает практической значимостью для защиты миокарда и поддержания гемодинамики у больных с сохранной ФВ ЛЖ при операции АКШ в условиях ИК.

Использование методики ДИП не является эффективным методом модуляции оксидативного стресса и системной воспалительной реакции у больных при реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Плазменная концентрация пероксидов является достоверным предиктором продленной госпитализации после операции КШ.

Применение ДИП не имеет практической значимости для снижения нейронального повреждения и когнитивной дисфункции у больных при операции АКШ в условиях ИК.

Использование ДИП не оказывает местного или системного повреждающего воздействия и является безопасным для применения.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования

В период с июня 2009 по ноябрь 2010 гг. на базе отделения анестезиологии и реанимации взрослых федерального государственного бюджетного учреждения «ННИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» министерства здравоохранения Российской Федерации были обследованы 96 пациентов, которым выполнялось АКШ пораженных коронарных артерий в условиях ИК.

Все пациенты, которым планировалось коронарное шунтирование в условиях ИК, рассматривались на предмет соответствия критериям включения в исследование. Критерием включения было плановое первичное изолированное шунтирование коронарных артерий в условиях ИК. Критериями исключения больных из исследования являлись: возраст более 70 лет, фракция выброса левого желудочка менее 50%, давность инфаркта миокарда менее 6 месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта-Голта) менее 90 мл/мин, прием кортикостероидных препаратов, экстренная операция. Пациентам, считавшимся кандидатами для включения

в соответствии с вышеуказанными критериями, было предложено участие в исследовании.

Пациенты, давшие свое согласие на участие, были слепым методом рандомизированы для включения в группу дистантного ишемического preconditionирования либо в контрольную группу в соотношении 1:1. После укладки на операционный стол всем пациентам накладывали манжету для непрямого измерения артериального давления на правую руку. После индукции анестезии, интубации и катетеризации сосудов у пациентов в группе ДИП осуществляли раздувание манжеты путем нагнетания воздуха в манжету до достижения показания 200 мм рт. ст. на манометре манжеты. Давление удерживалось в течение 5 минут с последующим сдуванием манжеты и удержанием показания 0 мм рт. ст. на манометре в течение 5 минут. Всего выполнялось три раздувания с тремя сдуваниями. У пациентов контрольной группы раздувания манжеты не выполняли. Пациенты в двух группах были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния.

Все пациенты получали премедикацию, включавшую наркотический анальгетик, бензодиазепин, антигистаминный препарат и блокатор H₂-гистаминовых рецепторов вечером накануне и утром в день операции. Индукция анестезии осуществлялась введением фентанила (3,0–5,0 мкг/кг) и мидазолама (0,1–0,15 мкг/кг). Миоплегия достигалась с применением пипекурония бромидом 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии до и после ИК осуществлялось ингаляцией изофлюрана 1–2 об% и болюсными введениями фентанила. Во время ИК проводилась инфузия пропофола 2–4 мг/кг/ч и фентанила. В интра- и послеоперационном периоде проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), используя следующие дыхательные параметры: фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) 50% и выше, в зависимости от клинической необходимости, дыхательный объем 6–8 мл/кг, частота дыхательных движений 12–14 в 1 мин, положительное давление в конце выдоха 3–5 см H₂O

(Fabius Tiro, Evita-4, Evita XL; Drager, Германия). Мониторирование артериального давления и получение образцов крови для газового анализа осуществляли путем катетеризации лучевой артерии с использованием артериальной канюли 20G (BD Critical Care Systems Pte Ltd, Сингапур). Флотационный катетер Сван-Ганца (7F Corodyn TD; B Braun, Германия) устанавливался в легочную артерию через венозный интродюсер (Intradyn 8F; B Braun, Германия). Также производили установку трехпросветного центрального венозного катетера (7F Certofix; B Braun, Германия) в правую яремную вену. Мониторинг жизненных показателей проводили с помощью мониторинговых систем Philips V24 или Intellivue MP60/MP70 (Нидерланды). Для контроля почасового диуреза осуществляли катетеризацию мочевого пузыря. Назофарингеальная температура мониторировалась в течение всех операции.

Искусственное кровообращение выполнялось в непульсирующем режиме (Jostra HL 20; Maquet, Швеция) с объемной скоростью перфузии 2,5-2,8 л/мин/м². Канюлировались восходящая аорта и правое предсердие. Для обеспечения гипокоагуляции во время ИК применялся гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием уровня активированного времени свертывания > 500 сек. Для первичного объема ИК использовали: 500 мл Гелофузина, 500 мл раствора Стерофундина, 200 мл 10% раствора маннитола, 150 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната. У всех пациентов в качестве антифибринолитического препарата применяли аминокaproновую кислоту в дозе 10-15 мг/кг/ч. Среднее артериальное давление во время ИК поддерживалось на уровне 50-70 мм рт. ст., назофарингеальную температуру – на уровне 35,0-36,6°C. После окончания перфузии действие гепарина нейтрализовалось введением протамина сульфата в соотношении 1:1. Для защиты миокарда применялась дробное введение кристаллоидной фармакохолодовой (хранящейся при температуре 4°C) кардиopleгии в дозе 10-15 мл/кг через катетер, установленный в корне аорты. С целью удаления

избыточной жидкости перед прекращением ИК применялась ультрафильтрация.

По окончании оперативного вмешательства пациенты были транспортированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Экстубацию выполняли при достижении стабильной гемодинамики, адекватной вентиляции, оксигенации, и нормализации температуры тела. Адреналин и/или допамин использовали при значениях СИ $<2,2$ л/мин/м² и уровне ДЗЛК >15 мм рт. ст. Норадреналин вводили при снижении ИОПСС <600 дин·с·см⁻⁵/м². Перевод пациентов из ОРИТ в профильное отделение производили при стабильных показателях гемодинамики, отсутствии инотропной и вазоактивной поддержки, уровне диуреза $>0,5$ мл/кг/ч и минимальных потерях по дренажам.

Первичной точкой исследования являлась периоперационная плазменная концентрация кардиоспецифического фермента тропонина I. Вторичными точками являлась: динамика биохимических показателей оксидативного стресса, системной воспалительной реакции, повреждения центральной нервной системы, белков теплового шока, частота периоперационных осложнений, характеристики послеоперационного периода. Следующие осложнения были объединены в одну композитную конечную точку: потребность в инотропной поддержке, инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий (ФП), смерть от сердечно-сосудистой причины.

Концентрация тропонина I в сыворотке крови определялась на иммунохемилюминисцентном анализаторе Architect i2000SR (ABBOTT, USA). Активность общей креатинфосфокианзы (КФК) и ее МВ-фракции (КФК-МВ) в сыворотке крови определяли фотометрическим методом согласно рекомендациям производителя к тест-системам СК-Nac и Fluitest СК-MB (Analyticon, Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime (ThermoFisher Scientific, Финляндия).

Измерение плазменной концентрации перекиси проводили в ЭДТА-стабилизированной плазме колориметрическим методом согласно инструкции к тест-системе OXYSTAT (Biomedica, Словакия). Измерение концентрации продуктов окисления белков выполняли в ЭДТА-стабилизированной плазме колориметрическим методом согласно инструкции к тест-системе AOPP Kit (Immundiagnostik, Germany). Антиоксидантный статус определялся в ЭДТА-стабилизированной плазме колориметрическим методом согласно инструкции к тест-системе ImAnOx (TAS/TAC) Kit (Immundiagnostik, Germany).

