

Пономарев Дмитрий Николаевич

Дистантное ишемическое прекондиционирование у
больных с ишемической болезнью сердца, оперированных в
условиях искусственного кровообращения

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Научный руководитель:

д.м.н., профессор В.В. Ломиворотов

Новосибирск - 2015 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....	12
1.2 МЕТОДИКИ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....	17
1.3 ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В КАРДИОХИРУРГИИ.....	22
1.3.1 Кардиопротективные свойства дистантного ишемического прекондиционирования.....	22
1.3.2 Нейропротективные свойства дистантного ишемического прекондиционирования.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1 ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....	26
2.1.1 Последовательность событий и методология исследования.....	26
2.1.2 Критерии включения и исключения.....	27
2.1.3 Рандомизация.....	29
2.2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.3 МЕТОДИКА АНЕСТЕЗИИ И ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	33
2.4 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.4.1 Клинические исследования.....	35
2.4.2 Методы исследования параметров гемодинамики.....	36
2.4.3 Биохимические исследования.....	37
2.4.3.1 Повреждение миокарда.....	37
2.4.3.2 Оксидативный стресс.....	38
2.4.3.3 Системная воспалительная реакция.....	39

2.4.3.4 Синтез цитопротекторных белков.....	40
2.4.3.5 Повреждение центральной нервной системы.....	40
2.4.4 Психофизиологическое и неврологическое обследование.....	41
2.4.5 Методы статистического анализа.....	43
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ.....	45
3.1 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА.....	45
3.2 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ДИНАМИКУ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА.....	54
3.3 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ЭТАПАХ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДОВ.....	56
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС, СИСТЕМНУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ, ПОВРЕЖДЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	62
4.1 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС.....	62
4.2 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА СИСТЕМНУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ.....	66
4.3 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	69
4.3.1 Динамика маркеров нейронального повреждения.....	69
4.3.2 Когнитивная дисфункция и неврологический дефицит.....	71
4.4 КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	72
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	74
ВЫВОДЫ.....	89

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
Список терминологических сокращений и условных обозначений.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одним из основных методов 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). 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, 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. Феномен ИП в миокарде впервые был описан Murry SE и соавт. (Murry SE et al., 1986). По протоколу проведенного авторами исследования, четыре коротких эпизода окклюзии коронарной артерии собаки, перемежающиеся пятиминутными периодами реперфузии, перед длительной 40-минутной окклюзией резко уменьшали размер участка инфаркта 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 классического 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, была показана возможность межорганной защиты (Gho BC et al., 1996). В настоящее время, 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).

Существующие на настоящий момент данные о применении 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 IA et al., 2010, Pavione M et al., 2012, Hong M, et al., 2013).

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).

Таким образом, 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.

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.

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.

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.

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.

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 прекондиционирования не оказывает кардиопротективного эффекта при операции коронарного шунтирования в условиях ИК у больных с сохранной ФВ ЛЖ.
2. Использование дистантного ишемического прекондиционирования 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 прекондиционирования не обладает нейропротективным эффектом и не снижает степень когнитивной дисфункции.

ГЛАВА 1. ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Ишемическая болезнь сердца является одной из главных причин смертности в мире. У пациентов с многососудистым поражением коронарного русла шунтирование пораженных артерий является методом выбора для лечения ИБС. Показано, что у этой категории больных коронарное шунтирование значительно улучшает прогноз по сравнению с эндоваскулярным вмешательством (Hlatky M et al., 2004). Характеризуясь относительно низкой смертностью (2-3% [Keogh V et al., 2004]), в настоящий момент АКШ является стандартом лечения ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий. Несмотря на развитие хирургической техники, позволяющей в ряде случаев выполнить АКШ без применения экстракорпоральной циркуляции, абсолютное большинство операций выполняется в условиях ИК.

Во время кардиохирургических вмешательств миокард подвергается воздействию целого ряда повреждающих факторов, таких как хирургический стресс (рассечение тканей, вертикализация и массаж сердца, дефибрилляция, наложение и затягивание кисетных швов), ишемия-реперфузия, оксидативный стресс, системная воспалительная реакция, активация симпато-адреналовой системы, способных приводить к тяжелой сердечной недостаточности в периоперационном периоде. Кроме того, поражение различных органов происходит в результате макро- и микроэмболизации

атеросклеротическими массами, воздухом, жировыми частицами, тромбоцитарными агрегатами и др. (Roach GW et al., 1996).

Одним из самых грозных осложнений хирургического лечения ИБС является периперационное повреждение миокарда. По данным различных авторов, это осложнение встречается в 3 - 30% от общего числа выполняемых операций АКШ (Yau J, 2008).

Миокард способен переносить короткие (до 15 минут) периоды ишемии без катастрофических последствий, обусловленных гибелью кардиомиоцитов. При условии своевременной реперфузии, ишемическое повреждение кардиомиоцитов носит обратимый характер. Короткие эпизоды ишемии-реперфузии миокарда, не сопровождающиеся гибелью клеток миокарда, встречаются в таких клинических ситуациях как стенокардия, обусловленная коронарным вазоспазмом, баллонная ангиопластика коронарных артерий и др. Однако с увеличением длительности ишемии повреждение кардиомиоцитов приобретает необратимый характер и делает миокард уязвимым к комплексу патологических событий, возникающих во время реперфузии, или реперфузионному повреждению. Реперфузионное повреждение 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). Клиническая манифестация повреждения представлена оглушением миокарда и, при отсутствии своевременной реперфузии, может приводить к необратимому повреждению и гибели кардиомиоцитов (Yellon DM, Baxter GF, 2000).

Оглушение миокарда характеризуется продолжительной постишемической контрактильной дисфункцией жизнеспособной ткани, обратимой с помощью реперфузии (Braunwald E, Kloner RA, 1982).

Согласно современным представлениям, патогенез и клинический исход оглушения миокарда значительно варьируют в зависимости от количества, длительности и характера эпизодов ишемии-реперфузии (Hoffman J Jr., 2004)

Принципиальными звеньями механизма оглушения миокарда при кардиохирургических вмешательствах являются избыточная продукция активных форм кислорода (АФК), или оксидативный стресс, (Bolli R, 1988) и нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция (Kusuoka H, Marban E, 1992).

В результате применения ИК происходит комплемент-зависимая активация нейтрофилов, с их последующей секвестрацией в миокарде и других тканях и генерацией АФК (Bolli R, 1992). Оксидативный стресс усугубляется во время реперфузии, инициирующей образование большого количества АФК, которые оказывают прямое повреждающее воздействие на плазматическую мембрану клеток, митохондрии и саркоплазматический ретикулум (Lazzarino G et al., 1994). Кроме того, АФК вызывают активацию комплемента и лейкоцитов, что способствует микрососудистому повреждению в зоне ишемии-реперфузии (Collard C et al., 2001).

Нарушения деятельности мембранных транспортных систем в результате истощения энергетических запасов клетки приводят к перегрузке цитозоля кардиомиоцитов ионами натрия (Na^+) и кальция (Ca^{2+}). Возобновление аэробного метаболизма в условиях повышенной концентрации Ca^{2+} в клетке приводит к неконтролируемому и избыточному сокращению миофибрилл и образованию мышечной контрактуры и даже разрыву плазматических мембран соседних кардиомиоцитов в результате приложения разнонаправленных сил (Bolli R, 1992).

Показано, что перегрузка цитозоля и митохондрии кардиомиоцита ионами кальция приводит к открытию неактивной в физиологических условиях митохондриальной неспецифической поры, что сопровождается деполяризацией митохондриальной мембраны, набуханию матрикса и

разрыву внешней мембраны митохондрии. Данный каскад событий ведет к выходу из межмембранного пространства митохондрии белков апоптоза, инициирующих фрагментацию органелл клетки и, в конечном счете, клеточную гибель (Zorov D et al., 2009).

Микрососудистое повреждение в зоне ишемии-реперфузии проявляется выраженной эндотелиальной дисфункцией, которая приводит к вазоконстрикции, активации тромбо- и лейкоцитов и экстравазации воды и белков из внутрисосудистого пространства (Granger DN, 1999). Активация лейкоцитов также происходит в результате контакта клеток крови с компонентами аппарата ИК, неппульсирующего кровотока, хирургической травмы, ретрансфузии крови из кардиотомного резервуара, гипоперфузии кишечника и эндотоксемии и др. (Laffey JG et al., 2002). Перечисленные пусковые механизмы активируют комплекс иммунологических реакций, тесно связанных с запуском кинин-калликреиновой системы, систем комплемента, коагуляции и фибринолиза. Образующиеся при этом провоспалительные медиаторы (брадикинин, активированные протеазы системы комплемента, активные факторы свертывания, фибрин и плазмин) инициируют т.н. системную воспалительную реакцию (СВР), которая сопровождается выбросом интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и других медиаторов воспаления (Chandler WL et al., 1995; Kirklin JK, 1983).

Генерализованная воспалительная реакция, сопровождающаяся массивной активацией и выбросом провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода, продуктов перекисного окисления липидов и эндотоксемией, ведет к поражению органов-мишеней: сердца, легких, головного мозга, печени, почек. Доказано, что повышение уровня провоспалительных цитокинов во время ИК прямо коррелирует со степенью тяжести СВР и частотой развития полиорганной недостаточности (Mendonca-Filho H et al., 2006).

Помимо сердечной недостаточности как следствие повреждения миокарда, кардиохирургические вмешательства в условиях ИК могут сопровождаться осложнениями со стороны других органов и систем. В частности весьма актуальной является проблема неврологических осложнений.

Неврологические осложнения после кардиохирургического вмешательства включают фатальное повреждение мозга, нефатальную диффузную энцефалопатию (снижение уровня сознания, изменение поведения, когнитивная дисфункция), припадки, офтальмологические осложнения, инсульт, повреждение спинного мозга (Shaw PJ, 1989). Согласно современным рекомендациям, данный вид осложнений классифицируется по 2 типам. Осложнения первого типа включают смерть мозга, нефатальный инсульт и новую транзиторную ишемическую атаку, в то время как делирий и когнитивная дисфункция отнесены ко второму типу осложнений (Eagle KA et al., 1999).

Частота неврологических осложнений операций на сердце составляет менее 0,1% для фатального повреждения головного мозга (Sotaniemi KA et al., 1995), менее 12% для нефатальной диффузной энцефалопатии (Mora T et al., 1996), частота встречаемости инсульта варьирует от 0,5 до 5% (Wolman LR et al., 1999). Большинство исследователей признается тот факт, что повреждение нервной системы после кардиохирургических операций в большой степени обусловлено побочными эффектами использования аппаратов ИК, в частности, эмболизацией, СВР и гипоперфузией (Shaw PJ, 1987, Mault JR et al., 1993).

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в технологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств и улучшение хирургической техники, достигнутые в последние годы, проблема интраоперационной защиты организма в кардиохирургии остается весьма

актуальной и представляет собой потенциальную возможность для повышения эффективности вмешательств и улучшения клинического исхода.

1.2 МЕТОДИКИ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Поиск способов уменьшения негативных последствий ИК продолжается вместе с развитием кардиохирургии. Предложенные в разное время методы защиты организма во время искусственного кровообращения включают физические, технологические и фармакологические.

Физическим способом защиты организма является широко распространенная в прошлом гипотермия, которая, однако, не всегда позволяет обеспечить равномерную защиту миокарда обоих желудочков и обладает значительными побочными эффектами (Bernhard WF et al., 1961, Fremes SE et al., 2000).

Технологические методы включают системы стабилизации миокарда, способные исключить применение ИК, одновременный обход правых и левых отделов сердца с использованием легких больного для аутооксигенации, применение лейкоцитарных и внутриаортальных фильтров, ультрафильтрации, контуров АИК, покрытых гепарином или поли-2-метоксиэтилакрилатом (Sladen RN et al., 1993, Brodie JE et al., 1997, Ng CSH et al., 2002). Несмотря на заявленные положительные эффекты применения многих описанных методик, данные мета-анализов указывают на отсутствие их влияния на неблагоприятные исходы, такие как смертность, инсульт, почечная, дыхательная недостаточность (Pillai JB et al., 2008). Эти результаты наряду с технической сложностью и экономическими затратами резко ограничивают применение упомянутых методов в клинической практике.

К фармакологическим способам защиты организма можно отнести использование кортикостероидов (Chaney MA et al., 2002), апротинина

(Mojcik CF et al., 2001), ингибиторов фосфодиэстеразы (Hayashida N et al., 1999), а также моноклональных антител, ингибирующих комплемент (Fitch JCK et al., 1999). Однако положительный эффект использования многих из перечисленных методик в различных комбинациях не только не был доказан, но и был опровергнут. Так, например, в результате клинических исследований эффектов кортикостероидов в кардиохирургии было показано, что их интраоперационное применение не только не улучшает клинического исхода, но и может приводить к неблагоприятным последствиям, связанным с иницированием послеоперационной гипергликемии и увеличением продолжительности ИВЛ за счет изменения баланса жидкости (Chaney MA et al., 2002).

Эффективность и, более того, безопасность применения апротинина для профилактики осложнений ИК отрицаются рядом авторов. В 2006 г. группа исследователей во главе с Mangano DT провела многоцентровое исследование, в ходе которого было обследовано 2600 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, слепо рандомизированных по группам с применением апротинина и контроля. В ходе данного исследования 5-летней выживаемости больных, оперированных с применением апротинина, было установлено, что использование данного препарата ассоциировано с высоким риском развития острой почечной недостаточности, инфаркта миокарда, энцефалопатии в послеоперационном периоде, а также сопряжено с повышенной летальностью (Mangano DT et al., 2006).

Таким образом, предложенные методы защиты миокарда доказали свою несостоятельность и могут являться причиной жизнеугрожающих осложнений. В связи с этим, крайне актуальным является поиск альтернативных методик профилактики осложнений кардиохирургических вмешательств в условиях ИК.

Одним из эффективных методов предотвращения осложнений является ишемическое прекондиционирование (ИП) сердца, представляющее собой стратегию вовлечения эндогенных протективных возможностей организма для защиты от повреждения, вызванного ишемией и последующей реперфузией (Лихванцев ВВ и др., 2011).

Феномен ИП в миокарде впервые был описан Murry SE и соавт. (Murry SE et al., 1986). По протоколу проведенного авторами исследования, четыре коротких эпизода окклюзии коронарной артерии собаки, перемежающиеся пятиминутными периодами реперфузии перед длительной 40-минутной окклюзией, резко уменьшали размер участка инфаркта миокарда – до 7,3% площади зоны риска по сравнению с 29,4% у животных, не подвергавшихся ИП. Дальнейшие исследования подтвердили и дополнили эти данные. Было установлено, что ИП сердца также способствует ограничению зоны оглушения миокарда, снижению частоты аритмий, меньшему истощению энергетических запасов и ускорению восстановления функции миокарда после ишемии (Sun JZ et al., 1995, Tamura K et al., 1997).

