

В. В. Ломиворотов, С. М. Ефремов, В. А. Шмырев, Д. Н. Пономарев, А. В. Святченко, Л. Г. Князькова

## КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛУТАМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ ИК

ФГБУ Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина  
Минздравоохранения России, Новосибирск

*Цель исследования.* Было проведено изучение кардиопротективного эффекта периоперационного использования глутамина (ГЛН) у пациентов с ИБС, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК).

*Материал и методы.* Использовали проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое, рандомизированное обследование 50 пациентов с ИБС, оперированных в условиях ИК. Критериями исключения являлись: фракция выброса левого желудочка менее 50%, сахарный диабет, инфаркт миокарда менее чем 3 мес назад, экстренная операция. Пациенты исследуемой группы ( $n = 25$ ) получали глутамин (20% раствор N(2)-L-аланин-L-глутамин ("Dipeptiven®" Fresenius Kabi, Германия); 0,4 г/кг/сут). Пациенты контрольной группы ( $n = 25$ ) получали плацебо (0,9% раствор NaCl). Основными исследуемыми показателями являлись динамика тропонина I, а также значения центральной гемодинамики.

*Результаты.* На 1-е сутки после операции концентрация тропонина I была достоверно ниже в группе, где использовали ГЛН, по сравнению с группой плацебо (1,280 (0,840—2,230 нг/мл) против 2,410 (1,060—6,600) нг/мл;  $p = 0,035$ ). Через 4 ч после ИК в группе ГЛН также отмечались достоверно большие показатели сердечного индекса (2,58 (2,34—2,91 л/мин/м<sup>2</sup>) против 2,03 (1,76—2,32) л/мин/м<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ) и ударного индекса [32,8 (27,8—36,0) мл/м<sup>2</sup> против 26,1 (22,6—31,8) мл/м<sup>2</sup>;  $p = 0,023$ ]. При этом индекс системного сосудистого сопротивления в группе ГЛН был достоверно ниже (1942 (1828—2209) дин · с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>) против 2456 (2400—3265) дин · с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>;  $p = 0,001$ ).

Периоперационное использование N(2)-L-аланин-L-глутамина на протяжении первых 24 ч периоперационного периода дает кардиопротективный эффект у пациентов с ИБС, оперированных на сердце в условиях ИК.

**Ключевые слова:** глутамин, дипептивен, тропонин, искусственное кровообращение, кардиопротекция

### GLUTAMINE CARDIOPROTECTIVE EFFECTS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, OPERATED UNDER CARDIOPULMONARY BYPASS

Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Shmirev V.A., Ponomarev D.N., Svyatchenko A.V., Knyazkova L.G.

*It was conducted a study of glutamine cardioprotective effects during perioperative use in patients with ischemic heart disease, operated under CB. Exclusion criteria were: left ventricular ejection fraction less than 50%, diabetes mellitus, myocardial infarction less than 3 months ago, Patients of the study group ( $n=25$ ) had glutamine (20% solution N(2)-L-alanine-L-glutamine ("Dipeptiven®" Fresenius Kabi, Germany); 0.4 g/kg/day. Patients of control group ( $n=25$ ) received placebo (0.9% NaCl solution). The main indicators were the dynamics of troponin I, as well as central hemodynamics parameters.*

*On the 1-st day after operation the concentration of troponin I was significantly lower in the glutamine-group compared placebo-group (1.280 (0.840-2.230) 2.410 (1.060-6.600) ng/ml;  $p=0.035$ ). 4 hours after CB in a glutamine-group also had significantly large indicators of cardiac index (2.58 (2.34-2.91) l/min/m<sup>2</sup> vs 2.03 (1.76-2.32)) l/min/m<sup>2</sup>;  $p=0,002$ ) and stroke index (32.8 (27.8-36.0.) ml/m<sup>2</sup> vs 26.1 (22.6-31.8) ml/m<sup>2</sup>;  $p=0.023$ ). Systemic vascular resistance index was significantly lower in glutamine-group (1942 (1828-2209) dyn·s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup> vs 2456 (2400-3265) dyn·s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>;  $p=0.001$ ). Conclusion. Perioperative use of N(2)-L-alanine-L-glutamine during the first 24 hours of perioperative period gives cardioprotective effect in patients with ischemic heart disease operated under CB.*