Измерение интерлейкинов 6 (ИЛ-6), 8 (ИЛ-8), 10 (ИЛ-10), и ФНО- α проводили в ЭДТА-стабилизированной плазме методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции к тест-системе Human Platinum ELISA (eBioscience, Австрия).

Концентрацию белков теплового шока (БТШ) 70 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом согласно инструкции к тест-системе HSP70 high sensitivity EIA kit (ENZO LIFE SCIENCES, Германия).

Концентрацию белка S100B в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа согласно инструкции к тест-системе CanAg S100 EIA (Fujierbio Diagnostics, Швеция). Содержание HCE определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа согласно инструкции к тест-системе CanAg NSE EIA (Fujierbio Diagnostics, Швеция).

За сутки до операции и на седьмые сутки после операции проводились психофизиологическое, нейропсихологическое и стандартное неврологическое обследование. Психофизиологическое обследование включало тесты на время реакции с различными когнитивными нагрузками, тест на распознавание эмоций, электроэнцефалографию и запись когнитивных вызванных потенциалов. Для нейропсихологического обследования использовались тесты из классической Луриевской батареи,

включая тесты на речевую продуктивность и зрительно-конструктивную деятельность.

Расчет размера выборки для исследования был основан на показателях периоперационной динамики тропонина I, полученных в результате пилотного исследования у больных, идентичных по характеристикам пациентам контрольной группы. Средняя площадь под кривой концентрации тропонина I за 24 часа и в группах ДИП и контроля составила 4,2 и 5,6 нг/мл, соответственно. Совокупное стандартное отклонение показателя равнялось 2 нг/мл. Таким образом, приняв снижение площади под кривой концентрации на 1,4 нг/мл (25%) за клинически значимое, было рассчитано, что 86 пациентов (43 в каждой группе) будет достаточно для обнаружения клинически значимого эффекта с вероятностью ошибки первого типа равной 0,05 и ошибки второго типа равной 0,10. С целью компенсации незавершенных наблюдений расчетный размер выборки был увеличен до 96 пациентов (48 в каждой группе).

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики и регрессионного анализа. Для анализа серийных измерений применялся регрессионный анализ повторных измерений. Характер распределения регрессионных остатков оценивался с применением графических методов (гистограммы, квантильные графики). В случае видимого отклонения распределения остатков от нормального или нарушения условия постоянства дисперсий выполнялся анализ логарифмически трансформированных данных с повторным контролем соблюдения условий дисперсионного анализа. В этом случае, описательные статистики представлены в виде геометрического среднего (95% доверительный интервал). Площадь под кривой концентрации тропонина I рассчитывалась с применением метода трапеций. Для анализа качественных признаков применялись Хи-квадрат критерий Пирсон либо точный тест Фишера. Количественные характеристики представлены как медиана (25; 75

процентиль) если не указано иное. Качественные признаки представлены как число (%). Бинарная логистическая регрессия применялась для анализа влияния потенциальных предикторов на шансы продленной госпитализации. Receiver Operating Characteristic (ROC) - анализ использовался для оценки предикторной способности логистической регрессионной модели, точка отсечки для предиктора определялась путем нахождения значения предиктора, соответствующего оптимальному балансу между чувствительностью и специфичностью. Нулевая гипотеза отвергалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%. Статистический анализ был выполнен с применением программного обеспечения R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

При выполнении работы автор лично: принимал участие в отборе, обследовании и проведении анестезиологического обеспечения у 96 пациентов при выполнении кардиохирургических вмешательств. Кроме того, автор лично проводил наблюдение и обследование пациентов в раннем послеоперационном периоде, вел необходимую электронную документацию, провел анализ и интерпретацию полученных результатов, опубликовал основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на 20-м Ежегодном съезде Азиатской Ассоциации Торакальных и Сердечно-сосудистых Хирургов (ATCSA) (Пекин, Китай, 2010 г.), на 12-м съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов (ФАР) России (Москва, Россия, 2010 г.), на 26-м и 28-м Ежегодных съездах Европейской Ассоциации

Кардиоторакальных Анестезиологов (ЕАСТА) (Вена, Австрия, 2011г., Барселона, Испания, 2013г.), 2-й научно-практической конференции с международным участием «Современные стандарты в кардиоанестезиологии. От науки к практике» (Новосибирск, Россия, 2013г.).

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них статей в центральной печати – пять, тезисов – 5, в соавторстве опубликована глава в монографии «Прекондиционирование в кардиохирургии».

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материала, методов, 2-х глав собственного материала и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста и содержит 9 таблиц и 12 рисунков. Указатель использованной литературы содержит перечень из 2 отечественных и 89 зарубежных авторов.

На защиту выносятся следующие положения

1. Применение дистантного ишемического preconditionирования не оказывает кардиопротективного эффекта при операции коронарного шунтирования в условиях ИК у больных с сохранной ФВ ЛЖ.
2. Использование дистантного ишемического preconditionирования не оказывает клинически значимых эффектов на показатели оксидативного стресса и системной воспалительной реакции у больных при операции коронарного шунтирования в условиях ИК у больных с сохранной ФВ ЛЖ.
3. Применение дистантного ишемического preconditionирования не обладает нейропротективным эффектом и не снижает степень когнитивной дисфункции.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Из 850 пациентов, рассмотренных на предмет соответствия критериям включения в исследование, 96 были рандомизированы для включения в группу ДИП или контрольную группу (рисунок 1). Демографические и клинические характеристики пациентов в двух группах представлены в таблице 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Две группы были сопоставимы по своим исходным характеристикам.

Как очевидно из рисунка 1, 1 и 4 пациента были исключены из групп ДИП и контроля, соответственно. После исключения 5 пациентов показатели, приведенные в таблице 1, не подверглись статистически достоверным изменениям.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов по группам. Количественные признаки представлены как среднее (стандартное отклонение). Качественные признаки представлены как число (%).

Показатель	ДИП, n = 48	Контроль, n = 48	p
Возраст, лет	56,5 (6,8)	55,6 (6,5)	1,00
ИМТ, кг/м ²	26,5 (5,9)	25,9 (5,4)	1,00
ФВ ЛЖ, %	58,1 (6,2)	57,6 (5,8)	1,00
Euroscore	2,2 (1,6)	2,2 (1,5)	1,00
ПИКС	25 (52,1%)	26 (54,2%)	1,00
АГ	32 (72,9)	16 (33,3%)	0,28
Курение	28 (58,3%)	32 (66,7%)	1,00
ФК ХСН (NYHA)			
I	14 (29,2%)	12 (25,0%)	1,00
II	27 (56,3%)	20 (41,7%)	0,68
III	12 (25,0%)	11 (22,9%)	1,00

ДИП-дистантное ишемическое прекондиционирование, ИМТ-индекс массы тела, ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка, ПИКС-постинфарктный кардиосклероз, АГ-артериальная гипертензия, ФК ХСН-функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по классификации New-York Heart Association).

Клинические характеристики интраоперационного периода не различались между группами (таблица 2).

Таблица 2. Характеристики интраоперационного периода. Количественные признаки представлены как медиана (25; 75 перцентиль). Качественные признаки представлены как число (%).

Показатель	ДИП, n=47	Контроль, n=44	p
Длительность ИК, мин	61 (49; 71)	54 (46; 66)	0,59
Длительность окклюзии аорты, мин	33 (27; 44)	32 (24; 39)	1,00
Количество шунтов	3 (3; 3)	3 (3; 3)	1,00
Эндартерэктомия	5 (10,6%)	4 (9,1%)	1,00
ИК-искусственное кровообращение, ДИП-дистантное ишемическое прекондиционирование.			