Первое применение ИП в кардиохирургии описано в 1993 г., когда Yellon DM и соавт. (Yellon DM et al., 1993) подвергли пациентов, подлежащих коронарному шунтированию в условиях ИК, глобальной ишемии посредством двух трехминутных эпизодов окклюзии аорты и электрической стимуляции предсердий с частотой 90 ударов в минуту перед реперфузией и последующей окклюзией аорты в течение 2 и 10 минут соответственно. Конечной точкой исследования служила концентрация аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в биопсийном материале миокарда левого желудочка. Пациенты в группе ИП продемонстрировали более высокие уровни АТФ в миокарде по сравнению с больными группы контроля, что может свидетельствовать в пользу кардиопротективного эффекта методики посредством снижения истощения энергетических запасов клетки.

В последующих исследованиях было показано снижение плазменной концентрации маркера повреждения миокарда тропонина I, повышение сердечного индекса и снижение потребности в инотропной поддержке после ИК у пациентов при операциях КШ с применением идентичного протокола ИП (Illes RW et al., 1998, Teoh LKK et al., 2002).

Важной характеристикой ИП является память. Сразу после воздействия preconditionирующего стимула запускается т.н. «классическое» ишемическое preconditionирование, длящееся 1-3 ч, затем снижающее свою активность. Новый подъем защитной активности возникает без новых стимулов через 12-24 часа и длится 3-4 дня – «второе окно preconditionирования» (Hausenloy D et al., 2003).

Миокард, подвергшийся первому иницирующему эпизоду ишемии, характеризуется метаболическими и физиологическими изменениями, соответствующими обратимому повреждению, включающему снижение пула адениновых нуклеотидов, избыток креатинфосфата, развитие оглушения (Jennings RB et al., 2001).

Реакция на второй эпизод ишемии после ИП существенно отличается от реакции интактного миокарда. В результате ИП активируется каскад реакций, замыкающийся на митохондриях, и ведущий к активации расположенных там АТФ-зависимых K^+ каналов. В эксперименте было доказано, что последняя реакция приводит к деактивации митохондриальной неспецифической поры, что оказывает цитопротекторный эффект (Heusch G et al., 2010).

Механизм отсроченной фазы preconditionирования во многом отличается от механизмов ранней фазы. Большинство исследователей разделяется точка зрения о том, что во время иницирующего эпизода ишемии параллельно активации острой фазы защиты запускается процесс активации специфических протеинкиназ, ведущий к геномному репрограммированию и активации ядерного фактора транскрипции, в

результате чего происходит синтез цитопротекторных белков теплового шока, антиоксидантных протеинов, снижается степень апоптоза и интенсивность воспалительной реакции через модуляцию синтеза провоспалительных факторов. Многочисленные исследования указывают на вовлечение в данный процесс, занимающий от 12 до 24 часов и соответствующий поздней фазе preconditionирования, индуцибельной формы NO-синтазы, активных форм кислорода, митогенактивированных протеинкиназ, тирозинкиназ, а также протеинкиназы C (Yellon D et al., 2003, Diwan V et al., 2008).

В ходе дальнейших исследований было установлено, что протективный эффект классического ИП может быть воссоздан путем создания сублетальной ишемии участка миокарда вне зоны риска (Przyklenk K et al., 1993), более того, подпороговая ишемия органа, значительно отдаленного от органа, нуждающегося в защите, оказывает защитное воздействие на орган-мишень, сопоставимое по силе с классическим ишемическим preconditionированием (Przyklenk K et al., 2003). Данное явление получило название дистантного ишемического preconditionирования (ДИП). Как и в случае с ИП, был показан двухфазный характер реализации защитного эффекта. Феномен межорганной защиты был подтвержден наблюдением кардиопротективного эффекта преходящей ишемии тонкого кишечника (Gho L et al., 1996) и почки (Lang SC et al., 2006). Данные наблюдения и возможная клиническая польза послужили предпосылкой для активного изучения применения ДИП в клинических условиях. Наиболее часто используемый протокол ДИП заключается в создании от трех до пяти эпизодов ишемии конечности длительностью 5 минут с пятиминутными интервалами реперфузии. Рассматриваются три возможных механизма передачи preconditionирующего стимула от места воздействия к органу-мишени:

- гуморальный (медиаторы образуются в месте ишемии и с током крови доставляются к органу-мишени (Kharbanda R et al., 2002).
- нервный (медиаторы стимулируют афферентные нервные волокна в месте образования, затем прекондиционирующий стимул по эфферентным волокнам достигает органа-мишени (Loukogeorgakis S et al., 2005).
- системный ответ на локальную ишемию (в результате ДИП происходит репрограммирование генов, ответственных за синтез про- и противовоспалительных медиаторов (Konstantinov I et al., 2004).

Все три механизма были подтверждены экспериментально и, наиболее вероятно, не являются взаимоисключающими.

Таким образом, экспериментальные данные указывают на необходимость исследования возможностей клинического применения перспективной методики ДИП.

1.3 ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В КАРДИОХИРУРГИИ

1.3.1 Кардиопротективные свойства дистантного ишемического прекондиционирования

Существующие на настоящий момент данные о применении ДИП в кардиохирургии весьма противоречивы. В хирургии врожденных пороков сердца (ВПС) несколько последовательных эпизодов ишемии нижней конечности у детей во время коррекции порока в условиях ИК и кровяной кардиopleгии способствовали снижению уровня тропонина, как маркера миокардиального повреждения, и потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде (Cheung M et al., 2006). В то же время, в другом исследовании не было обнаружено кардиопротективных свойств ДИП у детей во время коррекции ВПС (Pavione M et al., 2012).

Впоследствии, в исследованиях с участием пациентов с ИБС при операции КШ в условиях ИК и фибрилляции желудочков и кровяной кардиopleгии, было продемонстрировано статистически достоверное снижение уровней тропонина Т в периоперационном периоде в группе ДИП по сравнению с контрольной группой (Hausenloy D, et al., 2007, Venugopal V et al., 2009). У той же категории пациентов, оперированных в условиях кристаллоидной кардиopleгии, применение ДИП было связано с 44,5% снижением площади под кривой концентрации тропонина I (Thielmann M et al., 2010, Kottenberg E et al., 2012, Thielmann M et al., 2013).

В то же время, в двойном слепом рандомизированном исследовании Rahman IA и соавт. было показано отсутствие влияния ДИП на динамику маркеров повреждения миокарда и периоперационные характеристики у больных при операциях КШ в условиях ИК и кристаллоидной кардиopleгии (Rahman IA et al., 2010). В самом крупном из завершенных рандомизированных исследований было показано отсутствие влияния ДИП (5 десятиминутных эпизодов ишемии-реперфузии верхней конечности перед началом ИК) на клинический исход у пациентов при операции КШ в условиях ИК (Hong M et al., 2013). В недавнем мета-анализе, включившем 19 рандомизированных клинических исследований, применение ДИП для кардиопротекции в кардиохирургии было связано с достоверным снижением уровня тропонина I в ближайшем послеоперационном периоде, однако данных, подтверждающих улучшение послеоперационного течения и снижение количества осложнений обнаружено не было (Yang L et al., 2013). В мета-анализе, выполненном группой авторов во главе с Haji M и соавт., несмотря на снижение уровней кардиоспецифических маркеров, у больных с применением ДИП не было обнаружено улучшения клинического течения после кардиохирургического вмешательства (Haji M et al., 2013).

Таким образом, существующие на настоящий момент литературные данные о возможностях применения ДИП для защиты миокарда и о

клиническом значении методики в кардиохирургии противоречивы и требуют дальнейшего исследования.

1.3.2 Нейропротективные свойства дистантного ишемического preconditionирования

Публикации, касающиеся ИП головного мозга в эксперименте, весьма многочисленны. В ходе исследований было показано, что ИП головного мозга лабораторных животных способствует уменьшению размера инфаркта мозга, снижению частоты неврологического дефицита, уменьшению отека мозга после ишемии (Nandagopal K et al., 2001, Dirnagl U et al., 2003).

Особенностью нейропротективного эффекта ИП головного мозга является его медленное развитие и длительное действие (пик действия на третий день и медленное затухание в течение недели после ИП), что может быть объяснено зависимостью от синтеза de-novo белков, необходимых для реализации защитного эффекта (Barone F et al., 1998).

Клинические исследования нейропротективных эффектов ДИП в кардиохирургии единичны. В 2012 г. динамика маркера нейронального повреждения S-100 была изучена как вторичная конечная точка в исследовании применения ДИП у больных при операциях АКШ (Lucchinetti E et al., 2012). Авторы не обнаружили статистически значимых межгрупповых различий в динамике нейронспецифичного маркера и клиническом исходе. В экспериментальном исследовании на животных был продемонстрирован положительный эффект ДИП на неврологический статус и гистологические признаки повреждения головного мозга при ИК с глубоким гипотермическим циркуляторным арестом (Jensen HA et al., 2011).

Резюме:

Таким образом, дистантное ишемическое прекондиционирование является перспективным методом для защиты организма в кардиохирургии. Привлекательными свойствами ДИП являются простота применения, низкая стоимость и отсутствие побочных эффектов. В то же время, несмотря на значительное количество рандомизированных клинических исследований, изучавших применение ДИП у кардиохирургических пациентов, данные о защитных свойствах методики и ее клинической значимости весьма разноречивы. Кроме того, в литературе крайне малочисленны либо отсутствуют данные, касающиеся влияния ДИП на патофизиологические механизмы повреждения органов у пациентов при кардиохирургических вмешательствах. В частности, малоизученным является влияние ДИП на выраженность системной воспалительной реакции, оксидативного стресса, а также синтез цитопротекторных белков. Несмотря на то, что многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о защитном влиянии ДИП на головной мозг, клинические работы в этой области единичны и выполнены на невысоком методологическом уровне.

Учитывая тот факт, что последствия периоперационного повреждения миокарда и головного мозга занимают лидирующие позиции в структуре осложнений и являются наиболее частой причиной смертности в кардиохирургии, крайне актуальным представляется изучение возможностей применения ДИП для снижения количества этих осложнений и улучшения клинического исхода кардиохирургических вмешательств.

Вышеуказанные нерешенные аспекты использования ДИП в кардиохирургии послужили основанием для выполнения данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Работа представляет результаты одноцентрового, проспективного, рандомизированного, простого слепого, плацебо-контролируемого исследования применения дистантного ишемического прекондиционирования у кардиохирургических больных. В период с июня 2009 по ноябрь 2010 гг. на базе отделения анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного учреждения «ННИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» министерства здравоохранения Российской Федерации были обследованы пациенты, которым выполнялось шунтирование пораженных коронарных артерий в условиях ИК. Ниже представлена последовательность событий и краткая методология исследования.

2.1.1 Последовательность событий и методология исследования

1. Идентификация пациента из популяции больных
2. Предоперационные обследования
3. Оценка пациента на предмет соответствия критериям включения и исключения из исследования
4. Предложение пациенту участие в исследовании
5. Рандомизация
6. Анестезия согласно стандартизованному протоколу
7. Исходные биохимические и гемодинамические измерения
8. Применение ДИП или плацебо в течение выделения внутренней грудной артерии
9. ИК согласно стандартизованному протоколу
10. Коронарное шунтирование

11. Серийные периоперационные измерения гемодинамических и биохимических показателей
12. Отслеживание послеоперационных клинических событий и характеристик.

2.1.2 Критерии включения и исключения

Все пациенты, которым планировалось коронарное шунтирование в условиях ИК, рассматривались для 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. Предоперационные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

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

Параметр	Популяция, N=850	Выборка, n=96
Возраст, лет	63,5 (7,6)	57,5 (6,9)
ИМТ, кг/м ²	28,4 (6,8)	27,6 (6,4)
ФВ ЛЖ, %	51,6 (5,7)	58,9 (6,5)
Euroscore	2,6 (1,5)	2,3 (1,4)
ПИКС	421 (49,5%)	51 (53,1%)
АГ	491 (57,8%)	48 (50,0%)
Курение	512 (60,2%)	60 (62,5%)
ФК ХСН (NYHA)		
I	124 (14,6%)	26 (27,1%)
II	385 (45,3%)	47 (48,9%)
III	295 (34,7%)	23 (23,9%)
IV	46 (5,4%)	0

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).

2.1.3 Рандомизация

Рандомизация пациентов осуществлялась методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты были подготовлены до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово, «ДИП» либо «контроль». Утром в день операции один слепо выбранный конверт вскрывался анестезиологом, содержимое конверта не разглашалось. Таким образом, пациенты слепо включались в группу с применением ДИП 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 в контрольной группе раздувания манжеты не выполняли.

Пациенты в двух группах были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния. Предоперационные характеристики пациентов по группам представлены в таблице 2.

Всем пациентам выполнялось шунтирование коронарных артерий в условиях ИК. Характеристики интраоперационного периода представлены в таблице 3.

Таблица 2. 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).

Таблица 3. Характеристики интраоперационного периода по группам. Количественные признаки представлены как медиана (25; 75 перцентиль). Качественные признаки представлены как число (%).

Показатель	ДИП, n=47	Контроль, n=44	p
Длительность ИК, мин	60,5 (49,2; 70,5)	54,0 (45,5; 65,7)	0,59
Длительность окклюзии аорты, мин	32,5 (27,2; 43,7)	32,0 (23,7; 39,2)	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.			

2.2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования был разработан в соответствии с международными рекомендациями для рандомизированных контролируемых исследований (Moher D et al., 2001). Данные всех пациентов, прошедших процедуру рандомизации, были подвергнуты анализу и представлены в работе («intention to treat principle»).

Подготовка пациентов к предстоящей операции осуществлялась согласно общим принципам предоперационной подготовки. С целью определения локализации и степени поражения коронарного русла всем больным до операции выполнялась коронарография. Кроме того, всем пациентам выполнялись электрокардиография, эхокардиография, проба с физической нагрузкой и, по необходимости, дополнительные исследования.

Из 850 потенциальных участников, 96 пациентов были включены в исследование в соответствии с критериями включения и рандомизированы в соотношении 1:1. В связи с отказом от использования ИК, 1 и 4 пациента выбыли из исследования в группах ДИП и контроля, соответственно. Проанализированы и представлены в работе данные 47 и 44 пациентов в группах ДИП и контроля, соответственно (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.3 МЕТОДИКА АНЕСТЕЗИИ И ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

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; Dräger, 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 всей операции.

ИК 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 4% раствора модифицированного желатина, 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора, 200 мл 10% раствора маннитола, 150 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната. У всех пациентов в качестве антифибринолитического препарата применяли аминокапроновую 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 сердечного индекса (СИ) менее 2,2 л/мин/м² и уровне давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) более 15 мм рт. ст. Норадреналин вводили при снижении индекса общего периферического сопротивления (ИОПСС) менее 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 более 0,5 мл/кг/ч и минимальных потерях по дренажам.

2.4 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичной точкой исследования являлась периоперационная плазменная концентрация кардиоспецифического фермента тропонина I. Вторичными точками являлись: динамика биохимических показателей системной воспалительной реакции, оксидативного стресса, повреждения центральной нервной системы, белков теплового шока, частота периоперационных осложнений, характеристики послеоперационного периода. Учитывая критерии включения в исследование и клинический опыт исследовательской группы, частота периоперационных осложнений ожидалась относительно низкой. По этой причине следующие осложнения были объединены в одну композитную конечную точку: потребность в инотропной поддержке, инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий (ФП), смерть от сердечно-сосудистой причины.

Для решения задач настоящего исследования применялись клинические и биохимические методы исследования.