**Key words:** glutamine, dipeptiven, troponine, cardiopulmonary bypass, cardioprotection

**Введение.** Защита миокарда от ишемии и реперфузии является важной задачей периоперационного ведения пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на совершенствование хирургических методик, кардиopleгии и анестезии, остановка сердечной деятельности неразрывно связана с риском повреждения миокарда вследствие нарушений коронарной микроциркуляции, апоптоза и воспаления [1, 2].

Глутамин, являясь наиболее распространенной и в то же время востребованной аминокислотой организма,

дает целый ряд нутритивных эффектов [3]. Снижение плазменной концентрации глутамина наблюдается при различных критических состояниях. Так, множественная травма, сепсис [4], а также хирургические вмешательства [5] ассоциированы со снижением содержания глутамина. Известно, что у пациентов, оперированных на сердце, внутриклеточная концентрация глутамина в миокарде снижается вне зависимости от методики кардиopleгии [6]. Низкий уровень глутамина в свою очередь ассоциирован с неблагоприятным клиническим исходом [7].

В ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрирован кардиопротективный эффект глутамина. Так, в эксперименте на крысах глутамин способствовал восстановлению функции миокарда после острой нормотермической ишемии, причем данный эффект носил дозозависимый характер [8]. При ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда кроликов

#### Информация для контакта.

Ефремов Сергей Михайлович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории анестезиологии и реаниматологии ФГБУ Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздравоохранения России. E-mail: sergefeimov@mail.ru

глутамин снижает площадь инфаркта на 39% [9]. У пациентов с ишемической болезнью сердца глутамин повышает толерантность к нагрузке [10].

Несмотря на многочисленность экспериментальных данных, подтверждающих кардиопротективный эффект глутамин в условиях ишемического/реперфузионного повреждения, клинических исследований среди пациентов, оперированных в условиях ИК, нами не обнаружено.

Цель исследования — изучение кардиопротективных эффектов периоперационного использования N(2)-L-аланин-L-глутамин у пациентов с ИБС, оперированных в условиях ИК.

**Материал и методы.** Настоящее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование одобрено локальным этическим комитетом. В обследование включено 50 пациентов с ИБС, оперированных на сердце в условиях ИК за период с декабря 2009 по ноябрь 2010 г. в одном учреждении. Все медицинские данные собраны и систематизированы стандартным образом с использованием таблиц Microsoft Excel.

Рандомизация проводилась методом конвертов после подписания пациентом формы информированного согласия. Критериями исключения были фракция выброса левого желудочка менее 50%, сахарный диабет, инфаркт миокарда менее чем 3 мес назад, экстренная операция. Пациенты 1-й группы ( $n = 25$ ) получили глутамин в виде 20% раствора N(2)-L-аланин-L-глутамин (Дипептивен® "Fresenius Kabi", Германия) в дозе 0,4 мг/кг/сут, а пациенты 2-й (контрольной) группы ( $n = 25$ ) — 0,9% раствор NaCl. Инфузию глутамин/плацебо проводили через центральный венозный катетер, начинали с момента катетеризации центральной вены в операционной и продолжали 24 ч. Скорость инфузии (в мл/ч) рассчитывали по формуле  $(2 \text{ мл} \cdot \text{масса тела})/24$ . Приготовленные растворы для инфузии осуществлял независимый фармацевт. Всем пациентам проводили катетеризацию легочной артерии с использованием катетера Свана—Ганца.

Демографические данные, периоперационные характеристики, а также показатели течения послеоперационного периода были проанализированы. Всем пациентам проводили стратификацию риска по EuroScore.