Периоперационная динамика и площадь под кривой концентрации тропонина I в двух группах представлена на рисунках 2 и 3, соответственно. Исходные значения концентрации тропонина I были сопоставимы в обеих группах исследования и не превышали нормальных значений (0-0,1 нг/мл). Уровни фермента достигает максимальных значений через 6 часов после прекращения ИК (2,13 [1,42; 3,15] и 1,95 [1,41; 3,07] нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно) и остаются достоверно выше исходных значений в первые сутки после операции. Во вторые сутки после операции отмечено достоверное снижение уровня тропонина I в обеих группах по сравнению с показателями через 6 часов после ИК и в первые сутки после операции. Статистически достоверных межгрупповых различий в концентрации тропонина I на этапах исследования зафиксировано не было.

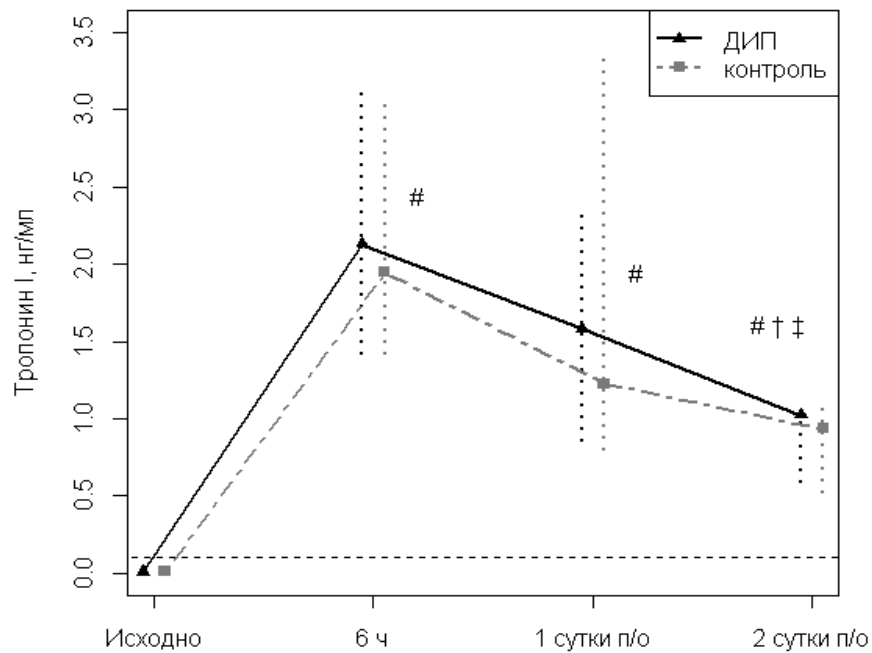


Рисунок 2. Периоперационная динамика тропонина I в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1 сутки после операции (п/о).

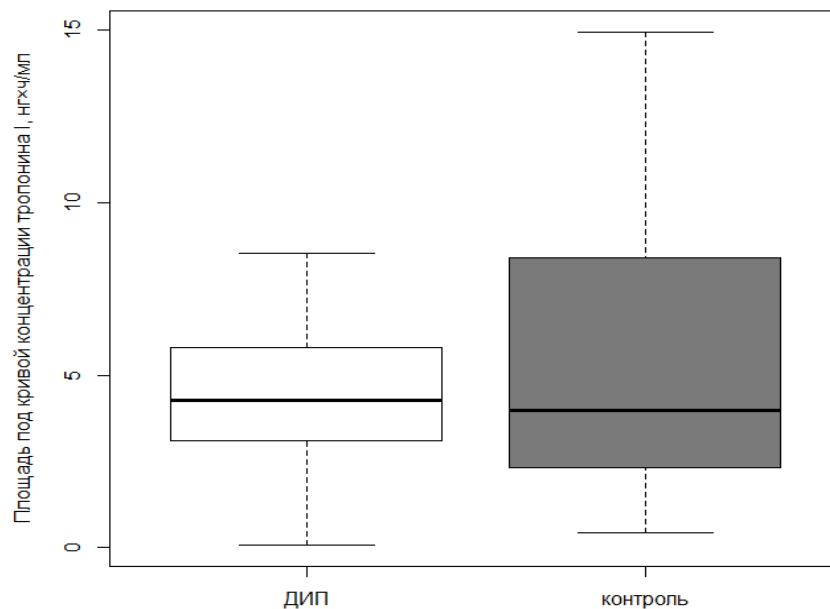


Рисунок 3. Площадь под кривой концентрации тропонина I в первые 48 часов после операции. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль).

Площадь под кривой концентрации тропонина I в первые 48 часов после операции достоверно между группами не различалась и составила 4,27 (3,24; 5,74) и 4,00 (2,34; 8,21) нг×ч/мл в группах ДИП и контроля, соответственно.

Периоперационная динамика активности общей КФК представлена на рисунке 4.

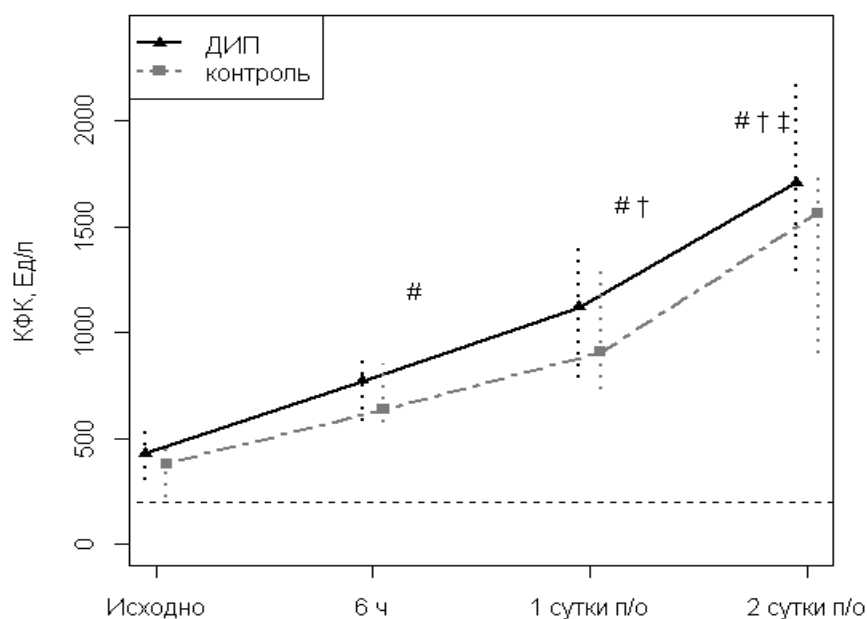


Рисунок 4. Периоперационная динамика активности общей КФК в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению с значениями через 6 ч после ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению с значениями в 1 сутки после операции (п/о).

Исходные значения активности общей КФК превышали нормальные (30-200 Ед/л) и составляли 428 (299; 540) и 382 (220; 488) Ед/л в группах ДИП и контроля, соответственно. На последующих этапах наблюдения показатель продемонстрировал устойчивую тенденцию к нарастанию в обеих группах. Из рисунка 4 очевидно, что в контрольной группе отмечался сниженный уровень активности КФК по сравнению с группой ДИП в течение всего времени исследования. Тем не менее, достоверных межгрупповых различий в динамике данного показателя зафиксировано не было.