2.4.1 Клинические исследования

В послеоперационном периоде анализировались: время ИВЛ, длительность пребывания в палате реанимации, госпитализации, летальность, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), композитная конечная точка. Продолжительность ИВЛ определялась как промежуток времени с момента поступления пациента в палату реанимации до экстубации. Уровень инотропной поддержки оценивался как потребность в одном из инотропных агентов (допамин, адреналин) в дозе эквивалентной

допамину (>5 мкг/кг/мин) или их комбинации в течение не менее 6 часов после операции. Мерцательная аритмия определялась как нерегулярный предсердный ритм без четких р-зубцов, подтвержденный 12-канальным отведением ЭКГ. Серийные записи ЭКГ выполнялись утром перед операцией, при поступлении в отделение реанимации и утром в первые сутки после операции. Острый инфаркт миокарда определялся в соответствии с третьим универсальным определением инфаркта миокарда (Thygesen K et al., 2012). Острое нарушение мозгового кровообращения определялось как внезапное появление очаговой неврологической симптоматики или общемозговых нарушений, сохраняющихся более 24 часов или приводящих к смерти пациента более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения.

2.4.2 Методы исследования параметров гемодинамики

У всех пациентов были исследованы следующие показатели гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС) среднее артериальное давление (САД), центральное венозное давление (ЦВД), а также ДЗЛК. Данные параметры непрерывно мониторировались на протяжении вплоть до утра первых суток после операции (Philips V24, Intellivue MP60/MP70; Нидерланды). Кроме того, измерялся СИ, на основании которого рассчитывался ИОПСС. Сердечный индекс измерялся с применением метода транспульмональной термодилуции и регистрировался как среднее значение при трехкратном введении охлажденного раствора 0,9% NaCl в правые отделы сердца через проксимальный порт катетера Свана-Ганца, индексированное на площадь поверхности тела. Индекс общего периферического сопротивления рассчитывался по стандартной формуле ($79,9 \times [\text{САД} - \text{ЦВД}] / \text{СИ}$). Показатели гемодинамики фиксировались на следующих этапах: 1—после индукции анестезии; 2—перед началом ИК (за 5 мин до введения гепарина); 3—через 5 мин после прекращения ИК; 4—через 30

мин после прекращения ИК; 5–через 2 ч после прекращения ИК; 6–через 4 ч после прекращения ИК; 7–через 6 ч после прекращения ИК; 8–утром в первые сутки после операции.

2.4.3 Биохимические исследования

Получение образцов крови для биохимических исследований осуществлялось на следующих этапах: 1–при поступлении пациента в операционную (исходно); 2–через 5 мин после прекращения ИК; 3–через 30 мин после прекращения ИК, 4–через 6 часов после прекращения ИК; 5–утром на первые сутки после операции; 6–утром на первые сутки после операции. Кардиоспецифические маркеры на этапах 2 и 3 не исследовались. Ниже представлен патофизиологический субстрат и биохимические маркеры, использованные для его изучения.

2.4.3.1 Повреждение миокарда

Для оценки степени интраоперационного повреждения миокарда в группах мы использовали периоперационную динамику плазменной концентрации тропонина I, активности общей креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции (КФК-МВ). В соответствии с современными мировыми рекомендациями, при операции коронарного шунтирования диагноз инфаркта миокарда может быть выставлен на основании следующих признаков: повышение плазменного уровня тропонина выше 10×99-го перцентиля концентрации в популяции в течение 48 часов после операции в сочетании с новыми патологической волной Q или блокадой левой ножки пучка Гиса и/или ангиографически документированной окклюзии коронарных шунта или артерии и/или визуальным свидетельством новых аномалий движений стенки сердца (Thygesen K et al., 2012).

Концентрация тропонина I в сыворотке крови определялась на иммунохемилюминисцентном анализаторе Architect i2000SR (ABBOTT, США).

Определение плазменной активности общей КФК в настоящее время потеряло свое приоритетное значение для диагностики повреждения миокарда в силу своей низкой органоспецифичности. В то же время, соотношение активностей общей КФК и ее кардиоспецифической МВ-фракции (относительный индекс) является важным дополнительным диагностическим критерием повреждения кардиомиоцитов.

Определение активности МВ-изофермента КФК имеет большое значение при диагностике повреждения миокарда, позволяя оценить объём поражения и характер восстановительных процессов. Для адекватной оценки соотношения активности КФК-МВ и общей КФК используется расчётный относительный индекс = $\text{КФК-МВ (нг/мл)} / \text{КФК (Ед/л)} \times 100 (\%)$. Для повреждения сердечной мышцы характерен относительный индекс $> 3\%$.

Активность общей креатинфосфокианзы (КФК) и ее МВ-фракции (КФК-МВ) в сыворотке крови определяли фотометрическим методом согласно рекомендациям производителя к тест-системам СК-Нас и Fluitest СК-МВ (Analyticon, Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime (ThermoFisher Scientific, Финляндия).

2.4.3.2 Оксидативный стресс

Восстановление кровотока после ишемии органов приводит к повышению доставки кислорода, что способствует образованию активных форм кислорода и активации оксидативного стресса. Активные формы кислорода являются ключевыми инициаторами реперфузионного повреждения, которое приводит к нарушению целостности эндотелия и выработке провоспалительных цитокинов, перекисному окислению липидов,

внутриклеточному накоплению кальция, а также апоптозу. На основании экспериментальных данных нами было предположено, что защитные эффекты ДИП могут быть реализованы посредством воздействия на оксидативный стресс. Для изучения этого воздействия мы исследовали периоперационную динамику концентрации пероксидов, продуктов окисления белков и общей антиокислительной активности в двух группах.

Измерение концентрации перекиси водорода 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).

2.4.3.3 Системная воспалительная реакция

Системная воспалительная реакция, возникающая в результате кардиохирургических вмешательств в условиях ИК, носит каскадный характер. Ключевым звеном этого каскада является продукция ФНО α , который, будучи одним из основных провоспалительных цитокинов, запускает продукцию других медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8. Основным противовоспалительным цитокином является ИЛ-10, активность которого возрастает с интенсивностью воспалительной реакции. Уровни циркулирующих цитокинов крайне вариабельны и во многом зависят от факторов, не поддающихся контролю, в том числе генетических. По этой причине корректное определение их референсных значений представляет собой нерешенную до сих пор задачу. В связи с этим, в данной работе мы оценивали динамику цитокинов относительно их исходных значений.

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

2.4.3.4 Синтез цитопротекторных белков

Семейство белков теплового шока (БТШ) является эндогенной системой, участвующей в процессах поддержания клеточного гомеостаза путем формирования перекрестной резистентности и феномена адаптационной стабилизации структур, в восстановлении нативной конформации белковых молекул, в восстановлении активности ферментов и взаимодействия с антиоксидантной системой. Было показано, что эксперсия БТШ активируется в стрессовых условиях, в том числе при повторяющихся эпизодах ишемии-реперфузии коронарных артерий. Наиболее изученным из семейства БТШ является белок с молекулярной массой 70 кДа (БТШ-70), который участвует в нормализации формирования рибосом, предупреждая агрегационные процессы при сворачивании белков и восстанавливая нормальную структуру миофибриллярного аппарата. Для оценки влияния применения ДИП на синтез цитопротекторных белков мы исследовали периоперационную динамику БТШ-70 в двух группах.

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

2.4.3.5 Повреждение центральной нервной системы

С целью изучения возможностей применения ДИП для нейропротекции в кардиохирургии нами были исследованы периоперационная динамика белка S-100B и нейронспецифической енолазы (NSE). Белок S-100B, локализующийся преимущественно в глиальных и шванновских клетках центральной нервной системы, является ранним маркером нейронального

повреждения, в том числе в кардиохирургии (Ueno T et al., 2003). Нормальными считаются значения, не превышающие 0,20 мкг/л. НСЕ является гликолитическим ферментом, локализованным преимущественно в цитоплазме нейронов и нейроэндокринных клеток. В кардиохирургии, периоперационное повышение плазменной концентрации НСЕ является прогностическим признаком когнитивной дисфункции после операции (Ramlawi B et al., 2006). Согласно данным производителя применявшегося диагностического оборудования, медиана и 97,5 перцентиль значений НСЕ у здоровых добровольцев составили 6,5 и 10,5 нг/мл, соответственно. В настоящей работе указанные значения принимались за референсные. Достоинством НСЕ по сравнению с S-100B является тот факт, что, в отличие от последнего, уровень НСЕ практически не подвержен изменениям в результате реинфузии крови из кардиотомного резервуара (Ramlawi B et al., 2006).

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

2.4.4 Психофизиологическое и неврологическое обследование

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 (таблица 4). Для нейропсихологического обследования использовались тесты из классической

Луриевской батареи, включая тесты на речевую продуктивность, зрительно-конструктивную деятельность и другие.

Таблица 4. Методы психофизиологического тестирования.

Тест	Измеряемый параметр
Простая зрительно-моторная реакция	Время реакции, стандартное отклонение времени реакции в серии последовательных предъявлений стимула
Реакция выбора (необходимо отреагировать в соответствии с предъявленным стимулом)	Время реакции, стандартное отклонение времени реакции, изменение времени реакции по сравнению с тестом 1, число ошибок
Реакция различения (тест типа “Go/No Go”)	Время реакции, стандартное отклонение времени реакции, изменение времени реакции по сравнению с тестом 1, число ошибок
Зрительно-моторная реакция в условиях статической помехи	Время реакции, стандартное отклонение времени реакции
Зрительно-моторная реакция в условиях динамической помехи	Время реакции, стандартное отклонение времени реакции, изменение времени реакции по сравнению с тестом 4
Теппинг-тест	Число нажатий за 15 сек, изменение частоты нажатий в ходе теста.
Контактная координациометрия	Количество касаний края отверстия
Контактная координациометрия по профилю	Количество касаний края профиля, время прохождения
Таблицы Шульте-Платонова	Время выполнения, количество остановок.

2.4.3 Методы статистического анализа

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 в течение 24 часов после операции 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 88 пациентов (44 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, параметрических и непараметрических статистических методов. 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 дисперсии 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/>.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД

3.1 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА

Периоперационная динамика и площадь под кривой концентрации тропонина I в двух группах представлена на рисунках 2 и 3, соответственно.

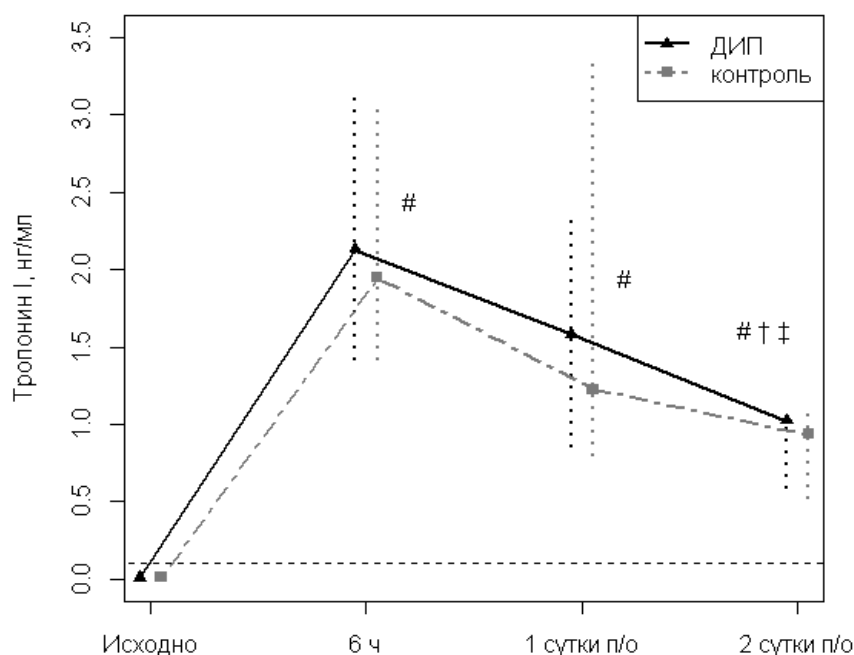


Рисунок 2. Периоперационная динамика тропонина I в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1 сутки после операции (п/о). Пунктирная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

Значения исходной концентрации тропонина I были сопоставимы в обеих группах исследования и не превышали нормальных значений (0-0,1 нг/мл). На рисунке 2 видно, что уровень фермента достигает максимальных значений (2,13 [1,42; 3,15] и 1,95 [1,41; 3,07] нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно) через 6 часов после прекращения ИК. Значения показателя остаются достоверно выше исходного уровня в первые сутки после операции (1,58 [0,84; 2,32] и 1,22 [0,80; 3,38] нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно). На 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 (1,02 [0,58; 1,09] и 0,93 [0,51; 1,09] нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно). Сниженные по сравнению с предыдущими значениями, уровни показателя оставались достоверно выше исходных значений в обеих группах. Статистически достоверных межгрупповых различий в концентрации тропонина I на этапах исследования зафиксировано не было.

Значения концентрации тропонина I, превышающие 10×99й процентиль распределения показателя в выборке (1 нг/мл) в первые 48 часов после операции, были отмечены у всех пациентов через 6 часов после ИК и у части больных в первые и вторые сутки после операции. Данных ЭКГ, подтверждающих диагноз ИМ в первые 48 часов после операции, получено не было. У одного пациента в контрольной группе на 3-4-е сутки после операции были отмечены клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда; по результатам контрольной коронарошунтографии выявлен стеноз до 70% аутовенозного шунта к промежуточной артерии. Пациенту была выполнена ангиопластика со стентированием аутовенозного шунта, после чего была отмечена положительная клиническая динамика.

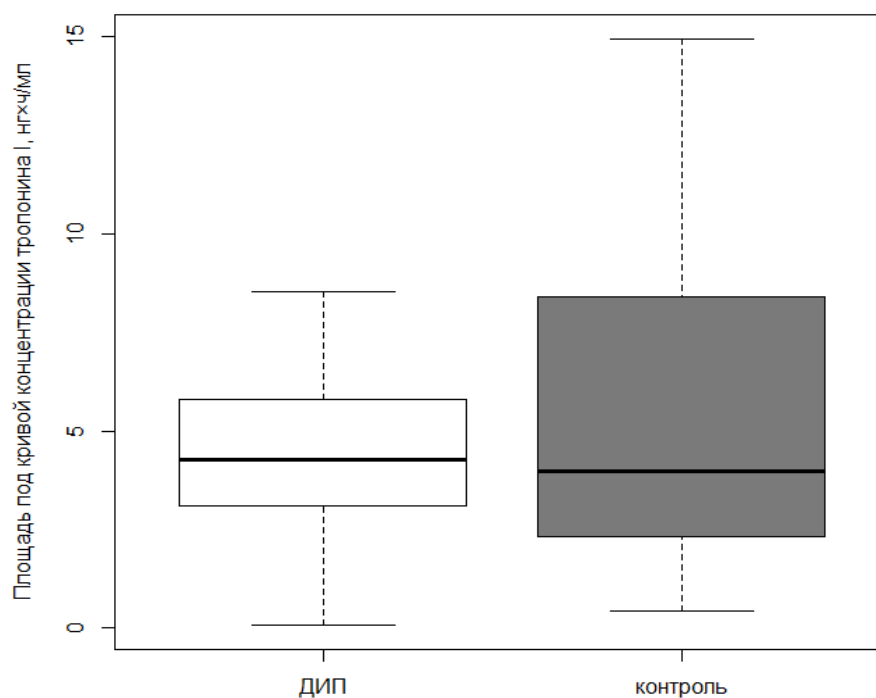


Рисунок 3. Площадь под кривой концентрации тропонина I в первые 48 часов после операции в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). ДИП-дистантное ишемическое preconditionирование.