Первичной конечной точкой являлась динамика уровня тропонина I. Забор крови с целью получения сыворотки проводился на следующих этапах: исходно; 30 мин после ИК; 6 ч после ИК; 1-е сутки после операции; 2-е сутки после операции. Образцы крови центрифугировали сразу после забора и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Уровень тропонина I определялся с помощью иммуноферментного анализа (Tropoin-I, Biomerica, California, США) на автоматическом анализаторе ELx808 Absorbance Microplate Reader (Biotek Instruments, Winooski, USA).

Вторичными конечными точками являлись показатели центральной гемодинамики (частота сердечных сокращений — ЧСС, среднее артериальное давление — САД, центральное венозное давление — ЦВД, давление в легочной артерии — ДЛА, давление заклинивания в легочной артерии — ДЗЛА, сердечный индекс — СИ, ударный индекс — УИ, индекс общего периферического сосудистого сопротивления). Анализ этих показателей проводили на следующих этапах: исходно после индукции в наркоз, непосредственно перед ИК, 5 мин после ИК, 30 мин после ИК, 2 ч после ИК, 6 ч после ИК и через сутки после операции.

Учитывая, что представленное исследование является пилотным и нами не найдено работ, посвященных кардиопротективным эффектам глутамин у пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК, провести расчет размера выборки не представлялось возможным.

Среди прочих характеристик течения послеоперационного периода проведен анализ леталь-

ности, времени ИВЛ, частоты развития инотропной поддержки, повторных поступлений в палату реанимации, продолжительности пребывания в палате реанимации и сроков госпитализации.

Летальность определена как госпитальная летальность. Продолжительность ИВЛ определена как время от момента поступления пациента в послеоперационную палату и до экстубации. Инотропная поддержка определена как потребность в инфузии одного из инотропов и вазопрессоров (допамин, адреналин, добутамин, норадреналин, мезатон) в дозе, эквивалентной допамину ( $> 5 \text{ мкг/кг/мин}$ ), или их комбинации на протяжении не менее 6 ч после операции.

Все пациенты оперированы в условиях ИК. Пациентам выполняли шунтирование коронарных артерий. Операции производили с использованием стандартных анестезиологических и хирургических методик. Всем пациентам осуществляли полную срединную стернотомию. На фоне системной гепаринизации, после канюляции правого предсердия и восходящей аорты, начинали ИК. Объемную скорость ИК поддерживали из расчета  $2,5 \text{ л/мин/м}^2$ , системное артериальное давление не менее 60 мм рт. ст. с применением методики альфа-стат. Использовали антеградную кристаллоидную фармакоологическую кардиоплегию с высоким содержанием калия. После операции всех пациентов переводили в палату интенсивной терапии. Отключение пациентов от ИВЛ проводили на фоне стабильной гемодинамики, отсутствия признаков кровотечения и адекватных гомеостатических показателей.

Параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения и в скобках — стандартного отклонения; непараметрические данные показаны в виде медианы и в скобках границ межквартильного интервала. Качественные признаки описаны простым указанием количества и доли в процентах для каждой категории; для бинарных признаков также приведен 95% доверительный интервал (ДИ) для доли.

Сравнительный анализ параметрических признаков проводили с помощью  $t$ -теста для независимых выборок. Сравнительный анализ непараметрических признаков выполнен с помощью критерия Манна—Уитни. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. Для всех статистических критериев ошибку первого рода устанавливали равной 0,05. Нулевую гипотезу отвергали, если вероятность ( $p$ ) не превышала ошибку первого рода. Статистический анализ данных проведен