Периоперационная динамика активности МВ-изоформы КФК и относительного индекса в двух группах представлена на рисунках 5 и 6, соответственно.

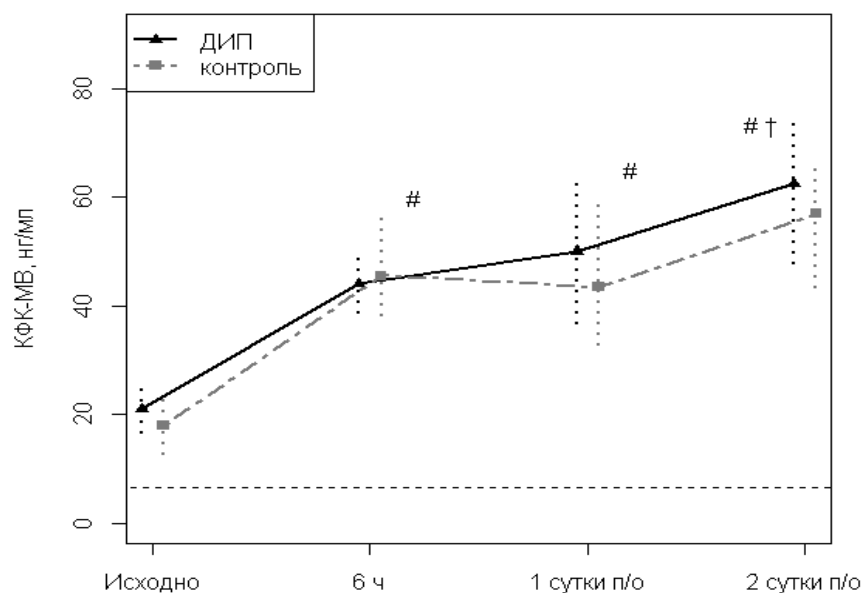


Рисунок 5. Периоперационная динамика КФК-МВ. Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК.

Значения КФК-МВ исходно превышали нормальные ($< 6,7$ Ед/л) в обеих группах и составили 21 (16; 25) и 18 (13; 24) Ед/л. Относительный индекс также превышал «нормальные» значения, составляя 4,9 (4,5; 5,8) и 4,7 (3,9; 6,1)% в группах ДИП и контроля, соответственно. Через 6 часов после прекращения ИК отмечается достоверный прирост концентрации КФК-МВ в обеих группах (44 [39; 45] и 46 [38; 56] Ед/л), сопровождаемый увеличением относительного индекса до 5,9 (5,1; 6,9) и 6,3 (5,1; 8,9)% в группах ДИП и контроля, соответственно. В первые сутки после операции уровень КФК-МВ относительно стабилен в обеих группах, в то время как относительный индекс достоверно снижен по сравнению с предыдущими значениями (4,5 [3,8; 5,1] и 4,5 [3,9; 5,4]%). Максимальные значения КФК-МВ зафиксированы во вторые сутки после операции и составили 63 (48; 74) Ед/л в группе ДИП и

57 (43; 66) Ед/л в контрольной группе. Значения относительного индекса достигают минимального уровня во вторые сутки после операции, 3,7 (3,5; 3,8) и 3,9 (3,6; 4,1)% в группах ДИП и контроля, соответственно, что, очевидно, связано с большей степенью увеличения общей КФК по сравнению с ее МВ-изоформой. Не было обнаружено достоверных межгрупповых различий в уровнях КФК-МВ и относительного индекса на этапах исследования.

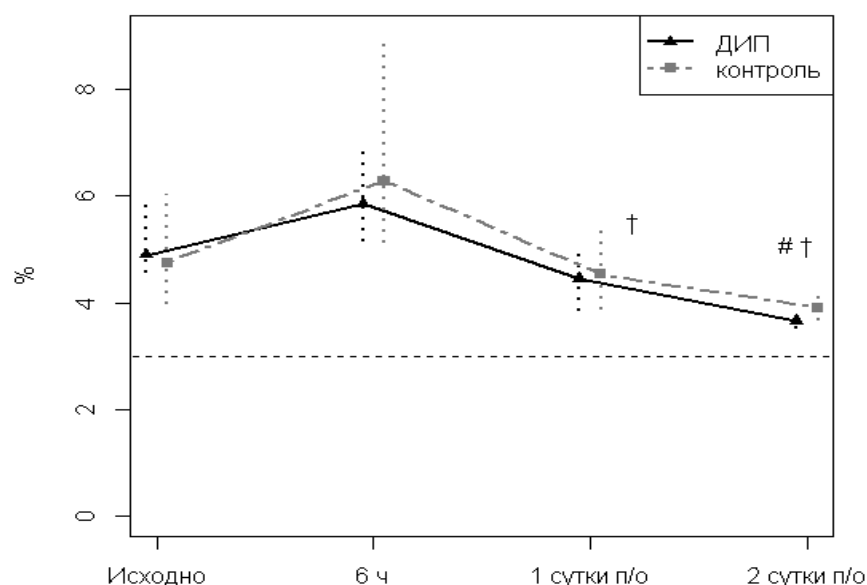


Рисунок 6. Периперационная динамика относительного индекса в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК.

В обеих группах максимальные значения концентрации тропонина I были отмечены через 6 часов после прекращения ИК и составили 2,13 (1,42; 3,15) и 1,95 (1,41; 3,07) нг/мл, в то время как площадь под кривой концентрации маркера составила 4,27 (3,24; 5,74) и 4,00 (2,34; 8,21) нг×ч/мл в группах ДИП и контроля, соответственно. У всех пациентов через 6 часов после ИК было зафиксировано превышение 10×99-го перцентиля исходного распределения концентрации тропонина I; тем не менее, диагноз ИМ клиническими методами в течение 48 часов после операции не был

подтвержден ни в одном случае. Один случай ИМ, диагностированного в 3-4 сутки после операции, был обусловлен стенозом аутовенозного шунта, потребовавшим хирургического лечения.

В двух группах зафиксирована сходная динамика КФК и КФК-МВ, с возрастанием активности в интра- и послеоперационном периодах. Показания относительного индекса достигали максимальных значений через 6 часов после ИК.

Таким образом, учитывая отсутствие статистически достоверных межгрупповых различий суррогатных показателей повреждения миокарда на этапах исследования, применение ДИП не обладает кардиопротективными свойствами у больных при операциях АКШ в условиях ИК.

Периоперационная динамика цитопротекторного БТШ-70 соответствовала общепринятым представлениям. Вместе с началом воздействия стрессорных факторов отмечался предсказуемый прирост показателя, достигший пика через 6 часов. Последующее снижение концентрации белка в первые-вторые сутки после операции также описано в литературе (Ломиворотов ВВ и др., 2011). В то же время, отсутствие статистически значимых межгрупповых различий уровней БТШ-70 между свидетельствует об отсутствии у дистантного ишемического preconditionирования стимулирующего влияния на экспрессию цитопротекторных протеинов в изучаемых условиях.

С целью изучения влияния ДИП на показатели гемодинамики нами были изучены частота сердечных сокращения (ЧСС), среднее артериальное давление (САД), центральное венозное давление (ЦВД), давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), индекс общего периферического сопротивления (ИОПСС) и сердечный индекс (СИ) в периоперационном периоде (таблица 3). Динамика индекса общего периферического сопротивления (ИОПСС) и сердечного индекса (СИ) представлена на рисунках 7 и 8, соответственно.

Таблица 3. Периоперационные показатели гемодинамики. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль).