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 КФК представлена на рисунке 4.

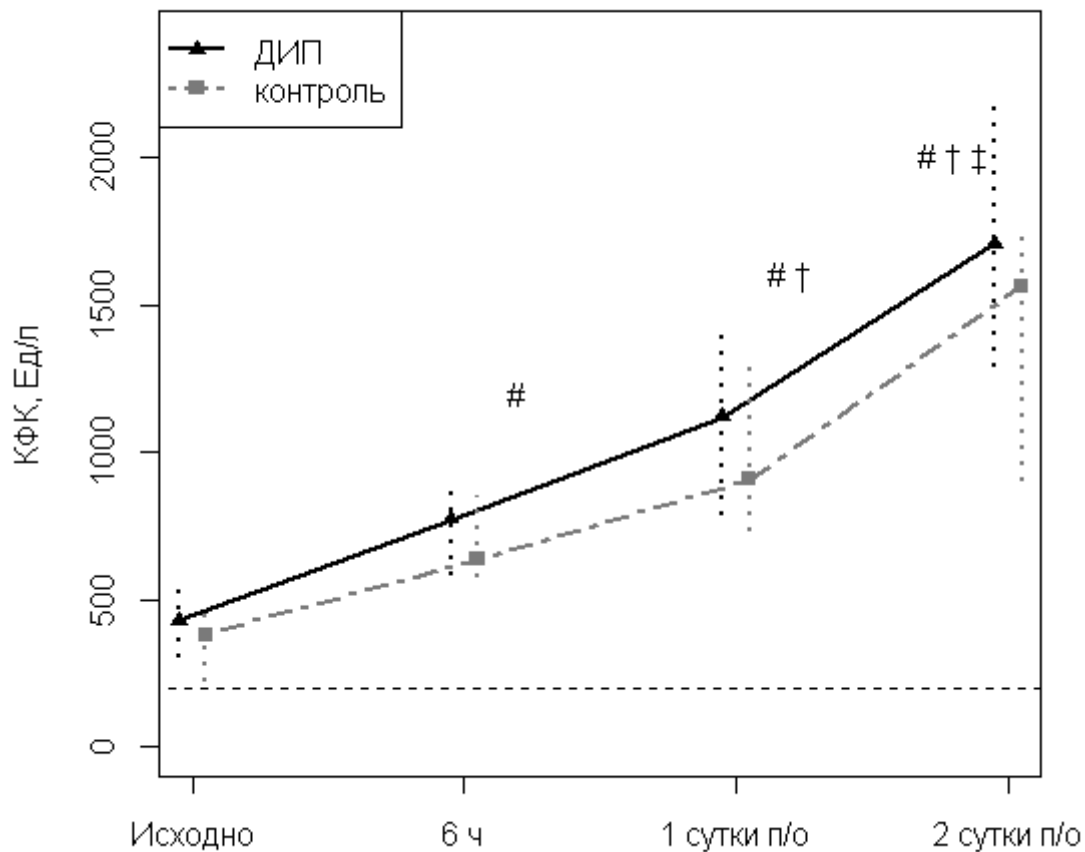


Рисунок 4. Периоперационная динамика общей КФК в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1 сутки после операции (п/о). Пунктирная линия соответствует верхней границе нормальных значений активности КФК (200 Ед/л).

Исходные значения активности 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 демонстрирует устойчивую тенденцию к нарастанию в обеих группах, достигая 774 (583; 890) и 639 (574; 854) Ед/л через 6 часов после ИК, 1121 (787; 1432) и 909 (731; 1326) Ед/л в первые сутки после операции

в группах ДИП и контроля, соответственно. Максимальные значения плазменной активности КФК были зафиксированы во вторые сутки после операции и составили 1706 (1288; 2204) и 1563 (902; 1728) Ед/л в группах ДИП и контроля, соответственно. В то же время, учитывая продолжающуюся тенденцию к возрастанию уровня показателя, мы предполагаем, что максимальные значения превышали зафиксированные, но остались за рамками исследования. 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 МВ-изоформы КФК и относительного индекса в двух группах представлена на рисунках 5 и 6, соответственно.

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. На 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 достигли 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.

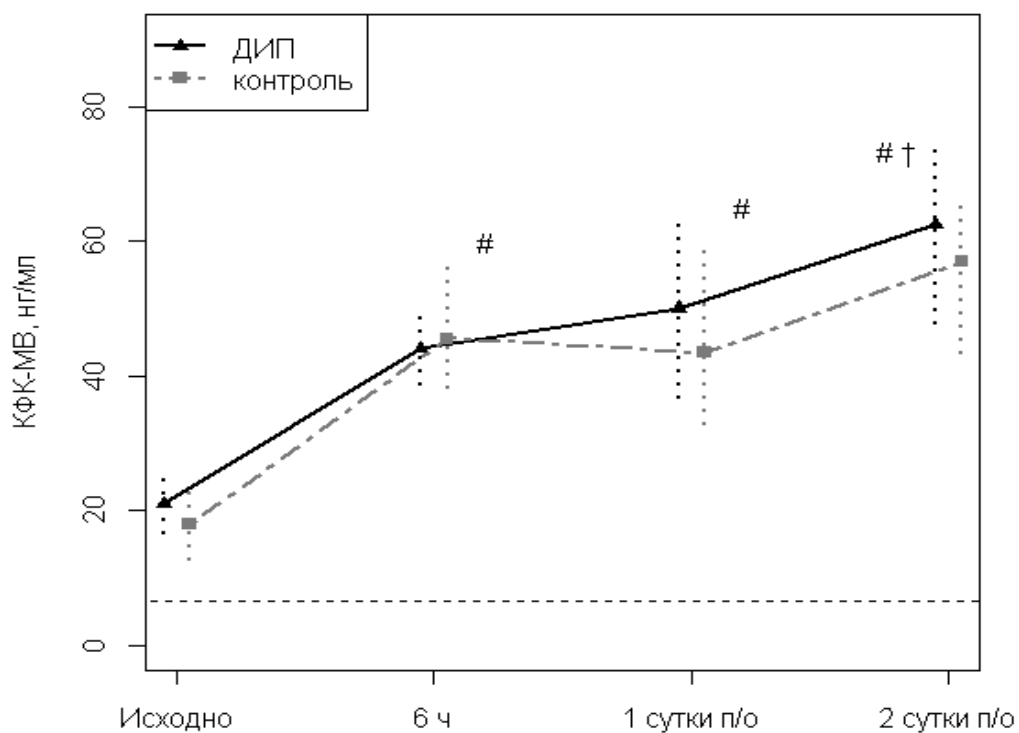


Рисунок 5. Периоперационная динамика КФК-МВ в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК. Пунктирная линия соответствует верхней границе нормальных значений КФК-МВ (6,7 Ед/л).

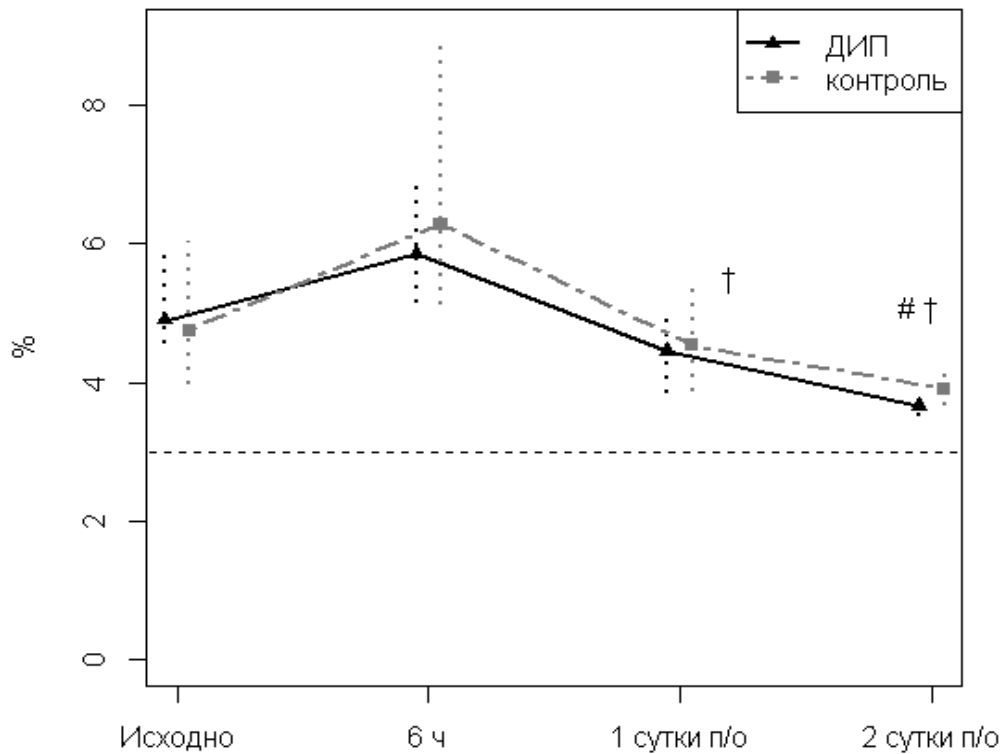


Рисунок 6. Периоперационная динамика относительного индекса в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК. Пунктирная линия соответствует верхней границе нормальных значений относительного индекса (3%).

Нарушения ритма по типу ФП были отмечены у 1 больного в группе ДИП. Потребность в инотропной поддержке была несколько выше в группе ДИП по сравнению с контролем (6 [12,7%] и 2 [4,5%], соответственно). Во всех случаях одновременно использовалось не более одного препарата в малой дозе. ИМ был диагностирован в 1 случае в контрольной группе. Статистически достоверных межгрупповых различий характеристик послеоперационного периода, количества осложнений, включая композитную конечную точку, обнаружено не было.

Резюме:

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что применение ДИП по общепринятой методике не привело к статистически значимому изменению динамики кардиоспецифических ферментов и частоты возникновения клинически значимого повреждения миокарда у данной категории больных. Также не было обнаружено достоверного эффекта применения ДИП на композитную конечную точку.

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 10×99го процентиля 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 на 3-4 сутки после операции, был обусловлен окклюзией 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. В группе ДИП зафиксирована более высокая частота применения кардиотонической поддержки (6 [12,7%] случаев) по сравнению с контрольной группой (2 [4,5%] случаев), что, однако, не имело статистической достоверности.

Таким образом, применение ДИП не обладает кардиопротективными свойствами у больных при операциях АКШ в условиях ИК.

3.2 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ДИНАМИКУ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА

Для оценки влияния применения ДИП на синтез цитопротекторных белков мы исследовали периоперационную динамику БТШ-70 в двух группах (рисунок 7).

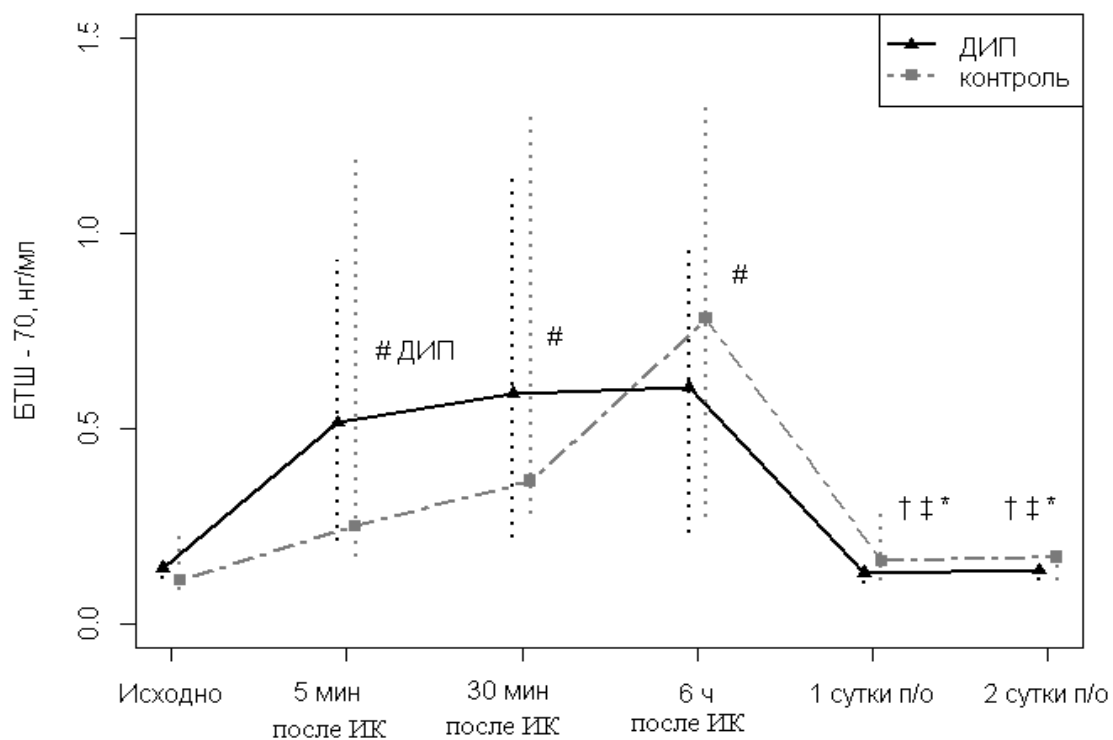


Рисунок 7. Периоперационная динамика БТШ-70 в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями в конце ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями в конце операции, * $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 ч после ИК.

Из рисунка 7 очевидно, что экспрессия БТШ-70 резко повышена интраоперационно и в течение как минимум первых 6 часов после

операции. Исходные значения составили 0,14 (0,11; 0,17) и 0,11 (0,09; 0,23) нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно. В конце ИК и в конце операции в обеих группах отмечается повышенный уровень показателя (0,52 [0,21; 0,93] и 0,25 [0,17; 1,19] нг/мл, 0,59 [0,22; 1,16] и 0,36 [0,28; 1,31] нг/мл в основной и контрольной группах, соответственно). Максимальные значения БТШ-70 в обеих группах достигаются через 6 часов после прекращения ИК 0,61 [0,23; 0,96] и 0,78 [0,27; 1,32] нг/мл в группе ДИП и контроля, соответственно. На первые и вторые сутки после операции уровни показателя снижаются к исходным значениям в обеих группах. Нами не было зафиксировано статистически достоверной межгрупповой разницы в значениях концентрации БТШ-70 на этапах исследования.

Резюме:

Таким образом, периоперационная динамика цитопротекторного БТШ-70 соответствовала общепринятым представлениям. Вместе с началом воздействия стрессорных факторов отмечается предсказуемый прирост показателя, достигающий пика через 6 часов. Последующее снижение концентрации белка на первые и вторые сутки после операции также описано в литературе. В то же время, отсутствие статистически значимых различий уровней БТШ-70 между группами ДИП и контроля указывает на отсутствие у дистантного ишемического preconditionирования стимулирующего влияния на экспрессию цитопротекторных протеинов.