Таблица 1

**Предоперационные характеристики пациентов**

Показатель	1-я группа ( $n = 25$ )	2-я группа ( $n = 25$ )	$p$
Возраст, годы	61 (54—63)	58 (57—62)	0,593
Женский пол	3(12%, 2—31%)	5 (20%, 7—41%)	0,702
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,6 (30,1—34,2)	31,5 (28—34)	0,628
Класс по NYHA	2,5 (0,5)	2,5 (0,9)	1,001
ПИКС	16(64%, 42—82%)	20 (80%, 59—93%)	0,345
ФВ ЛЖ, %	62,6 (5,4)	59,9 (8,2)	0,173
EuroScore	3,36 (1,95)	3,64 (2,08)	0,626
Количество шунтов:			
1	1 (4%, 0,1—20%)	2 (8%, 1—26%)	0,735
2	9 (36%, 18—57%)	7 (28%, 12—49%)	
3	15 (60%, 39—79%)	16(64%, 42—82%)	
Эндартерэктомия	4(16%, 4—36%)	7(28%, 12—49%)	0,496
Время ИК, мин	55 (45—78)	52 (45—62)	0,587
Время окклюзии аорты, мин	35 (28—47)	32 (27—43)	0,449

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены как среднее стандартное отклонение или медиана (25—75-й перцентиль), или количество пациентов (%; 95% ДИ). ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

## Параметры гемодинамики

Показатель	Группа	Исходно	До ИК	5 мин после ИК	30 мин после ИК	2 ч после ИК	4 ч после ИК	6 ч после ИК	1-е послеоперационные сутки
ЧСС в минуту	1-я	54 (48-60)	61 (57-70)	70 (68-82)	71 (70-79)	80 (77-89)	80 (70-89)	82 (71-89)	80 (76-91)
	2-я	52 (49-65)	69 (56-74)	75 (69-91)	80 (70-92)	80 (68-96)	73 (62-94)	76 (66-91)	82 (67-88)
САД, мм рт. ст.	1-я	77 (75-81)	87 (75-92)	79 (68-85)	78 (69-81)	80 (73-89)	77 (72-81)	79 (68-82)	81 (74-91)
	2-я	78 (67-92)	82 (79-90)	76 (70-87)	78 (72-81)	78 (63-86)	73 (67-82)	76 (67-83)	83 (77-91)
ЦВД, мм рт. ст.	1-я	9 (7-12)	7 (6-10)	11 (7-12)	10 (9-11)	9 (6-11)	12 (11-12)	10 (8-12)	12 (8-14)
	2-я	10 (7-12)	8 (7-9)	8 (7-9)	8 (7-11)	9 (6-11)	10 (6-13)	10 (6-11)	9 (5-12)
ДЛА, мм рт. ст.	1-я	16 (14-19)	17 (13-19)	20 (18-21)	18 (16-19)	16 (15-20)	19 (17-22)	18 (16-20)	22 (20-25)
	2-я	17 (14-18)	16 (15-19)	19 (16-22)	19 (16-22)	17 (14-19)	18 (14-21)	19 (15-20)	22 (17-24)
ДЗЛК, мм рт. ст.	1-я	13 (11-15)	11 (9-16)	14 (13-16)	13 (11-15)	11 (10-13)	13 (11-15)	12 (10-14)	14 (13-16)
	2-я	11 (10-13)	14 (10-14)	14 (12-14)	14 (10-15)	11 (9-13)	11 (8-14)	12 (8-15)	13 (9-16)
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1-я	1,7 (1,4-1,9)	2,1 (1,6-2,6)	3,1 (2,7-3,4)	2,2 (2,1-2,7)	2,2 (2,1-2,5)	2,6 (2,3-2,9)	2,6 (2,1-2,7)	2,3 (1,8-2,7)
	2-я	1,7 (1,4-1,9)	1,9 (1,7-2,5)	2,9 (2,6-3,2)	2,3 (1,9-2,6)	1,9 (1,6-2,4)	2,0 (1,8-2,3) ( <i>p</i> = 0,002*)	2,1 (2,0-2,4)	2,26 (1,9-2,4)
УИ, мл/м <sup>2</sup>	1-я	31,4 (27,1-36,1)	34,3 (31,0-37,4)	43,7 (35,7-46,6)	29,6 (26,9-38,4)	27,9 (24,0-32,6)	32,8 (27,8-36,0)	32,6 (28,3-34,7)	28,2 (22,8-30,9)
	2-я	30,9 (25,1-38,3)	31,4 (26,4-34,3)	35,9 (31,8-41,4)	27,4 (24,3-30,7)	26,3 (21,4-28,6)	26,1 (22,6-31,8) ( <i>p</i> = 0,023*)	27,0 (25,5-36,0)	28,1 (24,9-31,6)
ИССС, дин · с/см <sup>5</sup> /м <sup>2</sup>	1-я	3295 (2760-3878)	2575 (2314-3498)	1815 (1565-1917)	2339 (2047-2746)	2285 (1973-2903)	1942 (1828-2209) 2020 (1806-2574)	2261 (2161-2905)	
	2-я	3140 (2591-4184)	3097 (2312-3478)	1895 (1629-2132)	2474 (2027-2718)	2854 (2376-3032)	2456 (2400-3265) 2490 (2160-2790) ( <i>p</i> = 0,001*)	2751 (2455-2867)	