		Исходно	5 мин перед ИК	5 мин после ИК	30 мин после ИК	120 мин после ИК	240 мин после ИК	360 мин после ИК	1 сутки
ЧСС, уд/мин	ДИП	56 (50; 64)	58 (53; 72)	78#† (75; 86)	79#† (71; 86)	79#† (72; 87)	80#† (72; 87)	78#† (73; 83)	80#† (72; 84)
	контроль	55 (51; 61)	59 (53; 69)	79#† (75; 83)	80#† (74; 85)	81#† (76; 85)	82#† (74; 91)	80#† (72; 89)	80#† (75; 85)
САД, мм рт.ст.	ДИП	88 (83; 100)	77# (69; 82)	80# (72; 85)	82# (76; 88)	81# (76; 87)	78# (73; 84)	79# (72; 82)	82 (77; 91)
	контроль	89 (80; 98)	79# (73; 84)	75# (69; 84)	82# (74; 88)	84 (79; 88)	78# (74; 84)	83 (76; 88)	84 (78; 89)
ЦВД, мм рт.ст.	ДИП	8 (6; 9)	7 (6; 9)	8 (6; 10)	8 (7; 10)	9 (8; 10)	9 (7; 11)	10#†‡ (8; 12)	10#†‡ (8; 12)
	контроль	8 (6; 9)	7 (5; 8)	8 (6; 9)	8 (7; 10)	9 (6; 10)	9 (7; 10)	9† (8; 12)	9† (7; 12)
ДЗЛК, мм рт.ст.	ДИП	11 (9; 14)	10 (9; 12)	11 (9; 13)	11 (9; 12)	10 (8; 13)	11 (10; 13)	13 (11; 13)	13 (11; 15)
	контроль	10 (8; 13)	10 (8; 13)	11 (9; 13)	11 (9; 13)	10 (8; 12)	12 (9; 13)	11 (10; 14)	13 (10; 15)

ЧСС-частота сердечных сокращений, САД-среднее артериальное давление, ЦВД-центральное венозное давление, ДЗЛК-давление заклинивания легочных капилляров, ДИП-дистантное ишемическое прекондиционирование.
p<0,05 по сравнению с исходным значением, † p<0,05 по сравнению со значением 5 минут перед ИК, ‡† p<0,05 по сравнению со значением 5 минут после ИК.

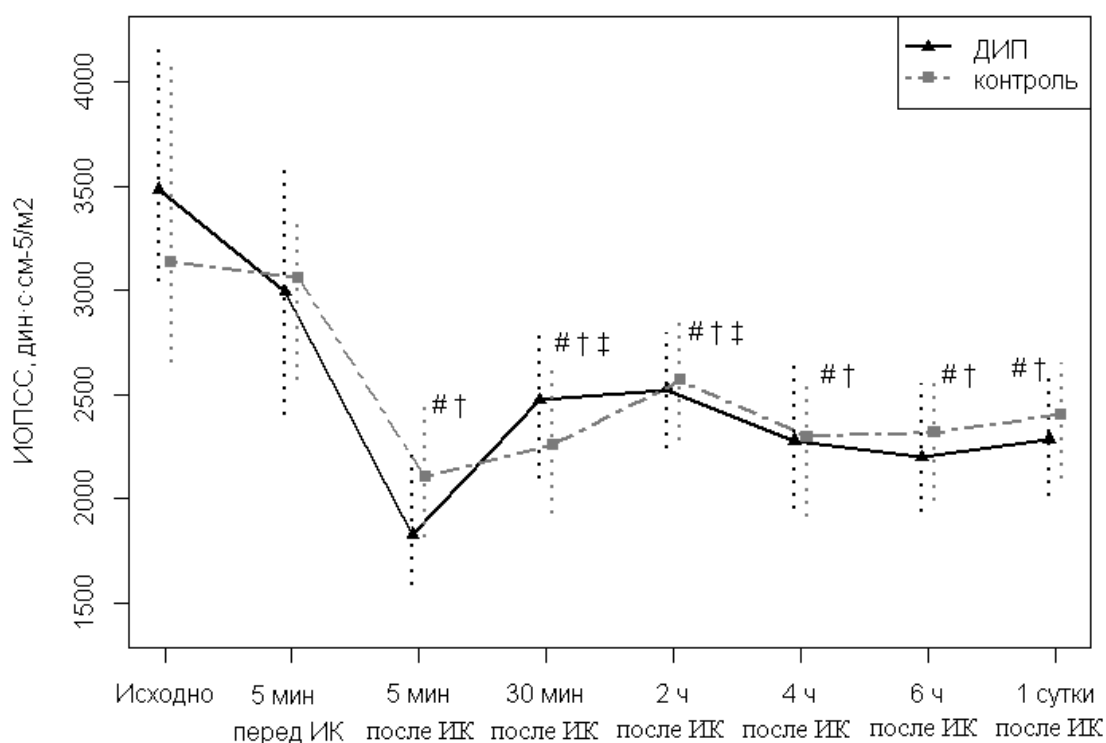


Рисунок 7. Периоперационная динамика индекса общего периферического сопротивления в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями за 5 мин перед ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 5 минут после ИК.

В обеих группах максимальные значения ИОПСС были зафиксированы после индукции анестезии и составили 3482 (3039; 4150) и 3135 (2647; 4074) $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ в группах ДИП и контроля, соответственно. Последующее снижение ИОПСС нашло свое отражение в минимальных зафиксированных значениях через 5 минут после прекращения ИК в обеих группах (1827 [1585; 2246] и 2102 [1815; 2478] $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$). Через 30 мин после прекращения ИК было зафиксировано возрастание показателя с его последующими колебаниями в пределах узкого коридора значений вплоть до конца наблюдения в первые сутки после операции.

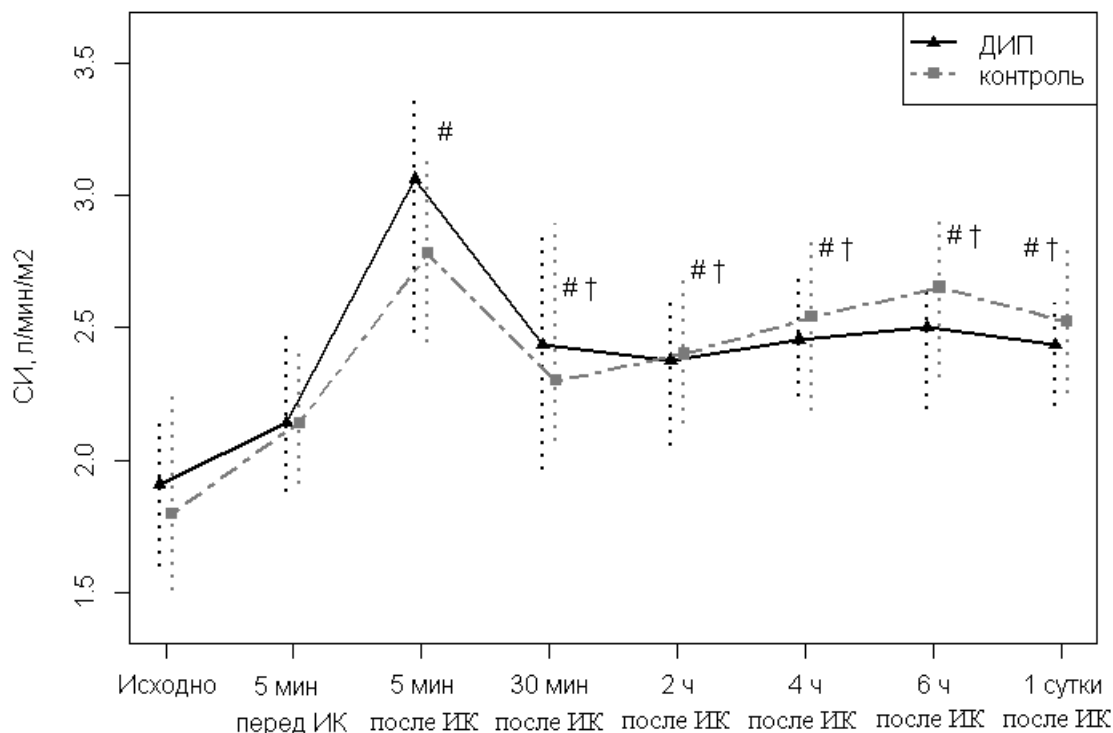


Рисунок 8. Периоперационная динамика сердечного индекса в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 5 минут после ИК.