3.3 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ЭТАПАХ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДОВ

С целью изучения влияния ДИП на показатели гемодинамики нами были изучены ЧСС, САД, ЦВД, ДЗЛК, ИОПСС и СИ в периоперационном периоде (таблица 5).

Исходно и непосредственно перед началом ИК частота сердечных сокращений в обеих группах была достоверно ниже таковой на последующих этапах. Непосредственно после прекращения ИК и на всех последующих этапах ЧСС остается стабильной и достоверно превышает исходные значения в обеих группах. Статистически значимых межгрупповых различий ЧСС на этапах исследования обнаружено не было.

Максимальные значения САД в обеих группах были зафиксированы после вводной анестезии. Данный факт обусловлен максимальными значениями ИОПСС, также зафиксированными в этот момент (рисунок 8). В большинстве из последующих этапов САД, находясь в пределах нормы, снижено по сравнению с исходными значениями. Утром в первые сутки после операции САД достоверно не отличается от исходных показателей в обеих группах. Мы не обнаружили статистически значимых межгрупповых различий САД на этапах исследования.

Таблица 5. Периоперационные показатели гемодинамики. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль).

		Исходно	5 мин перед ИК	5 мин после ИК	30 мин после ИК	2 ч после ИК	4 ч после ИК	6 ч 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.

Показатели ЦВД регистрировались в пределах 6-10 мм рт. ст. в обеих группах в течение всего периода наблюдения. В группе ДИП значения ЦВД через 6 часов после прекращения ИК и утром в первые сутки после операции были достоверно выше таковых исходно, перед началом ИК и после прекращения ИК. В контрольной группе ЦВД через 6 часов после ИК и в первые сутки после операции было достоверно выше значений, зарегистрированных непосредственно перед началом ИК. Показатели ДЗЛК в обеих группах оставались в пределах 6-13 мм рт. ст. в течение всего периода наблюдения. Статистически достоверных колебаний параметра внутри группы, как и межгрупповых различий на этапах исследования зафиксировано не было.

Периоперационная динамика ИОПСС и СИ в двух группах представлена на рисунках 8 и 9, соответственно. 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. Эти результаты согласуются с максимальными значениями САД (таблица 5), зарегистрированными на этом этапе. В это же время отмечены минимальные значения СИ, составившие, соответственно, 1,91 (1,60; 2,15) и 1,80 (1,51; 2,25) $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$ в двух группах. На следующем этапе, перед началом ИК, ИОПСС значительно снижен в обеих группах (2990 [2396; 3604] и 3059 [2564; 3352] $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}/\text{м}^2$), что сопровождается повышением СИ (2,14 [1,88; 2,50] и 2,14 [1,91; 2,41] $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$ в группах ДИП и контроля, соответственно). Через 5 минут после прекращения ИК в обеих группах отмечено резкое снижение ИОПСС до минимальных зафиксированных значений (1827 [1585; 2246] и 2102 [1815; 2478] $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}/\text{м}^2$). Данное явление, вместе с достоверным повышением ЧСС (таблица 5) находит отражение в пикообразном повышении СИ, 3,06 (2,48; 3,37) в группе ДИП и 2,78 (2,44; 3,14) $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$ в контрольной группе.

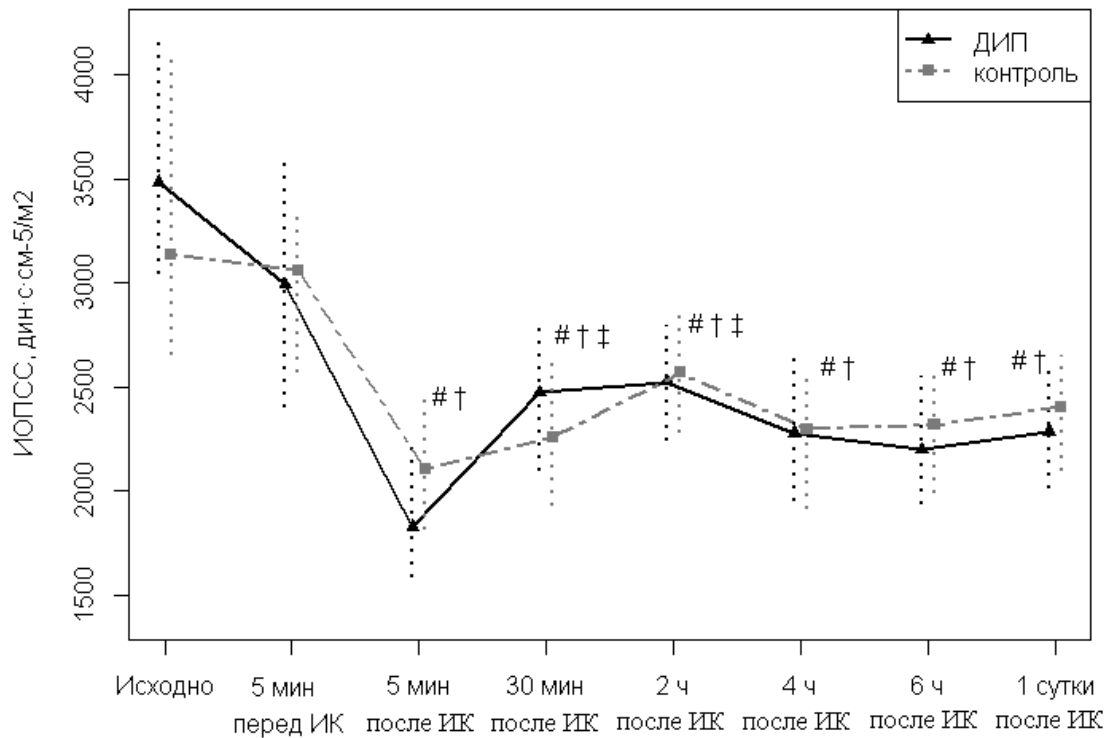


Рисунок 8. Периоперационная динамика ИОПСС в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями перед ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 5 минут после ИК.

На следующем этапе, через 30 минут после прекращения ИК, в обеих группах отмечается достоверное повышение ИОПСС до 2472 (2092; 2819) и 2260 (1924; 2632) $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ в группе ДИП и контрольной группе, соответственно. Сердечный индекс на этом этапе достоверно снижается в обеих группах (2,44 [1,96; 2,85] и 2,30 [2,07; 2,89] $\text{л} / \text{мин} / \text{м}^2$). На последующих этапах исследования ИОПСС достоверно выше исходных значений и ниже показателей через 5 минут после ИК в группах ДИП и контроля: 2524 (2238; 2795) и 2568 (2277; 2855) $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ через 2 часа, 2278 (1950; 2655) и 2298 (1909; 2546) $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ через 4 часа, 2198 (1932; 2554) и 2318 (1986; 2585) $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ через 6 часов после ИК, 2286 (2008; 2581) и 2404 (2091; 2649) $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ утром в первые сутки после операции, соответственно.

Сердечный индекс регистрировался достоверно выше исходных и ниже ранних постперфузионных (5 минут после ИК) показателей в группах ДИП и контроля: 2,38 (2,05; 2,61) и 2,40 (2,14; 2,71) л/мин/м² через 2 часа, 2,45 (2,24; 2,71) и 2,54 (2,18; 2,84) л/мин/м² через 4 часа, 2,5 (2,19; 2,66) и 2,65 (2,31; 2,91) л/мин/м² через 6 часов, 2,43 (2,20; 2,59) и 2,52 (2,25; 2,81) л/мин/м² утром в первые сутки после операции, соответственно.

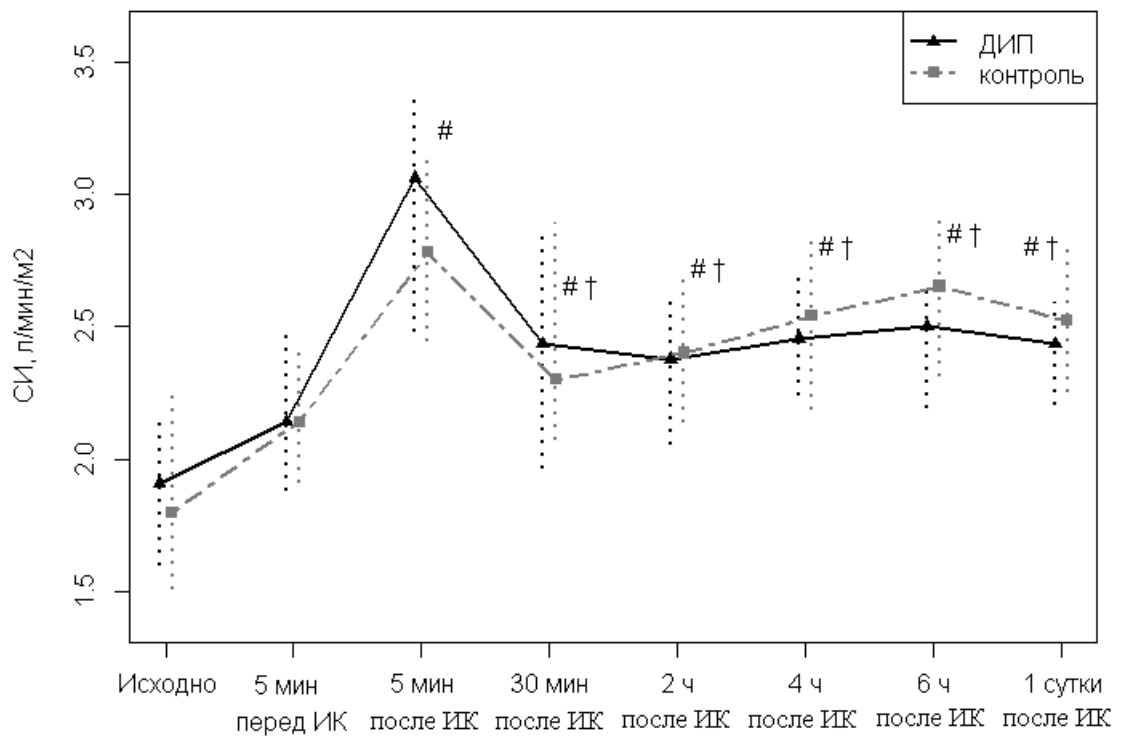


Рисунок 9. Периоперационная динамика СИ в двух группах. Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 5 минут после ИК.

Мы не обнаружили статистически достоверных межгрупповых различий СИ и ИОПСС на этапах исследования.

Резюме:

Согласно полученным данным, параметры гемодинамики в группе с применением ДИП достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. В обеих группах максимальные значения СИ были отмечены через 5 минут после ИК и составили 3,06 (2,48; 3,37) в группе ДИП и 2,78 (2,44; 3,14) л/мин/м² в контрольной группе. В целом, на протяжении постперфузионного периода показатели гемодинамики колебались в пределах физиологических норм с небольшими отклонениями.

Таким образом, отсутствие межгрупповых различий изученных параметров на этапах исследования указывает на тот факт, что применение ДИП не влияет на гемодинамические характеристики у данной категории больных.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС, СИСТЕМНУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ, ПОВРЕЖДЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

4.1 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Для изучения воздействия ДИП на оксидативный стресс мы исследовали периоперационную динамику концентрации пероксидов, продуктов окисления белков и общей антиокислительной активности в двух группах (таблица 6).

Общая концентрация перекиси водорода, в пределах нормы исходно (<400 мкмоль/л), резко снижается в конце ИК, после чего стабильно возрастает в обеих группах, достигая максимальных значений во вторые сутки после операции. Концентрация продуктов окисления белков снижается через 6 часов после ИК и остается на прежнем уровне в первые и вторые сутки после операции в обеих группах. При норме >120 мкмоль/л, нами была зафиксирована сниженная общая антиокислительная активность в течение всего периода наблюдения, минимальные значения были отмечены в конце ИК в обеих группах. 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.

Таблица 6. 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	p	ДИП	Контроль	p	ДИП	Контроль	p
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 preconditionирование, ИК - искусственное кровообращение. # $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, † $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением.

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, $p < 0,01$). Кроме того, нами выявлено, что 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 10.

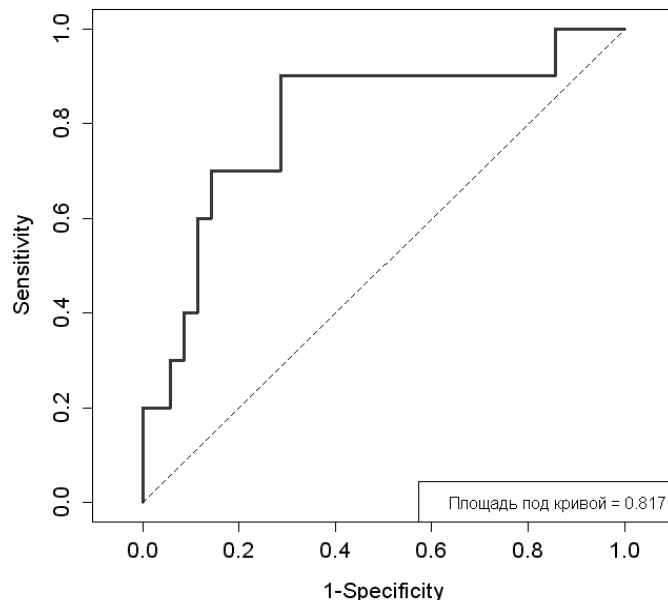


Рисунок 10. ROC-анализ: натуральный логарифм плазменной концентрации пероксидов в первые сутки после операции в качестве предиктора продленной (более 19 дней) госпитализации.

Резюме:

На основании полученных данных можно заключить, что дистантное ишемическое прекондиционирование не обладает модулирующим воздействием на выраженность оксидативного стресса у данной категории больных. Мы отметили снижение уровня плазменной концентрации пероксидов, косвенно отражающей интенсивность оксидативного стресса, в период ишемии миокарда, что указывает на снижение окислительной активности в миокарде в условиях аноксии. Уже через 30 минут после ИК отмечается стойкая тенденция к нарастанию концентрации перекиси, которая достигает максимальных значений во вторые сутки после операции. Концентрация пероксидов в первые сутки после операции является предиктором продленной (более 19 дней) госпитализации.

Уровни продуктов окисления белков несколько повышены с началом реперфузии, после чего достоверно снижены по сравнению с пред- и интраоперационными значениями.

Таким образом, применение ДИП не влияет на выраженность оксидативного стресса у больных при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК.

4.2 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА СИСТЕМНУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ

Для оценки влияния ДИП на СВР была изучена периоперационная динамика про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и ИЛ-10.

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 7). Концентрация ИЛ-6 была статистически значимо выше исходных значений на всех этапах в обеих группах, достигая пикового уровня на первые и 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. 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. Уровни ФНО α были стабильны в обеих группах, достоверно превышая исходные значения только в контрольной группе в первые сутки после операции.

Резюме:

На основании полученных данных можно сделать вывод об отсутствии у ДИП модулирующего эффекта на выраженность системной воспалительной реакции у изученной категории больных. Динамика активности медиаторов воспаления была сопоставима в обеих группах, без достоверной межгрупповой разницы на этапах исследования. В обеих группах пиковые концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 были отмечены в первые сутки после операции и через 6 часов после ИК, соответственно. В то же время, максимальная активность противовоспалительного ИЛ-10 пришлась на конец операции в группе ДИП и момент прекращения ИК в контрольной группе, с дальнейшим снижением показателя к исходным значениям.