Примечание. Данные представлены как медиана (25-75-й перцентили); \* — достоверные различия согласно тесту Манна-Уитни.  
ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ИССС — индекс системного сосудистого сопротивления.

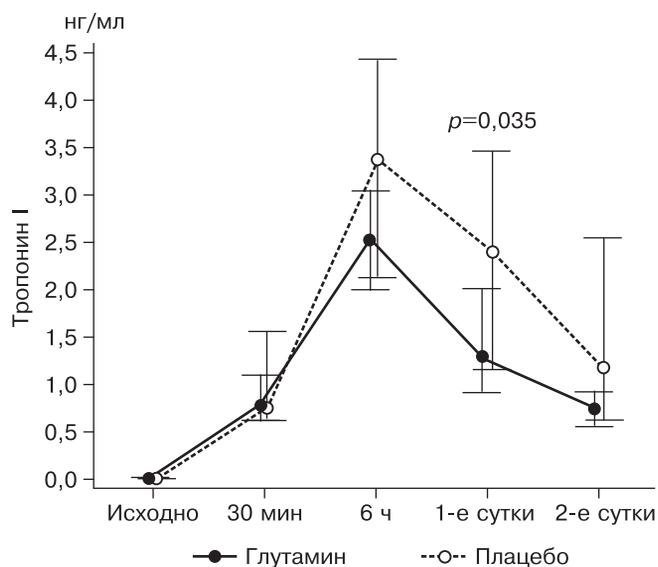


Рис. 1. Медианы (планки погрешностей: 95% ДИ для медианы). Достоверно меньшая концентрация тропонина I в 1-е сутки после операции в группе пациентов, получавших глутамин.

согласно общепринятым методам [11] с использованием лицензионной программы Stata 11.1 ("StatCorp", США).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, исходной тяжести сердечно-сосудистой патологии (табл. 1).

Исходная концентрация тропонина I в обеих группах не достигала клинически значимых значений и соответствовала 0,013 (0,006—0,020) нг/мл в 1-й группе и 0,005 (0,001—0,012) нг/мл во 2-й группе. На всех последующих этапах исследования наблюдалось значительное повышение содержания тропонина I в обеих группах. Так, к концу операции содержание тропонина I в 1-й группе соответствовало 0,788 (0,590—1,230) нг/мл, а во 2-й группе — 0,760 (0,580—1,740) нг/мл ( $p = 0,854$ ). Максимальная концентрация тропонина I наблюдалась через 6 ч после ИК и в 1-й группе составляла 2,535 (1,880—3,355) нг/мл, а во 2-й группе — 3,375 (1,945—4,890) нг/мл ( $p = 0,257$ ). Достоверные межгрупповые различия обнаружены в 1-е сутки после операции. Так, на данном этапе содержание тропонина I в исследуемой группе было достоверно меньше, чем во 2-й группе (контрольной): соответственно 1,280 (0,840—2,230) нг/мл и 2,410 (1,060—6,600) нг/мл ( $p = 0,035$ ). На 2-е послеоперационные сутки концентрация тропонина I соответствовала 0,750 (0,490—1,240) нг/мл в 1-й группе и 1,170 (0,520—2,590) нг/мл не достигала достоверных значений (рис. 1).