Максимальные значения СИ были отмечены через 5 минут после прекращения ИК и составили 3,06 (2,48; 3,37) л/мин/м² в группе ДИП и 2,78 (2,44; 3,14) л/мин/м² в контрольной группе. Статистически достоверных межгрупповых различий изученных параметров гемодинамики на этапах исследования обнаружено не было. Таким образом, применение ДИП не влияет на гемодинамические характеристики у данной категории больных.

Для изучения воздействия ДИП на оксидативный стресс мы исследовали периоперационную динамику концентрации пероксидов, продуктов окисления белков и общей антиокислительной активности в двух группах (таблица 4). Достоверных межгрупповых различий в изученных характеристиках оксидативного статуса на этапах исследования обнаружено не было. При исследовании показателей оксидативного стресса была

выявлена статистически значимая ($p=0,04$) положительная взаимосвязь между логарифмически трансформированной плазменной концентрацией пероксидов и длительностью послеоперационной госпитализации. Для оценки предикторной способности концентрации пероксидов в отношении шансов продленной госпитализации, показатели госпитализации были дихотомизированы с точкой отсечки в 19 дней, основываясь на данных описательной статистики и нашем клиническом опыте. В результате построения логистической регрессионной модели и последующего ROC-анализа было установлено, что увеличение натурального логарифма концентрации пероксидов в первые сутки после операции на одну единицу (что соответствует 8,58 мкмоль/л по оригинальной шкале) сопряжено с достоверным увеличением отношения шансов продленной госпитализации в 8,6 раз (ОШ 8,60, 95% ДИ 2,88-17,77, $p<0,01$). Наилучшей предикторной способностью в отношении шансов госпитализации более 19 дней с чувствительностью 0,7 и специфичностью 0,8 обладает натуральный логарифм концентрации пероксидов в первые сутки после операции равный 6,18 мкмоль/л (482,9 мкмоль/л по оригинальной шкале). ROC-кривая представлена на рисунке 9.

Таблица 4. Показатели оксидативного статуса в группах на этапах исследования. Данные представлены как геометрическое среднее (95% доверительный интервал).

Этап	Концентрация пероксидов, мкмоль/л			Продукты окисления белков, мкмоль/л			Антиокислительная активность, мкмоль/л		
	ДИП	Контроль	р	ДИП	Контроль	р	ДИП	Контроль	р
Исходно	319 (238-426)	395 (275-569)	0,99	42,6 (33,9-53,6)	36,4 (32,7-40,6)	0,90	52,2 (35,3-77,1)	61,6 (42,3-89,6)	1,00
5 мин после ИК	133#† (91-193)	185#† (134-253)	0,92	44,6 (37,8-52,7)	41,7 (35,8-48,7)	0,99	11,4#† (4,8-26,9)	17,7#† (11,3-34,4)	0,91
30 мин после ИК	226#† (159-320)	275#† (208-363)	0,99	46,6 (40,5-53,5)	46,1 (41,5-51,1)	1,00	19,4# (11,2-33,4)	18,0# (11,9-27,2)	1,00
6 часов после ИК	242# (178-328)	273# (201-372)	1,00	28,2#† (25,2-31,4)	32,1#† (26,7-38,5)	0,97	15,7# (8,7-28,6)	18,8# (10,9-32,4)	1,00
1 сутки п/о	327† (251-426)	435† (321-590)	0,97	27,9# (24,6-31,6)	26,7# (24,1-29,7)	1,00	32,9† (18,4-58,8)	57,9† (41,8-80,1)	0,89
2 сутки п/о	453# (329-624)	467# (332-656)	1,00	27,1# (24,5-29,8)	27,0# (23,6-30,8)	1,00	85,4† (67,9-107,4)	76,0† (52,3-110,5)	1,00

ДИП-дистантное ишемическое preconditioning, ИК-искусственное кровообращение. # $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, † $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением.

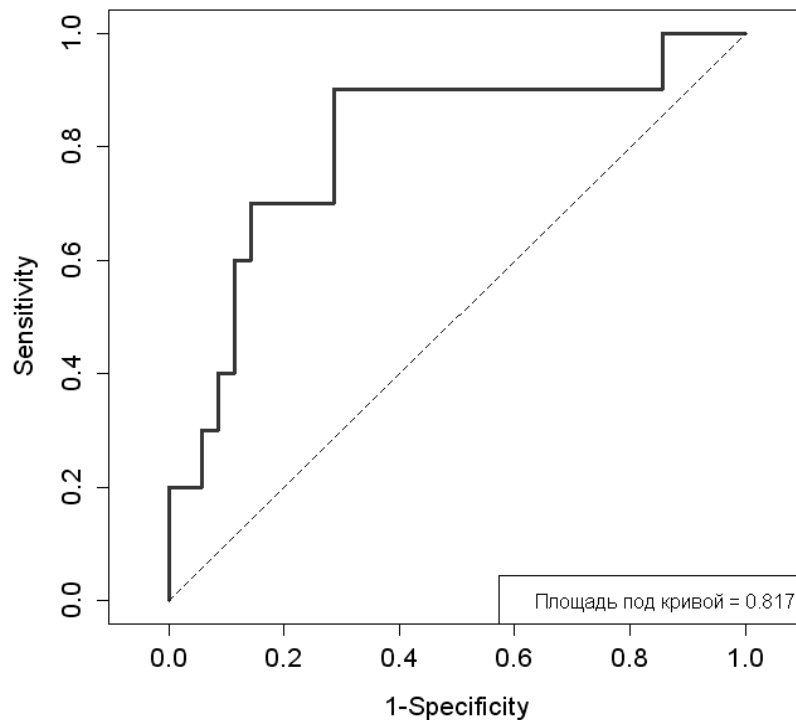


Рисунок 9. ROC-анализ: натуральный логарифм плазменной концентрации пероксидов в первые сутки после операции в качестве предиктора продленной госпитализации.

На основании полученных данных можно заключить, что дистантное ишемическое прекондиционирование не обладает модулирующим воздействием на выраженность оксидативного стресса у данной категории больных. Концентрация пероксидов в первые сутки после операции является предиктором продленной госпитализации.

При анализе динамики маркеров системной воспалительной реакции нами не получено достоверных межгрупповых различий в периоперационном плазменном содержании ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α (таблица 5). Концентрация ИЛ-6 была статистически значимо выше исходных значений на всех этапах в обеих группах, достигая пикового уровня в первые-вторые сутки после операции. В то же время, статистически достоверный прирост уровня ИЛ-8 по сравнению с исходными значениями был отмечен только в группе с применением ДИП в конце операции и через 6 часов после окончания ИК.