Таблица 7. 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 перцентиль).

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† (1,4; 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.

Таким образом, в настоящей работе не получено достоверного свидетельства такого эффекта у больных при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК.

4.3 ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

4.3.1 Динамика маркеров нейронального повреждения

С целью оценки влияния ДИП на нейрональное повреждение была исследована динамика белков S-100B и HSE в двух группах (рисунки 11 и 12, соответственно).

Рисунок 11. Периоперационная динамика белка S-100B в группах. Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). * $p < 0,05$ 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-100B 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-100B 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.

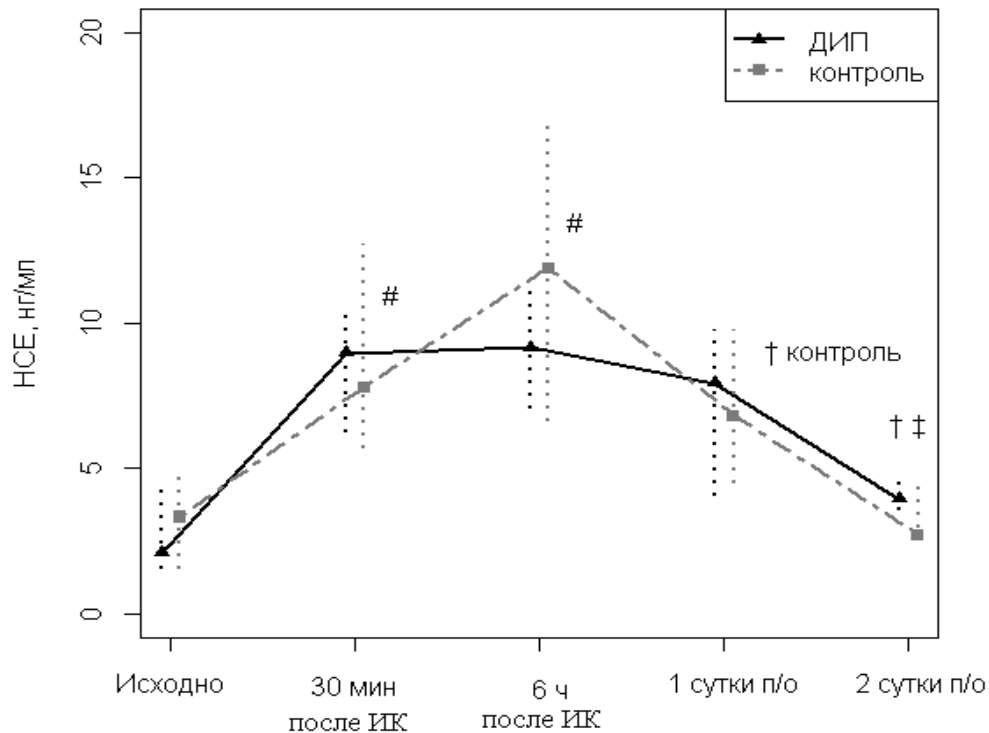


Рисунок 12. Периоперационная динамика НСЕ в группах. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, † $p < 0,05$ по сравнению со значениями через 6 часов после ИК, ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 1-е сутки после операции.

При исследовании плазменной концентрации НСЕ, исходные значения показателя регистрировались в пределах нормы и составили 2,10 (1,51; 4,25) и 3,33 (1,50; 5,00) нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно. В конце операции 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). На следующем этапе, через 6 часов после ИК, в обеих группах регистрируется максимальный уровень НСЕ (9,15 [7,05; 11,65] и 11,90 [6,58; 17,10] нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно). На последующих этапах концентрация НСЕ снижается до нормальной, 7,94 (4,04; 9,78) и 6,80 (4,50; 9,79) нг/мл в первые сутки после операции и 3,95 (3,52; 4,70) и 2,71 (2,52; 4,54) нг/мл во вторые сутки после операции в группах ДИП и контроля,

соответственно. Статистически достоверных межгрупповых различий плазменной концентрации НСЕ на этапах исследования обнаружено не было.

4.3.2 Когнитивная дисфункция и неврологический дефицит

Для выявления когнитивной дисфункции и неврологического дефицита все пациенты были подвергнуты психофизиологическому и нейропсихологическому тестированию, а также неврологическому обследованию до и после операции. Согласно результатам выполненного обследования (таблица 8), статистически достоверных межгрупповых различий изученных показателей когнитивного статуса обнаружено не было.

Кроме того, не было диагностировано случаев острого нарушения мозгового кровообращения среди пациентов обеих групп.

Резюме:

В настоящем исследовании отсутствие неврологического дефицита среди пациентов обеих групп не позволило провести межгрупповое сравнение частоты данного осложнения. В то же время, нами не получено статистически достоверных различий показателей когнитивной функции между группой с применением ДИП и контрольной группой. Периоперационная динамика маркеров нейронального повреждения также не указывает на нейропротективные свойства методики ДИП.

Таблица 8. 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)

Плазменные уровни белка S-100B и НСЕ предсказуемо повышаются после ИК и снижаются до нормальных значений уже на первые сутки после операции. Максимальные значения S-100B достигались через 6 часов после ИК и составили 0,59 (0,33; 0,66) и 0,34 (0,24; 0,42) мкг/л в группах ДИП и контроля, соответственно. В обеих группах пиковые значения НСЕ регистрировались через 6 часов после ИК (9,15 [7,05; 11,65] и 11,90 [6,58; 17,10] нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно), после чего следовало снижение показателя к исходным уровням. В целом, результаты клинического обследования и биохимические данные указывают на отсутствие межгрупповой разницы степени повреждения ЦНС у пациентов.

Таким образом, в результате исследования не было получено свидетельства нейропротективного эффекта ДИП при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК.

4.4 КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

В работе представлены данные 47 и 44 пациентов, отнесенных к группам ДИП и контроля, соответственно. Все обследованные пациенты были выписаны из клинических подразделений Института в удовлетворительном состоянии. Характеристики послеоперационного периода представлены в таблице 9.

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. Реторакотомия по поводу хирургического кровотечения потребовалась в 1 случае в контрольной группе. Длительность нахождения в палате реанимации составила 1 (1; 1) день в обеих группах, в то время как

длительность госпитализации была несколько ниже в группе ДИП (12 [10; 14] дней) по сравнению с контрольной группой (14 [11; 16] дней).

Таблица 9. 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%)	--
Периоперационный ИМ	0	1 (2,3%)	--
Фибрилляция предсердий	1 (2,1%)	0	--
Композитная конечная точка	7 (14,9%)	3 (6,8%)	0,32
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
Госпитализации, дней	12 (10; 14)	14 (11; 16)	0,31

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

Резюме:

В настоящем исследовании не было получено статистически достоверных межгрупповых различий изученных клинических показателей. Более высокая частота применения инотропной поддержки в группе с применением ДИП (6 [12,7%]) по сравнению с контрольной группой (2 [4,5%]) не имела статистической достоверности в составе композитной конечной точки. Таким образом, применение ДИП не обладает положительными эффектами в отношении клинического течения больных с сохранной сократительной способностью ЛЖ при операциях АКШ в условиях ИК.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повреждение миокарда при коронарном шунтировании является результатом воздействия таких факторов как хирургические манипуляции, диссекция коронарных артерий, ишемия в результате неадекватной защиты, нарушение микроциркуляции во время реперфузии, оксидативный стресс, неадекватная реваскуляризация и др. (Noora J et al., 2005). Несмотря на развитие хирургической техники и методов защиты, частота интраоперационного повреждения миокарда остается относительно высокой и колеблется, по данным разных авторов, от 3 до 30% от общего числа выполняемых операций АКШ (Yau J, 2008). Дистантное ишемическое прекондиционирование рассматривается как один из главных кардиопротекторных механизмов (Cheung MMH et al., 2006, Venugopal V et al., 2009, Thielmann M et al., 2010, Hong DM et al., 2010, Rahman IA et al., 2010, Thielmann M et al., 2013). В то же время, противоречивость результатов клинического применения методики требует дальнейшего изучения.

Целью настоящей работы явилось изучение защитных свойств дистантного ишемического прекондиционирования у больных при операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Было изучено влияние методики на периоперационное повреждение миокарда, синтез цитопротекторных протеинов, параметры гемодинамики, оксидативный стресс, системную воспалительную реакцию, повреждение центральной нервной системы и клинический исход.

Несмотря на сложности в дифференциальной диагностике повреждения скелетной мускулатуры и миокарда, определение плазменных уровней кардиоспецифических ферментов в настоящий момент является одним из основных инструментов для диагностики повреждения миокарда. В результате выполненного исследования нам не удалось подтвердить гипотезу

о кардиопротективных свойствах ДИП. Площадь под кривой концентрации тропонина I в ближайшие 2-е суток после операции составила 4,27 (3,24; 5,74) и 4,00 (2,34; 8,21) нг×ч/мл в группах ДИП и контроля, соответственно. В обеих группах максимальная концентрация тропонина I была зарегистрирована через 6 часов после прекращения ИК и составила 2,13 (1,42; 3,15) и 1,95 (1,41; 3,07) нг/мл в группах ДИП и контроля, соответственно. Таким образом, динамика плазменной концентрации тропонина I в обеих группах не вполне соответствовала таковой при повреждении миокарда во время кардиохирургических вмешательств, для которой характерны пиковые значения показателя через 12-24 часа после воздействия повреждающего фактора. Наиболее вероятно, повышение уровней тропонина I через 6 часов после ИК являлось следствием цитозольной утечки свободной фракции фермента в результате повышения проницаемости клеточной мембраны оглушенных кардиомиоцитов (Remppis A et al., 1995). Последующее снижение концентрации тропонина I может указывать на отсутствие необратимого повреждения кардиомиоцитов, признаком которого послужил бы второй пик концентрации показателя через 12-24 часа после ишемии-реперфузии миокарда.

Активность общей КФК была значительно выше нормы и формировала восходящий тренд в течение всего периода наблюдения в обеих группах. Пиковые значения КФК-МВ отмечались на вторые сутки после операции и составили 63 (48; 74) Ед/л в группе ДИП и 57 (43; 66) Ед/л в контрольной группе, в то время как максимальные значения относительного индекса регистрировались через 6 часов после ИК (5,9 [5,1; 6,9] и 6,3 [5,1; 8,9]% в группах ДИП и контроля, соответственно). Снижение относительного индекса после 6 часов объясняется большим градиентом прироста активности общей КФК по сравнению с таковым КФК-МВ. В то же время, резкий прирост плазменной активности КФК-МВ через 6 часов после ИК, сопровождаемый максимальными значениями относительного индекса,

косвенно подтверждает гипотезу о высвобождении внутриклеточных ферментов из цитозоля кардиомиоцитов.

Таким образом, нами не получено данных, указывающих на значительное периоперационное повреждение миокарда у данной категории пациентов. Преходящее повышение плазменной концентрации тропонина I, по всей видимости, является свидетельством нарушения проницаемости клеточной мембраны кардиомиоцитов в результате обратимого ишемического повреждения. Отсутствие статистически достоверных межгрупповых различий в динамике маркеров повреждения миокарда указывает на отсутствие влияния ДИП на степень повреждения кардиомиоцитов в результате ишемии-реперфузии миокарда. Полученные данные согласуются с результатами работ Hong DM и соавт. (Hong DM et al., 2010) и Rahman IA и соавт. (Rahman IA et al., 2010), в которых кардиопротективный эффект ДИП также не был подтвержден.

Семейство белков теплового шока является эндогенной системой, участвующей в процессах поддержания клеточного гомеостаза путем формирования перекрестной резистентности и феномена адаптационной стабилизации структур, в восстановлении нативной конформации белковых молекул. Наиболее изученным из семейства БТШ является белок с молекулярной массой 70 кДа (БТШ-70). Воздействие стрессового фактора, такого как гипертермия, гипоксия или ишемия-реперфузия, приводит к синтезу БТШ-70, который повышает устойчивость клетки к новым условиям. В частности, было показано, что БТШ-70 является эффективным ингибитором процессов апоптоза (Schmitt E et al., 2007). Было установлено, что экспрессия БТШ активируется в стрессовых условиях, в том числе при повторяющихся эпизодах ишемии-реперфузии коронарных артерий. Учитывая доказанные цитопротекторные свойства БТШ и невыясненные до конца механизмы защитных эффектов ДИП, высказываются предположения о том, что последние могут реализовываться посредством индукции синтеза

стресс-индуцибельных БТШ. В рандомизированном клиническом исследовании было показано, что применение ДИП у детей при коррекции врожденных пороков сердца сопровождается повышенной экспрессией БТШ в кардиомиоцитах и снижением оглушения миокарда по сравнению с контрольной группой (Zhou W et al., 2009). В настоящей работе для изучения возможной роли БТШ в защитном эффекте ДИП была исследована периоперационная динамика плазменной концентрации БТШ-70 в двух группах. Согласно полученным данным, применение ДИП не оказывает модулирующего влияния на экспрессию БТШ-70. В обеих группах отмечалась повышенная плазменная концентрация белка в период с окончания ИК по 1-е сутки после операции. Максимальные значения показателя достигались через 6 часов после ИК в обеих группах, после чего следовало снижение до уровня исходных значений в 1-2-е сутки после операции. Наши данные в целом согласуются с результатами, полученными Ломиворотовым ВВ и соавт., исследовавшими динамику БТШ-70 у больных при операциях коронарного шунтирования (Ломиворотов ВВ и соавт., 2011). Исходя из вышесказанного, очевидно, что БТШ-70 не участвует в реализации защитного эффекта ДИП в рассматриваемых условиях.

Одним из ключевых моментов защиты миокарда во время кардиохирургических вмешательств является поддержание параметров гемодинамики в узком коридоре значений, обеспечивая таким образом оптимальные условия для перфузии миокарда оксигенированной кровью. Нами показано, что применение ДИП не оказывает влияния на показатели гемодинамики. Межгрупповая разница изученных параметров отсутствовала на протяжении всего периода наблюдения. Главными детерминантами сердечного индекса, одного из ключевых показателей функционального состояния миокарда и доставки кислорода к тканям, являлись частота сердечных сокращений и общее периферическое сопротивление. В обеих группах исходно отмечались сниженные относительно нормы значения СИ,

обусловленные повышением ИОПСС и относительно низкой ЧСС. Последний факт может объясняться угнетением симпатической стимуляции в условиях общей анестезии. Возможным объяснением увеличения ОПСС может служить компенсаторная вазоконстрикция на фоне относительной гиповолемии. Пиковые значения СИ и минимальные показатели ИОПСС были зафиксированы через 5 минут после ИК. На последующих этапах оба показателя выравнивались и колебались в пределах нормальных значений.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение ДИП не оказывает влияния на параметры гемодинамики в изученной выборке пациентов. Более того, очевидно, что ДИП также не изменяет степень обратимой дисфункции миокарда, вызванной кратковременной ишемией с последующей реперфузией.