Кроме того, пациенты 1-й группы имели лучшие показатели функции миокарда (табл. 2). Так, через 4 ч после ИК СИ был выше у пациентов 1-й группы (2,58 (2,34—2,91) л/мин/м<sup>2</sup> и 2,03 (1,76—2,32) л/мин/м<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ) (рис. 2). УИ на этом этапе исследования также был выше среди пациентов, получавших глутамин (32,8 (27,8—36,0) мл/м<sup>2</sup> и 2,61 (22,6—3,18) мл/м<sup>2</sup>;  $p = 0,023$ ), а индекс общего периферического сопротивления был достоверно ниже по отношению к группе контроля (1942 (1828—2209) дин · с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup> и 2456 (2400—3265) дин · с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>;  $p = 0,001$ ).

Характеристики течения послеоперационного периода не различались (табл. 3). Среди пациентов обеих групп летальности не было.

Главным результатом настоящего исследования являются полученные данные о том, что периоперационное использование N(2)-L-аланин-L-глутамин в дозе 0,4 мг/кг/сут способствует снижению степени повреждения миокарда у пациентов, прошедших АКШ в условиях ИК. Более низ-

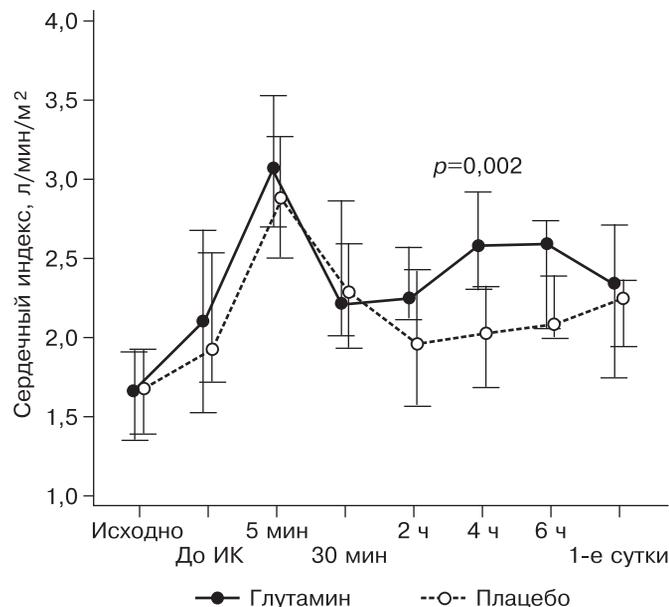


Рис. 2. Медианы (планки погрешностей: 95% ДИ для медианы). Достоверно большие значения сердечного индекса в группе пациентов, получавших глутамин на этапе 4 ч после операции.

кая концентрация тропонина I у пациентов, получавших глутамин, сопровождается лучшими показателями функциональной способности миокарда (СИ, УИ), а также сосудистого тонуса (ИОПСС).

Описан ряд механизмов, посредством которых глутамин может реализовывать свои кардиопротективные свойства. Так, глутамин, являясь непрямым предшественником глутатиона (GSH), играет роль в механизмах антиоксидантной защиты организма [12], увеличивая соотношение восстановленного GSH к окисленному (GSSG) [8]. Корреляция между периоперационным использованием глутамин и содержанием глутатиона в плазме крови у пациентов, оперированных в условиях ИК, клинически подтверждена [13].

Кроме того, в условиях ишемии/реперфузии глутамин повышает соотношение АТФ/АДФ в миокарде и предотвращает внутриклеточное накопление лактата [14].