Таблица 5. Периоперационная динамика интерлейкинов 6 (ИЛ-6), 8 (ИЛ-8), 10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль).

ДИП	Исходно	5 мин после ИК	30 мин после ИК	6 часов после ИК	1 сутки п/о	2 сутки п/о
ИЛ-6, пг/мл	0,8 (0,4; 2,0)	14,2#† (5,2; 19,6)	26,2# (18,8; 33,4)	28,4# (20,2; 37,8)	41,0# (22,4; 56,4)	39,8# (31,5; 39,8)
ИЛ-8, пг/мл	3,7 (2,0; 13,7)	9,4 (2,6; 19,7)	6,9# (4,5; 18,9)	8,6# (6,3; 16,9)	5,5 (3,8; 15,1)	7 (2,5; 9,3)
ИЛ-10, пг/мл	1,2 (0,7; 2,5)	43,0#†, (14,6; 79,9)	45,4# (22,8; 71,6)	2,9† (91,9; 3,4)	2,4 (1,4; 3,6)	3,1# (1,6; 3,2)
ФНО-α, пг/мл	2,9 (0,6; 10,1)	3,2 (0,8; 16,4)	2,2 (0,7; 8,2)	3,9 (0,8; 14,9)	2,1 (0,6; 9,0)	5,5 (0,5; 7,1)
Контроль						
ИЛ-6, пг/мл	0,6 (0,1; 1,0)	13,9#† (7,7; 19,0)	26,1# (17,6; 36,3)	24,4# (12,2; 27,9)	37,9# (21,6; 51,4)	38,1# (26,5; 43,8)
ИЛ-8, пг/мл	2,8 (1,6; 5,4)	4,5 (2,7; 19,1)	4,8 (2,8; 14,6)	6,6 (4,6; 10,9)	3,3 (2,2; 8,5)	4,5 (2,0; 7,8)
ИЛ-10, пг/мл	2,3 (0,8; 3,4)	43,6#† (17,0; 108)	23,6# (9,9; 74,6)	4,1† (1,5; 4,3)	2,8 (1,1; 3,8)	2,1 (1,2; 3,3)
ФНО-α, пг/мл	3,2 (2,0; 4,8)	5,7 (4,5; 14,2)	5,9 (3,2; 6,8)	9,4 (3,3; 15,0)	11,2# (7,2; 12,4)	7,7 (3,6; 10,6)

ДИП-дистантное ишемическое прекондиционирование. # $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, † $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением.

Периоперационная динамика концентрации ИЛ-10 обеих группах характеризовалась достоверным приростом показателя по сравнению с исходными значениями в конце искусственного кровообращения, в конце операции и через 6 часов после искусственного кровообращения с дальнейшим снижением показателя до исходного уровня. Только в группе ДИП уровень ИЛ-10 во вторые сутки после операции оставался достоверно выше исходных значений.

Таким образом, несмотря на результаты экспериментальных и клинических исследований, предполагающие супрессивное влияние ДИП на системную воспалительную реакцию, в настоящей работе не получено достоверного свидетельства такого эффекта.

Для оценки влияния ДИП на нейрональное повреждение была исследована динамика белков S-100B и нейронспецифической енолазы в двух группах (рисунки 10 и 11, соответственно).

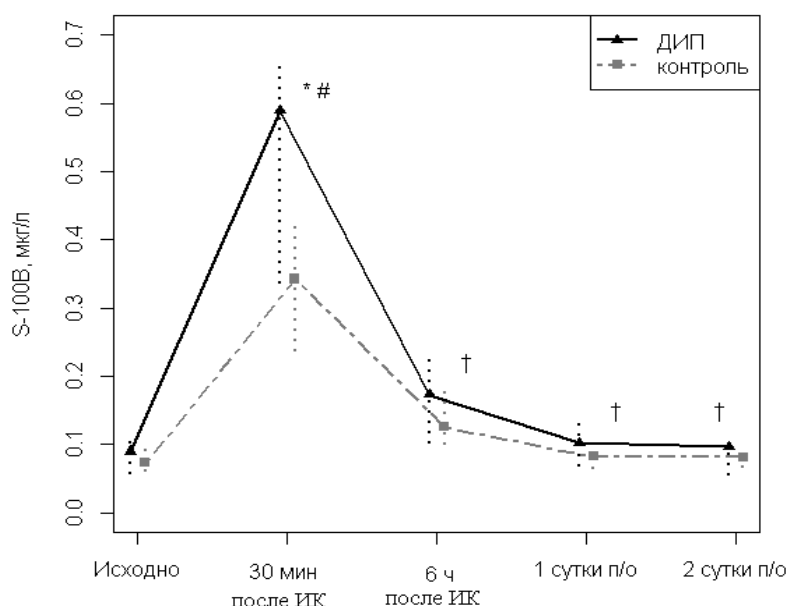


Рисунок 10. Периоперационная динамика белка S-100B в группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). * $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении, # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями в конце операции.

Исходная плазменная концентрация белка S-100В регистрировалась в пределах нормальных значений в обеих группах и составила 0,09 (0,06; 0,11) и 0,07 (0,06; 0,10) мкг/л в группах ДИП и контроля, соответственно. Пиковые значения показателя достигались в конце операции; на этом этапе отмечена статистически достоверная разница между уровнем S-100В в группе ДИП (0,59 [0,33; 0,66] мкг/л) и контроля (0,34 [0,24; 0,42] мкг/л), $p < 0,01$. На следующих этапах отмечено статистически достоверное снижение показателя до нормальных значений в обеих группах.

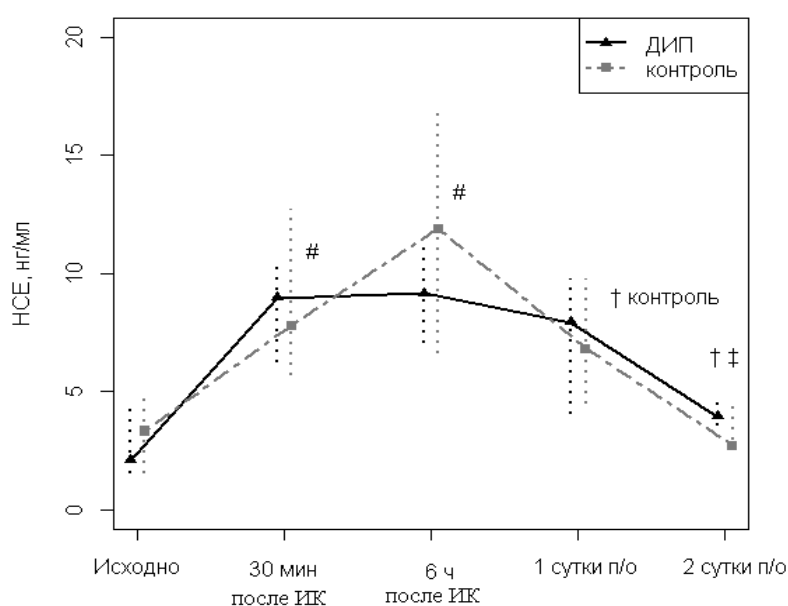


Рисунок 11. Периперационная динамика НСЕ в группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиля). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 часов после ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1-е сутки после операции.