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений по отдельности и в составе композитной конечной точки была относительно низкой в обеих группах и не различалась между группами. В группе ДИП больше пациентов нуждались в инотропной поддержке по сравнению с контрольной группой (6 и 2, соответственно), однако данная разница не достигла статистической значимости. В контрольной группе 1 пациент был повторно оперирован по поводу окклюзии аутовенозного кондуита на 3-4-е сутки после операции.

В свете того, что точный механизм реализации защитного эффекта ДИП не известен, в работе были изучены возможные «мишени» воздействия методики. Нами были исследованы эффекты применения ДИП на оксидативный стресс и системную воспалительную реакцию, являющиеся основополагающими компонентами патогенеза ишемии-реперфузии во время искусственного кровообращения.

Резкое повышение содержания активных форм кислорода в ишемизированном миокарде сразу после начала реперфузии было показано в экспериментальных и клинических исследованиях (Ferrari R et al., 1985,

Grech ED et al., 1996), что указывает на их важную роль в феномене ишемии-реперфузии миокарда. Следовательно, модуляция оксидативного стресса представляет собой потенциальную возможность для уменьшения повреждения миокарда и снижения частоты периоперационных осложнений в кардиохирургии.

Для изучения влияния ДИП на выраженность оксидативного стресса использовалась плазменная динамика концентрации перекиси, продуктов окисления белков и общей антиокислительной активности, характеризующих оксидативный статус. В результате настоящего исследования не было получено данных, указывающих на модулирующее влияние ДИП на оксидативный стресс. Снижение плазменных уровней пероксидов в конце ИК может объясняться низкой активностью окислительных процессов в миокарде во время ишемии и относительно коротким предшествующим периодом реперфузии. Уже на следующем этапе, в конце операции, концентрация перекиси была значительно повышена и проявляла устойчивую тенденцию к нарастанию до конца периода наблюдения в обеих группах. Мы обнаружили, что плазменная концентрация пероксидов утром в первые сутки после операции напрямую связана с длительностью послеоперационной госпитализации. Максимальные уровни продуктов окисления белков регистрировались в конце операции, с последующим резким снижением в обеих группах, что может указывать на незначительный вклад окисления белков в реперфузионное повреждение миокарда. Общая антиокислительная активность была значительно снижена в течение всего периода наблюдения. Минимальные значения показателя, зарегистрированные с конца ИК до утра первых суток после операции и возрастающие во вторые сутки, обусловлены динамикой плазменной концентрации пероксидов в этот период. Снижение исходного общего антиокислительного статуса относительно нормальных значений может указывать на истощение антиокислительных резервов организма у больных с

длительно существующей ишемией миокарда. Потребление антиоксидантных субстратов во время реперфузии, вероятно, обуславливает их дальнейшее резкое снижение в постперфузионном периоде. Возвращение показателя к исходным значениям отмечается только в первые-вторые сутки после операции.

Учитывая отсутствие межгрупповых различий изученных показателей, можно заключить, что применение ДИП не оказывает модулирующего эффекта на интенсивность процессов окисления и антиокислительную активность у данной категории пациентов. Кроме того, полученные результаты указывают на относительно низкую интенсивность окислительных процессов. В частности, было показано, что операции коронарного шунтирования с продолжительностью окклюзии аорты, не превышающей 30 минут, сопровождаются кратковременным и слабо выраженным увеличением содержания окисленного глутатиона в эффуенте коронарного синуса (Ferrari R et al., 1990). Напротив, более длительный период ишемии миокарда сопряжен с выраженным и длительным подъемом концентрации окисленного глутатиона в коронарном синусе, а также контрактальной дисфункцией в постперфузионном периоде, что указывает на значительный вклад оксидативного стресса в реперфузионное повреждение миокарда (Ferrari R et al., 1990). Более того, в исследовании Milei J и соавт. было показано, что выраженность оксидативного стресса у пациентов при операции коронарного шунтирования со средней продолжительностью окклюзии аорты 40,5 минут относительно невысока и не связана с ультраструктурными изменениями миокарда (Milei J et al., 2007).

В настоящем исследовании продолжительность ишемии миокарда не превышала 32 минут у большинства пациентов в обеих группах. Как и в вышеупомянутых исследованиях, мы не обнаружили свидетельств выраженных процессов окисления во время реперфузии миокарда. Несмотря

на это, обнаруженная прямая взаимосвязь между плазменной концентрацией перекиси в первые сутки после операции и длительностью госпитализации заслуживает дальнейшего изучения. Нами было показано, что увеличение показателя на 8,58 мкмоль/л в первые сутки после операции связано с увеличением вероятности продленной (более 19 дней) госпитализации в 8,6 раз. Данный результат представляется нам весьма интересным с точки зрения дальнейшего исследования свойств этого нового прогностического фактора и его клинической значимости на более широкой выборке кардиохирургических больных и, возможно, его роль в долгосрочном прогнозе таких пациентов.

В настоящей работе для исследования СВР при использовании ДИП была изучена динамика плазменной концентрации цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и ИЛ-10. Концентрация ИЛ-6 достоверно повышалась начиная с конца ИК и достигала пиковых значений в 1-2-е сутки после операции в обеих группах. В группе ДИП отмечались несколько повышенные уровни ИЛ-8 по сравнению с контролем на всех этапах исследования. Концентрация ФНО- α , напротив, была выше в контрольной группе. В обоих случаях, однако, разница не достигла статистической значимости. Уровни противовоспалительного цитокина ИЛ-10 значительно повышались в конце операции и регистрировались повышенными в конце операции, после чего следовало снижение показателя до уровня исходных значений в обеих группах.

Полученные результаты согласуются с данными исследования, выполненного Баутиным АЕ и соавт., согласно которому применение ДИП у больных при коррекции аортального стеноза связано с повышением уровней ИЛ-8 через 24 и 48 часов после операции по сравнению с контролем (Bautin A et al., 2013).

Учитывая отсутствие межгрупповой разницы показателей интенсивности воспалительной реакции, можно сделать вывод о том, что

применение ДИП не оказывает модулирующего воздействия на системную воспалительную реакцию при операции коронарного шунтирования в условиях ИК. Тенденция к повышению уровней провоспалительного цитокина ИЛ-8 в группе ДИП нуждается в дальнейшем исследовании. Наши результаты во многом противоречат данным, полученным Cheung MMH (Cheung MMH et al., 2006) и Albrecht M с соавт. (Albrecht M et al., 2013). Однако следует отметить, что относительно небольшие размеры выборок в обоих исследованиях (27 и 61 пациентов, соответственно) накладывают значительные ограничения на интерпретацию их результатов. Таким образом, настоящая работа является самым большим из завершенных рандомизированных исследований, изучившим динамику про- и противовоспалительных цитокинов у больных с применением ДИП. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение рандомизированного исследования с рассчитанной мощностью для концентрации цитокинов как первичной точки.

Неврологические осложнения кардиохирургических вмешательств являются важной причиной неблагоприятного послеоперационного исхода и смертности. Американским Колледжем Кардиологов данный вид осложнений был классифицирован на 2 типа. Осложнения первого типа включают смерть мозга, нефатальный инсульт и новую транзиторную ишемическую атаку, в то время как делирий и когнитивная дисфункция отнесены ко второму типу осложнений (Eagle KA et al., 1999).

Общепризнанными механизмами повреждения ЦНС в кардиохирургии являются макро- и микроэмболизация, гипоперфузия и СВР (Selnes O et al., 2012). В настоящее время модификации хирургической техники направлены преимущественно на снижение эмболической нагрузки во время операции. В то же время, высказываются мнения о многофакторной природе повреждения нервной системы во время кардиохирургических вмешательств, что делает

актуальным поиск стратегий для снижения количества неврологических осложнений, не ограничивающихся снижением эмболизации.

В свете многочисленных публикаций результатов экспериментальных исследований, а также некардиохирургических работ, указывающих на снижение степени нейронального повреждения и улучшение неврологического исхода в результате применения ДИП, нами была сформулирована гипотеза о нейропротективном эффекте методики ДИП у кардиохирургических больных. Для проверки данной гипотезы была изучена периоперационная динамика плазменной концентрации маркеров нейронального повреждения белка S-100В и нейронспецифической енолазы (НСЕ). Кроме того, все пациенты были подвергнуты стандартному неврологическому обследованию и психофизиологическому тестированию до и после операции.

В экспериментальных работах было показано, что применение ДИП обладает выраженным нейропротективным эффектом, проявляющимся уменьшением размера инфаркта мозга, снижением частоты неврологического дефицита и уменьшением отека мозга после ишемии (Nandagopal K et al., 2001; Dirnagl U et al., 2003, Selimoglu O et al., 2008). Клинические исследования эффектов ДИП на неврологический исход немногочисленны. В нейрохирургии было показано, что 5 десятиминутных циклов ишемии-реперфузии верхней конечности сопровождаются снижением плазменных уровней белков S-100В и НСЕ в послеоперационном периоде и улучшают клинический исход после вмешательства на спинном мозге (Hu S al., 2010). В сосудистой хирургии десятиминутная ишемия-реперфузия нижней конечности не улучшала неврологический исход после каротидной эндартерэктомии (Walsh S al., 2010). В кардиохирургии не было обнаружено влияния ДИП на динамику белка S-100 у больных при шунтировании коронарных артерий (Lucchinetti E et al., 2012).

В настоящем исследовании был зафиксирован резкий прирост плазменной концентрации S-100B в конце операции в обеих группах. Неожиданно, на этом этапе уровень маркера в группе ДИП достоверно превышал таковой в контрольной группе. Мы предполагаем, что во время ишемии-реперфузии верхней конечности у пациентов с применением ДИП происходил выброс S-100B из периферических тканей (Schefer BW et al., 1995). На последующих этапах концентрация S-100B снижалась до нормальных значений, межгрупповые различия отсутствовали. Максимальные значения НСЕ регистрировались через 6 часов после ИК, после чего следовало снижение показателя до уровня исходных значений в обеих группах.

Учитывая, что случаев развития повреждения ЦНС 1 и 2 типов среди пациентов обеих групп не было, оценить влияние ДИП на неврологический исход в рамках данной работы не представляется возможным. В ходе нейропсихологического тестирования не было обнаружено достоверных межгрупповых различий когнитивных функций исходно и после операции, что указывает на отсутствие влияния ДИП на частоту развития послеоперационной когнитивной дисфункции.

Таким образом, наши результаты согласуются с данными единственной работы в кардиохирургии, не обнаружившей достоверного влияния ДИП на динамику суррогатного показателя повреждения нейронов. В то же время, белок S-100B, применявшийся в вышеупомянутом исследовании в качестве маркера повреждения ЦНС, обладает относительно низкой тканевой специфичностью (Schaefer BW et al., 1995), что накладывает ограничения на интерпретацию результатов. В настоящей работе использовались комплексное биохимическое обследование пациентов с применением, наряду с белком S-100B, тканеспецифичного маркера НСЕ, стандартного неврологического обследования и психофизиологического тестирования для выявления неврологического дефицита и когнитивной дисфункции,

соответственно. Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение ДИП не оказывает влияния на степень повреждения ЦНС и частоту развития когнитивной дисфункции у пациентов при шунтировании коронарных артерий. Для выявления эффекта ДИП на частоту развития неврологического дефицита необходимо проведение рандомизированного исследования с неврологическим исходом в качестве первичной точки и достаточной мощностью для выявления эффекта методики.

Интерпретация результатов настоящего исследования имеет ряд ограничений. Во-первых, только пациенты с сохранной сократительной способностью левого желудочка и без тяжелой сопутствующей патологии были включены в исследование. Данное условие предрасполагало к тому, что период ишемии во время окклюзии аорты не превышал 40 минут у всех больных, что делает маловероятным выраженное повреждение миокарда в результате ишемии-реперфузии (Ferrari R et al., 1990, Milei J et al., 2007). Таким образом, возможный защитный эффект ДИП мог не проявиться в таких условиях. Во-вторых, у всех пациентов применялась комбинированная анестезия, в состав которой входил пропофол, который, по данным некоторых авторов, может лимитировать кардиопротективный эффект дистантного ишемического preconditionирования (Kottenberg E et al., 2012). Наконец, в состав клинического обследования не входила визуальная оценка сократительной способности миокарда на предмет обнаружения новых зон патологической сократимости. Тем не менее, мы считаем, что комплексное обследование пациентов, включавшее динамику кардиоспецифических ферментов и серийные 12-канальные ЭКГ, обладало достаточными диагностическими возможностями для выполнения целей настоящего исследования.

В настоящем проспективном рандомизированном контролируемом исследовании практическая значимость ДИП как стратегии защиты организма во время кардиохирургических вмешательств не была доказана.

Современная литература изобилует данными клинических исследований эффектов ДИП на различных группах пациентов, в том числе в сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургии, трансплантологии и др. Тем не менее, убедительные доказательства эффективности методики в защите организма, продемонстрированные на достаточном клиническом материале, на настоящий момент отсутствуют.

Одним из самых крупных из завершенных на настоящий момент рандомизированных исследований ДИП является работа Rahman IA и соавт. (Rahman IA et al., 2010). В исследовании, включившем 162 пациента, авторы изучили динамику кардиоспецифических ферментов, гемодинамические показатели, функциональное состояние миокарда, частоту развития осложнений и другие параметры у пациентов при операции КШ в условиях ИК и кристаллоидной кардиopleгии. При характеристиках выборки сопоставимых с таковыми настоящего исследования, средняя продолжительность ИК и окклюзии аорты составила 71 и 76 минут в группах ДИП и контроля, соответственно. При мощности исследования, рассчитанной для различных конечных точек, не менее 80%, авторы не обнаружили статистически достоверных различий изученных параметров и пришли к заключению о том, что применение ДИП не оказывает защитного эффекта и не улучшает клинический исход у пациентов при операции коронарного шунтирования. Стоит обратить внимание на то, что фундаментальные патофизиологические основы повреждения органов во время экстракорпорального кровообращения, такие как СВР и оксидативный стресс, в ходе работы изучены не были.

Настоящее исследование, помимо всестороннего изучения кардиопротективного эффекта ДИП, охватывает возможные патофизиологические аспекты влияния методики на организм. Для обеспечения возможности анализа этого влияния и ограничения воздействия других факторов на патофизиологические процессы была произведена

выборка пациентов из относительно однородной популяции без тяжелой сопутствующей патологии, с относительно сохранными резервами сердечно-сосудистой системы. Учитывая характеристики популяции, из которой была произведена выборка для работы, трудно было ожидать частоты возникновения осложнений, достаточной для использования клинического исхода в качестве первичной точки. В связи с этим, конечной точкой была выбрана периоперационная динамика кардиоспецифичного фермента тропонина I как суррогатного показателя степени повреждения миокарда. Размер выборки был рассчитан таким образом, чтобы с вероятностью 90% зарегистрировать клинически значимое изменение площади под кривой концентрации тропонина I в первые 48 часов после операции, контролируя вероятность ложно-положительного результата на уровне 5%.

В ходе исследования нами не было обнаружено эффекта применения ДИП на изученные биохимические и клинические параметры. Полученные результаты полностью согласуются с выводами Rahman IA и соавт. Необходимо заметить, что медиана длительности окклюзии аорты в нашей работе составила 32,5 и 32 минуты в группах ДИП и контроля, соответственно, что косвенно подтверждает предположение Rahman IA и соавт. о том, что эффекты ДИП могут не проявляться в условиях умеренного повреждающего воздействия.