Глутамин необходим для работы фермента: фруктозо-6-фосфатаминотрансферазы, определяющего метаболизм глюкозы по пути биосинтеза гексозаминов. Доказано, что одним из механизмов кардиопротекции является увеличение метаболизма глюкозы по пути биосинтеза гексозаминов с последующим увеличением уровня O-связанного N-ацетилглюкозамина (O-linked N-acetylglucosamine) (O-GlcNAc) на нуклеоплазма-

Таблица 3

**Показатели послеоперационного клинического течения и осложнения**

Показатель	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	p
ИВЛ, ч	5 (4—7)	6 (5—8)	0,776
Инотропная поддержка	5 (20%, 8—7%)	4 (16%, 4—36%)	1,000
Повторное поступление в ПИТ	0	4 (16%, 4—36%)	0,109
Пребывание в ПИТ, сут	1 (1—2)	1 (1—2)	0,621

Примечание. ПИТ — палата интенсивной терапии.

тических (nucleocytoplasmic) протеинах [15]. Имеются данные о том, что O-GlcNAc, модифицируя протеины, модулирует пути действия инсулина митогенактивированной протеинкиназы, а также протеинкиназы C [16]. Все эти пути вовлечены в механизмы ишемической кардиопротекции [17].

Еще один механизм, играющий важную роль в кардиопротективных эффектах глутамина, — это индукция экспрессии белков теплового шока (HSP-70) посредством активации фактора теплового шока-1 (HSF-1) [18]. В работе Y. Hayashi и соавт. показано, что предоперационное использование глутамина у крыс, подвергшихся ИК, индуцирует экспрессию HSP-70, а также смягчает воспалительную реакцию, воздействуя на активность NO-синтазы [19].

Вероятно, все описанные механизмы имеют значение при реализации кардиопротективных эффектов глутамина, однако требуют дальнейших проспективных клинических исследований.

Известно несколько причин увеличения концентрации тропонина I у пациентов, оперированных в условиях ИК. Наиболее существенными являются неадекватная защита миокарда, хирургические манипуляции и реперфузия [20]. Тесная корреляция между концентрацией тропонина I и послеоперационной летальностью в послеоперационном периоде хорошо известна [21]. В представленном исследовании меньшее содержание тропонина I у пациентов, получавших глутамин, ассоциировано с лучшими показателями центральной гемодинамики. Отсутствие достоверных межгрупповых различий ЧСС на фоне улучшения СИ, УИ, а также ИССС у пациентов, получавших глутамин, свидетельствует о лучшей инотропной функции миокарда в данной группе пациентов.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Так, малое количество пациентов не позволило выявить различий в клиническом течении послеоперационного периода. Не исследованы также возможные механизмы, через которые реализуется кардиопротективный эффект глутамина. В этой связи интересным является анализ зависимости между использованием глутамина и экспрессией HSP в миокарде на различных этапах периоперационного периода. Однако провести такое исследование в клинических условиях не представляется возможным. Кроме того, нами использовался только препарат глутамин для парентерального введения (в форме N(2)-L-аланин-L-глутамин) и только на протяжении первых операционных суток. Таким образом, представленное исследование не решает вопросов о целесообразности использования глутамина в предоперационном периоде, а также о путях его введения. Кроме того, учитывая, что сахарный диабет и сниженная фракция выброса левого желудочка являлись критерием исключения, полученные нами результаты нельзя экстраполировать на данные категории пациентов. В данном исследовании представлены только пациенты с неосложненным состоянием и ИБС, а также с малой продолжительностью времени ИК. Учитывая, что степень повреждения миокарда имеет прямую корреляцию со временем ИК, значительный интерес представляет исследование кардиопротективных эффектов глутамина у пациентов более тяжелой категории.