Исходные значения НСЕ регистрировались составили 2,10 (1,51; 4,25) и 3,33 (1,50; 5,00) нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно. Через 30 мин после ИК в обеих группах отмечено достоверное повышение показателя по сравнению с исходными значениями (8,97 [6,21; 10,28] и 7,80 [5,70; 12,74] нг/мл). Статистически достоверных межгрупповых различий плазменной концентрации НСЕ на этапах исследования обнаружено не было. Показатели когнитивного статуса представлены в таблице 6.

Таблица 6. Поведенческие показатели в двух группах. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение).

Тест, показатель	До операции	После операции	
		ДИП	Контроль
Простая зрительно-моторная реакция, среднее время реакции, мс	244,1 (5,6)	264,6 (15,6)	264,3 (14,8)
Простая зрительно-моторная реакция, разброс времени реакции, мс	40 (2,7)	51,7 (5,6)	45,4 (5,3)
Тест «Реакция выбора», среднее время реакции, мс	444,7 (14,7)	459,6 (23,2)	447,4 (22)
Тест «Реакция выбора», разброс времени реакции, мс	109,6 (7)	135,9 (10,1)	109,3 (9,6)
Тест «Реакция выбора», доля ошибочных реакций, %	9,8 (1,3)	17,5 (3,0)	12,4 (2,8)
Тест «Реакция различения», среднее время реакции, мс	475,9 (17,8)	491,1 (23,3)	447,7 (21,4)
Тест «Реакция различения», доля ошибочных реакций, %	2,7 (1,2)	4,1 (2,0)	5,8 (1,8)
Зрительно-моторный тест со статической помехой, время реакции, мс	306,9 (12,5)	327,2 (15,3)	317,6 (14,8)
Зрительно-моторный тест со статической помехой, разброс времени реакции, мс	55,2 (5,1)	63,2 (5,1)	60,8 (5,0)
Зрительно-моторный тест с динамической помехой, разброс времени реакции, мс	58,1 (5,1)	68,6 (8,7)	64,5 (8,4)
Тест «Реакция на движущийся объект», среднее время реакции, мс	5,2 (9,2)	-18,7 (14)	14,4 (13,3)
Координациометрия, число касаний границы отверстия	2,0 (0,7)	3,4 (1,8)	3,2 (1,5)
Координациометрия по профилю, число касаний границы профиля	15,1 (1,6)	21,0 (1,5)	12,9 (1,3)
Таблицы Шульте-Платонова, время заполнения, с	64,4 (3,2)	66,1 (4,1)	64,9 (4,6)
Таблицы Шульте-Платонова, количество остановок при заполнении	2,9 (0,2)	2,8 (0,3)	2,4 (0,3)
Теппинг-тест, средняя частота, Гц	5,1 (0,1)	4,9 (0,2)	5,4 (0,2)

Согласно данным проведенного обследования, достоверных межгрупповых различий изученных поведенческих показателей, а также случаев грубого нарушения когнитивного статуса или острого нарушения мозгового кровообращения среди пациентов обеих групп обнаружено не было.

Клинические показатели пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7. Клинические характеристики пациентов. Количественные признаки представлены как медиана (25; 75 процентиль). Качественные признаки представлены как число (%).

Параметр	ДИП (n=47)	Контроль (n=44)	p
ИВЛ, час	5 (4; 6)	5 (4; 5)	1,00
Инотропная поддержка	6 (12,7%)	2 (4,5%)	0,20
Периоперационный ИМ	0	1 (2,3%)	1,00
Фибрилляция предсердий	1 (2,1%)	0	1,00
Композитная конечная точка	7 (14,9%)	3 (6,8%)	0,14
ОНМК	0	0	--
Дыхательная недостаточность	2 (4,3%)	0	1,00
Почечная недостаточность	1 (2,1%)	0	1,00
Реторакотомия	0	1 (2,3%)	1,00
Летальность	0	0	--
Нахождение в ОРИТ, дней	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,00
Госпитализация, дней	12 (10; 14)	14 (11; 16)	0,31

ИВЛ-искусственная вентиляция легких, ИМ-инфаркт миокарда, ОНМК-острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ-отделение реанимации и интенсивной терапии, ДИП-дистантное ишемическое прекондиционирование.

Длительность ИВЛ составила 5 часов у большинства пациентов в обеих группах. Послеоперационный период осложнился дыхательной недостаточностью в 2 случаях и почечной недостаточностью в 1 случае в группе ДИП. Длительность нахождения в палате реанимации составила 1 (1; 1) день в обеих группах. Статистически значимых межгрупповых различий изученных клинических характеристик обнаружено не было.

ВЫВОДЫ

1. Использование дистантного ишемического прекондиционирования не влияет на параметры гемодинамики у больных с сохранной сократительной способностью миокарда ЛЖ при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК.
2. Применение дистантного ишемического прекондиционирования не обладает кардиопротективным эффектом у больных с сохранной ФВ ЛЖ при операциях АКШ в условиях ИК.
3. Использование дистантного ишемического прекондиционирования не оказывает клинически значимых эффектов на показатели оксидативного стресса и системной воспалительной реакции. Увеличение плазменной концентрации перекиси в 1-е сутки после операции на 8,58 мкмоль/л связано с увеличением шансов продленной госпитализации в среднем в 8,6 раз.
4. Применение дистантного ишемического прекондиционирования не оказывает нейропротективного эффекта и не сопровождается снижением степени когнитивной дисфункции.
5. Применение дистантного ишемического прекондиционирования не улучшает клинический исход у больных с сохранной сократительной способностью миокарда ЛЖ при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Не рекомендуется применение дистантного ишемического preconditionирования для защиты миокарда и снижения степени повреждения ЦНС и профилактики когнитивной дисфункции у больных с сохранной сократительной способностью миокарда ЛЖ при операции АКШ в условиях ИК.
2. Рекомендуется применение плазменной концентрации пероксидов в качестве предиктора продленной госпитализации у больных после операции КШ в условиях ИК. Повышение показателя на 8,58 мкмоль/л в первые сутки после операции связано с повышением шансов продленной госпитализации в среднем в 8,6 раз.

1. РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Работы, опубликованные в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, определенных в действующем перечне ВАК

1. Применение дистантного ишемического preconditionирования у кардиохирургических больных. В.В. Ломиворотов, В.А. Шмырев, Д.Н. Пономарев, Л.Г. Князькова, Т.А. Могутнова // **Общая реаниматология**. 2011. Т. VII. № 3. - С. 63-69.
2. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на оксидативный стресс у кардиохирургических пациентов. В.В. Ломиворотов, В.А. Шмырев, Д.Н. Пономарев, С.М. Ефремов, А.Н. Шилова // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. 2013. Т. 6. № 4. - С. 49-54.
3. Системная воспалительная реакция при использовании дистантного ишемического preconditionирования у кардиохирургических пациентов. В.А. Шмырев, Д.Н. Пономарев, Д.Г. Шахин, С.М. Ефремов, В.В. Ломиворотов, А.Н. Шилова. // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. 2014.- № 3. - С.10-17.

4. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением. Ломиворотов В.В, Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Ефремов С.М., Шилова А.Н., Постнов В.Г. // **Анестезиология и реаниматология**. 2015.-№1.-С.33-37.

Работы, опубликованные в зарубежных научных изданиях

5. Remote ischemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting (Дистантное ишемическое preconditionирование не защищает сердце у пациентов при шунтировании коронарных артерий). V.V. Lomivorotov, V.A. Shmyrev, V.A. Nepomnyaschih, D.N. Ponomarev, L.G. Knyazkova, V.N. Lomivorotov. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**. 2012. T. 15. № 1, p. 18-22.

Соискатель

Пономарев Д.Н.