Полученные результаты противоречат данным другого крупного исследования, выполненного Thielmann M и соавт. (Thielmann M et al., 2013). Авторы изучили влияние ДИП на динамику тропонина I в течение 72 часов после операции и клинический исход у 329 пациентов при операции КШ в условиях ИК и кристаллоидной кардиopleгии. В ходе работы было показано снижение площади под кривой концентрации тропонина I в среднем на 17% и улучшение клинического исхода у пациентов с применением ДИП. В то же время, при детальном изучении работ данной группы авторов обращает на

себе внимание ряд особенностей. Во-первых, в работе Thielmann M и коллег отмечены значительно более высокие пиковые концентрации маркера по сравнению с нашим исследованием. В частности, авторы сообщают о 34 (10%) и 23 (7%) пациентах с уровнями тропонина I превышающими 20 и 30 нг/мл, соответственно. В нашей работе значения показателя не превышали 7,8 нг/мл, что может свидетельствовать о значительно меньшей степени оглушения/повреждения миокарда и подтверждает предположение о возможности реализации защитного эффекта ДИП только в условиях выраженного повреждения. Во-вторых, мы обнаружили три публикации группы исследователей, включающей Thielmann M и коллег (Thielmann M et al., 2010, Kottenberg E et al., 2012, Thielmann M et al., 2013), описывающих кардиопротективный эффект ДИП у пациентов при КШ. При ближайшем рассмотрении становится очевидным, что авторы выполнили три промежуточных анализа данных, полученных в одной выборке, не производя при этом поправки уровня значимости, необходимой для контроля вероятности ложно-положительного результата. Учитывая вышесказанное, статистическая достоверность результатов работ Thielmann M и коллег вызывает сомнение.

Таким образом, на основании выполненного исследования мы заключаем, что ДИП не обладает практической значимостью для защиты организма у больных с сохранной сократительной способностью миокарда при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК. В свете ограничений настоящей работы целесообразным представляется проведение многоцентрового рандомизированного исследования, включающего пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Использование дистантного ишемического preconditionирования не влияет на параметры гемодинамики у больных с сохранной сократительной способностью миокарда ЛЖ при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК.
2. Применение дистантного ишемического preconditionирования не обладает кардиопротективным эффектом у больных с сохранной ФВ ЛЖ при операциях АКШ в условиях ИК.
3. Использование дистантного ишемического preconditionирования 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 вероятности продленной госпитализации в среднем в 8,6 раз.
4. Применение дистантного ишемического preconditionирования не оказывает нейропротективного эффекта и не сопровождается снижением степени когнитивной дисфункции.
5. Применение дистантного ишемического preconditionирования 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 (более 19 дней) госпитализации в среднем в 8,6 раз.

Список терминологических сокращений и условных обозначений

АКШ	аортокоронарное шунтирование
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИК	искусственное кровообращение
СВР	системная воспалительная реакция
АИК	аппарат искусственного кровообращения
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИП	ишемическое preconditionирование
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
ДИП	дистантное ишемическое preconditionирование
ВПС	врожденный порок сердца
КШ	коронарное шунтирование
FiO_2	фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
СИ	сердечный индекс
ДЗЛК	давление заклинивания легочных капилляров
ИОПСС	индекс общего периферического сосудистого сопротивления
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
$\text{ФНО}\alpha$	фактор некроза опухоли альфа
ИЛ	интерлейкин

НСЕ	нейронспецифическая енолаза
ROC	receiver operating characteristic
ДИ	доверительный интервал
СВ	сердечный выброс
УО	ударный объем
КПД	коронарное перфузионное давление
ПЖ	правый желудочек
ФВ	фракция выброса
ЦНС	центральная нервная система
ЛЖ	левый желудочек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лихванцев ВВ, Мороз ВВ, Гребенников ОА, Гороховатский ЮИ, Заржетский ЮВ, Тимошин СС, Левилов ДИ, Шайбакова ВЛ. Ишемическое и фармакологическое прекодиционирование. Общая реаниматология. 2011;6:59-65.
2. Ломиворотов ВВ, Князькова ЛГ, Ломиворотова ЛВ, Могутнова ТА, Шмырев ВА. Прекодиционирующий эффект севофлурана у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011;2:55-58.
3. Albrecht M, Zitta K, Bein B, Wennemuth G, Broch O, Renner J, Schuett T, Lauer F, Maahs D, Hummitzsch L, Cremer J, Zacharowski K, Meybohm P. Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1 α levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardiosurgical patients: a pilot experimental study. Basic Res Cardiol. 2013;108(1):314.
4. Bernhard WF, Schwarz HF, Malick NP. Selective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. Ann Surg. 1961;153:43-51.
5. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning." Circulation. 1990;82:723-738.
6. Hoffman J Jr., Gilbert T, Poston R, Silldorff E. Myocardial reperfusion injury: etiology, mechanisms and therapies. JECT. 2004;36:391-411.
7. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium"). J Am Coll Cardiol. 1988;12:239-249.
8. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation. 1982;66:1146-1149.
9. Brodie JE, Johnson RB. The manual of clinical perfusion, 2nd ed. Augusta, GA; Glendale Medical Corp; 1997.
10. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. J Pathol. 2000;190:255-266.

11. Chandler WL, Fitch JC, Wall MH, Verrier ED, Cochran RP, Soltow LO, Spiess D. Individual variations in the fibrinolytic response during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost.* 1995;74:1293-1297.
12. Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: a review of clinical investigations. *Chest.* 2002;121(3):921-31.
13. Cheung MMH, Kharbanda RK, Konstantinov IE. 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 Jun 6;47(11):2277-82.
14. Collard C, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology.* 2001;94:1133-8.
15. Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci.* 2003;26:248-254.
16. Diwan V, Kant R, Jaggi A, Singh N, Singh D. Signal mechanism activated by erythropoietin preconditioning and remote renal preconditioning-induced cardioprotection. *Mol Cell Biochem.* 2008; 315(1-2):195-201.
17. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1262.
18. Ferrari R, Alfieri O, Curello S, Ceconi C, Cargnoni A, et al. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation.* 1990;81:201-11.
19. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Oxygen-mediated myocardial damage during ischaemia and reperfusion: role of the cellular defences against oxygen toxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985;17:937-945.

20. Fitch JCK, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Elefteriades J, Hines R, Kopf G. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1999;100(25):2499-2506.
21. Fremes SE, Tamariz MG, Abramov D, Christakis GT, Sever JY, Sykora K, Goldman BS, Feindel CM, Lichtenstein SV. Late results of the Warm Heart Trial: the influence of nonfatal cardiac events on late survival. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III84-9.
22. Gho BCG, Schoemaker RG, Van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 1996 Nov 1;94(9):2193-200.
23. Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation*. 1999;6:167-178.
24. Grech ED, Dodd NJ, Jackson MJ, Morrison WL, Faragher EB, Ramsdale DR. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;77:122-127.
25. Hausenloy DJ and Yellon DM. The Second Window of Preconditioning (SWOP) where are we now? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(3):235-54.
26. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9587):575-9.
27. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Kawara T, Aoyagi S. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(5):1661-1667.

28. Heusch G, Boengler K, Schulz R. Editorial: inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the holy grail of cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2010;105(2):151-4
29. Hlatky M, Boothroyd D, Melsop K, Brooks M, Mark D, Pitt B, Reeder G, Rogers W, Ryan T, Whitlow P. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1960-1966.
30. Hong DM, Lee EH, Kim HJ, Min JJ, Chin JH, Choi DK, Bahk JH, Sim JY, Choi IC, Jeon Y. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial. *Eur Heart J*. 2013 Sep 7. [Epub ahead of print].
31. Hong DM, Min JJ, Kim JH. The effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:924-29.
32. Hu S, Dong H, Li Y, Luo Z, Sun L, Yang Q, Yang L, Xiong L. Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing elective cervical decompression surgery: a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010 January; 22(1):46-52.
33. Illes RW, Swoyer KD. Prospective, randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(3):748-753.
34. Jennings RB, Sebbag L, Schwartz LM, et al. Metabolism of preconditioned myocardium: effect of loss and reinstatement of cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:1571-1588.

35. Jensen HA, Loukogeorgakis S, Yannopoulos F, Rimpiläinen E, Petzold A, Tuominen H, Lepola P, Macallister RJ, Deanfield JE, Mekel T, Alestalo K, Kiviluoma K, Anttila V, Tsang V, Juvonen T. Remote Ischemic Preconditioning Protects the Brain Against Injury After Hypothermic Circulatory Arrest. *Circulation*. 2011;123:714-721
36. Keogh B, Kinsman R. Fifth national adult cardiac surgical database report 2003: improving outcomes for patients. Oxfordshire UK: Dendrite Clinical Systems; 2004.
37. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*. 2002;106(23):2881-3.
38. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86:845-857.
39. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, Downey GP, Liu PP, Cukerman E, Coles JG, Redington AN. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*. 2004 Sep 16;19(1):143-50.
40. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MMH, Cherepanov V, Downey GP, Liu PP, Cukerman E, Coles JG. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*. 2004 September 16;19(1):143-150.
41. Kottenberg E, Thielmann M, Bergmann L, Heine T, Jakob H, Heusch G, Peters G. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 January; 56(1):30-38.
42. Kusuoka H, Marban E. Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Annu Rev Physiol*. 1992;54:243-356.

43. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002; 97(1),215-252.
44. Lang SC, Elsasser A, Scheler C. Myocardial preconditioning and remote renal preconditioning. Identifying a protective factor using proteomic methods. *Basic Res Cardiol*. 2006 Mar;101(2):149-58.
45. Lazzarino G, Raatikainen P, Nuutinen M, Nissinen J, Tavazzi B, Di Pierro D, Giardiana B, Peuhkurinen K. Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. *Circulation*. 1994;90: 291-297.
46. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):450-6.
47. Lucchinetti E, Bestmann L, Feng J, Freidank H, Clanachan AS, Finegan BA, Zaugg M. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology*. 2012;116(2):296-310.
48. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group, Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006;354(4): 353-365.
49. Mault JR, Ohtake S, Klingensmith ME, Heinle JS, Greeley WJ, Ungerleider RM. Cerebral metabolism and circulatory arrest: effects of duration and strategies for protection. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(1):57-63.
50. Milei J, Forcada P, Fraga CG, Grana DR, Iannelli G, Chiarello M. Relationship Relationship between oxidative stress, lipid peroxidation, and

- ultrastructural damage in patients with coronary artery disease undergoing cardioplegic arrest/reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2007 Mar 1;73(4):710-9.
51. Mojciak CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001 Feb;71(2):745-54.
 52. Mora T. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(2):514-22.
 53. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124-1136.
 54. Nandagopal K, Dawson TM, Dawson VL. Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297:474-478.
 55. Ng CSH, Wan S, Yim APC. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-1277.
 56. Noora J, Ricci C, Hastings D, Hills S, Cybulsky I. Determination of Troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg.* 2005;20:129-135.
 57. Pavione MA, Carmona F, de Castro M, Carlotti A. Late remote ischemic preconditioning in children undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 July; 144(1): 178-183.
 58. Pillai JB, Suri RM. Coronary Artery Surgery and Extracorporeal Circulation: The Search for a New Standard. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2008;22(4):594-610.
 59. Przyklenk K, Darling CE, Dickson EW, Whittake P. Cardioprotection 'outside the box' - the evolving paradigm of remote preconditioning. *Basic Res Cardiol.* 2003 May;98(3):149-57.

60. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-9.
61. Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S53-9.
62. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*. 2006;244:593-601.
63. Remppis A, Scheffold T, Greten J, Haass M, Greten T, Kubler W, Katus HA. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:793-803.
64. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1857-63.
65. Schffer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei MG, Heizmann CW. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics*. 1995;25:638-643.
66. Schmitt E, Gehrmann M, Brunet M, Multhoff G, Garrido C. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy. *J Leukoc Biol*. 2007;81:15-27.
67. Moher D, Schulz KF, Altman DG; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):657-62. Review.

68. Selimoglu O, Ugurlucan M, Basaran M. Efficacy of remote ischaemic preconditioning for spinal cord protection against ischaemic injury: association with heat shock protein expression. *Folia Neuropathol.* 2008;46(3):204-12.
69. Selnes O, Gottesman R, Grega M, Baumgartner W, Zeger S, McKhann G. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:250-7.
70. Shaw PJ. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke.* 1987;18(4):700-7.
71. Shaw PJ. The incidence and nature of neurological morbidity following cardiac surgery: a review. *Perfusion.* 1989;2(4):83-91.
72. Sladen RN, Berkowits DE. *Cardiopulmonary bypass principle and practice.* Baltimore , MD: Williams&Wilkins; 1993:467-487.
73. Sotaniemi KA. Long-term neurologic outcome after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(5):1336-9.
74. Sun JZ, Tang XL, Knowlton AA, Park SW, Qiu Y, Bolli R. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest.* 1995;95(1):388-403.
75. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T. Association of preceding angina with in-hospital life-threatening ventricular tachyarrhythmias and late potentials in patients with a first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1997;133(3):297-301.
76. Teoh LKK, Grant R, Hulf JA, Pugsley WB, Yellon DM. The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Res.* 2002;53(1):175-180.

77. Thielmann M, Kottenberg E, Boengler K, Raffelsieper C, Neuhaeuser M, Peters J, Jakob H, Heusch G. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol*. 2010 September;105(5):657-664.
78. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, Price V, Tsagakis K, Neuhaeuser M, Peters J, Jakob H, Heusch G. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2013 Aug 17;382(9892):597-604.
79. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67.
80. Ueno T, Iguro Y, Yamamoto H, Sakata R, Kakihana Y, Nakamura K. Serial measurement of serum S-100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6):1892-7.

81. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*. 2009;95(19):1567-71.
82. Venugopal V, Laing CM, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy D. Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2010 Dec;56(6):1043-9.
83. Walsh S, Nouraei S, Tang T, Sadat U, Carpenter R, Gaunt M. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial. *Vasc Endovascular Surg*. 2010 August; 44(6):434-439
84. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MS, Roach GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke*. 1999 Mar;30(3):514-22.
85. Yang L, Wang G, Du Y, Ji B, Zheng Z. Remote ischemic preconditioning reduces cardiac troponin I release in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Oct 5. pii: S1053-0770(13)00310-8. doi: 10.1053/j.jvca.2013.05.035. [Epub ahead of print].
86. Yau JM, Alexander JH, Hafley G, Mahaffey KW, Mack MJ, Kouchoukos N, Goyal A, Peterson ED, Gibson CM, Califf RM, Harrington RA, Ferguson TB. PREVENT IV Investigators. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting

- [from PProject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection (PREVENT) IV]. *Am J Cardiol*. 2008;102:546-551.
87. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*. 1993;342(8866):276-277.
 88. Yellon DM, Baxter GF. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? *Heart*. 2000;83:381-387.
 89. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003;83:1113-51.
 90. Zhou W, Zeng D, Chen R, Liu J, Yang G, Liu P, Zhou X. Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants. *Pediatr Cardiol*. 2010 January;31(1):22-29.
 91. Zorov D, Juhasztova M, Yaniv Y, Nuss H, Wang S, Sollott S. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res*. 2009;83:213-229.