В заключение следует отметить, что периоперационное использование N(2)-L-аланин-L-глутамин в дозе 0,4 мг/кг/сут на протяжении 1-х суток дает кардиопротективный эффект у пациентов с ИБС, оперированных в условиях ИК. Данная методика способствует достоверному снижению (более чем на 50%) содержания тропонина I в 1-е сутки после операции, а также сопровождается улучшением функции миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бунятян Д. А., Трекова Н. А., Мецераков А. В. Руководство по кардиоанестезиологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.
2. Murphy G. J., Angelini G. D. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? J. Cardiovasc. Surg. 2004; 19 (6): 481—488.
3. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. J. Nutr. 2008; 138(10): 2025S—2031S.
4. Roth E., Funovics J., Muhlbacher F. et al. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. Clin. Nutr. 1982; 1 (1): 25—41.
5. Parry-Billings M., Baigrie R. J., Lamont P. M. et al. Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. Arch. Surg. 1992; 127 (10): 1237—1240.
6. Suleiman M. S., Moffatt A. C., Dihmis W. C. et al. Effect of ischaemia and reperfusion on the intracellular concentration of taurine and glutamine in the hearts of patients undergoing coronary artery surgery. Biochim. Biophys. Acta 1997; 1324 (2): 223—231.
7. Oudemans-van Straaten H. M., Bosman R. J., Treskes M. et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med. 2001; 27 (1): 84—90.
8. Khogali S. E., Harper A. A., Lyall J. A., Rennie M. J. Effects of L-glutamine on post-ischaemic cardiac function: protection and rescue. J. Mol. Cell. Cardiol. 1998; 30 (4): 819—827.
9. McGuinness J., Neilan T. G., Cummins R. et al. Intravenous glutamine enhances COX-2 activity giving cardioprotection. J. Surg. Res. 2009; 152 (1): 140—147.
10. Khogali S. E., Pringle S. D., Weryk B. V., Rennie M. J. Is glutamine beneficial in ischemic heart disease? Nutrition 2002; 18 (2): 123—126.
11. Zar J. H. Biostatistical analysis. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice-Hall; 2010.
12. Roth E., Oehler R., Manhart N. et al. Regulatory potential of glutamine-relation to glutathione metabolism. Nutrition 2002; 18 (3): 217—221.
13. Engel J. M., Muhling J., Kwapisz M., Heidt M. Glutamine administration in patients undergoing cardiac surgery and the influence on blood glutathione levels. Acta Anaesthesiol. Scand. 2009; 53 (10): 1317—1323.
14. Wischmeyer P. E., Van den Hoek T. L., Li C. et al. Glutamine preserves cardiomyocyte viability and enhances recovery of contractile function after ischemia-reperfusion injury. J. Parenter. Enter. Nutr. 2003; 27 (2): 116—122.
15. Liu J., Marchase R. B., Chatham J. C. Glutamine-induced protection of isolated rat heart from ischemia/reperfusion injury is mediated via the hexosamine biosynthesis pathway and increased protein O-GlcNAc levels. J. Mol. Cell. Cardiol. 2007; 42 (1): 177—185.
16. Vosseller K., Sakabe K., Wells L., Hart G. W. Diverse regulation of protein function by O-GlcNAc: a nuclear and cytoplasmic carbohydrate post-translational modification. Curr. Opin. Chem. Biol. 2002; 6 (6): 851—857.
17. Murphy E. Primary and secondary signaling pathways in early preconditioning that converge on the mitochondria to produce cardioprotection. Circ. Res. 2004; 94 (1): 7—16.
18. Morrison A. L., Dinges M., Singleton K. D. et al. Glutamine's protection against cellular injury is dependent on heat shock factor-1. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2006; 290 (6): C1625—C1632.
19. Hayashi Y., Sawa Y., Fukuyama N. et al. Preoperative glutamine administration induces heat-shock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity. Circulation 2002; 106 (20): 2601—2607.
20. Takeda S., Nakanishi K., Ikezaki H. et al. Cardiac marker responses to coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2002; 16 (4): 421—425.
21. Lurati-Buse G. A., Koller M. T., Grapow M. et al. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery—a metaanalysis. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2010; 37 (2): 399—406.

Поступила 28.10.11