

Баутин А.Е., Галагудза М.М., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Маричев А.О., Баканов А.Ю., Малая Е.Я., Наймушин А.В., Рубинчик В.Е., Гордеев М.Л.

## ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова  
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

*Цель исследования.* Оценить эффекты дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) на течение периоперационного периода изолированного протезирования аортального клапана (ПАК) при использовании разных методов анестезии. *Материал и методы.* В проспективное рандомизированное исследование включено 48 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет, которым предстояло вмешательство по поводу стеноза аортального клапана (АК). После рандомизации сформированы 4 группы по 12 больных в каждой: 1-я — ДИП на фоне анестезии пропофолом (ДИП<sub>проп</sub>); 2-я — ДИП на фоне анестезии севофлураном (ДИП<sub>сев</sub>); 3-я — анестезия пропофолом без ДИП (контроль<sub>проп</sub>); 4-я — анестезия севофлураном без ДИП (контроль<sub>сев</sub>). Группы были сравнимы по исходным данным пациентов. Протокол ДИП включал 3 эпизода одновременной ишемии обеих нижних конечностей по 5 мин с интервалами реперфузии по 5 мин. Уровень тропонина I (ТнI), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и С-реактивного белка (СРБ) оценивали до индукции анестезии, через 30 мин, 6, 12, 24 и 48 ч после прекращения искусственного кровообращения. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна—Уитни и с помощью точного критерия Фишера. Данные представлены в виде медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). *Результаты.* Обнаружены статистически значимые различия в концентрации ТнI между группами ДИП<sub>сев</sub> и контроль<sub>сев</sub> в точках 6, 12 и 24 ч: ДИП<sub>сев</sub> 1,68 (1,28; 2,09) нг/мл, контроль<sub>сев</sub> 3,66 (2,07; 4,49) нг/мл через 6 ч ( $p = 0,04$ ); ДИП<sub>сев</sub> 1,89 (1,59; 2,36) нг/мл, контроль<sub>сев</sub> 3,66 (2,91; 5,64) нг/мл ( $p = 0,001$ ) через 12 ч. ДИП<sub>сев</sub> 1,68 (1,55; 2,23) нг/мл, контроль<sub>сев</sub> 3,32 (2,10; 5,46) нг/мл через 24 ч ( $p = 0,01$ ). Между группами ДИП<sub>проп</sub> и контроль<sub>проп</sub> не обнаружено различий в концентрации тропонина (сТнI) на всех этапах исследования. Значимых различий в активности ИЛ-6 и СРБ между группами контроль<sub>сев</sub> и ДИП<sub>сев</sub>, а также между группами контроль<sub>проп</sub> и ДИП<sub>проп</sub> не обнаружено на всех этапах исследования. Неожиданным оказалось значимое превышение концентрации ИЛ-8 в точке 24 ч после применения ДИП на фоне анестезии севофлураном: 12,3 (10,6; 14,4) пг/мл в группе ДИП<sub>сев</sub> и 6,2 (4,8; 11,1) пг/мл в группе контроль<sub>сев</sub> ( $p = 0,02$ ). После применения ДИП не было пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), тогда как в контрольных наблюдениях эти нарушения ритма отмечались 5 раз ( $p = 0,02$ ). Других значимых различий в показателях клинического течения послеоперационного периода не обнаружено. *Выводы.* Кардиопротективный эффект ДИП и его влияние на системную воспалительную реакцию (СВР) следует оценивать с учетом используемого метода анестезии. ДИП на фоне анестезии севофлураном снижает повреждение миокарда при ПАК. ДИП не уменьшает выраженность СВР после ПАК. ДИП снижает риск развития пароксизмов ФП после ПАК.

**Ключевые слова:** дистантное ишемическое preconditionирование; кардиохирургия; кардиопротекция.

### EFFECTS OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING ON PERIOPERATIVE PERIOD IN ELECTIVE AORTIC VALVE REPLACEMENT

Bautin A.E., Galagudza M.M., Datsenko S.V., Tashkhanov D.M., Marichev A.O., Bakanov A.Yu., Malaya E.Ya., Naymushin A.V., Rubinchik V.E., Gordeev M.L.

Almazov Federal Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

*Purpose of the study:* To evaluate the effects of remote ischemic preconditioning (RIPC) on the perioperative period in elective aortic valve replacement (AVR) along different anaesthesia techniques. *Materials and Methods:* 48 patients aged 50 to 75 years (64 (56;69)) which were scheduled for AVR due to aortic valve stenosis were included into the prospective, randomized study. Four groups were formed after randomization: 1) RIPC applied during propofol anesthesia (RIPCprop,  $n = 12$ ), 2) RIPC applied during sevoflurane anesthesia (RIPCsevo,  $n = 12$ ), 3) propofol anesthesia without RIPC (CONTROLprop,  $n = 12$ ), 4) sevoflurane anesthesia without RIPC (CONTROLsevo,  $n = 12$ ). Groups were similar in baseline data of patients. RIPC protocol: three five-minutes episodes of simultaneous both lower limbs ischemia with five-minutes reperfusion intervals. Troponin I (cTnI), interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) and C-reactive protein (CRP) levels were assessed prior to induction of anesthesia, at 30 min, 6, 12, 24 and 48 hours after the cessation of CPB. Significant differences were assessed by the nonparametric Mann-Whitney and Fisher's exact tests. Data are presented as: median (25th percentile, 75th percentile). *Results.* Significant differences in cTnI were found between RIPCsevo and CONTROLsevo groups at 6, 12 and 24 hours: 1.68 (1.28, 2.09) ng/ml vs 3.66 (2.07, 4.49) ng/ml, respectively at 6 hours ( $p = 0.04$ ); 1.89 (1.59, 2.36) ng/ml vs 3.66 (2.91, 5.64) ng/ml, respectively at 12 hours ( $p = 0.001$ ); 1.68 (1.55; 2.23) ng/ml vs 3.32 (2.10; 5.46) ng/ml, respectively at 24 hours ( $p = 0.01$ ). There were no differences found in cTnI between RIPCprop and CONTROLprop groups during the whole study. There were no significant differences found in the levels of IL-6 and CRP between RIPC and control groups during the whole study. Unexpectedly significant excess concentrations of IL-8 at 24 h were found when RIPC applied during sevoflurane anesthesia: 12.3 (10.6, 14.4) pg/mL in RIPCsevo group vs 6.2 (4.8, 11.1) pg/ml in CONTROLsevo group ( $p = 0.02$ ). There was no paroxysmal atrial fibrillation (AF) after RIPC, and 5 cases were registered in the control groups ( $p = 0.02$ ). No other significant differences in the clinical course of the postoperative period were found. *Conclusions:* Cardioprotective effect of RIPC and its effect on systemic inflammatory response should be assessed in the selected anesthesia groups. RIPC on the background of sevoflurane anesthesia reduces myocardial injury during AVR. RIPC does not reduce the severity of the systemic inflammatory response after AVR. RIPC reduces the risk of AF after AVR.

**Key words:** remote ischemic preconditioning; cardiac surgery; cardioprotection

**Введение.** Постоянное совершенствование хирургической техники, методик искусственного кровообращения, защиты миокарда и анестезиологического обеспечения кардиохирургических вмешательств привело в первом 10-летии нынешнего столетия к значительному улучшению результатов операций на сердце, в том числе к снижению летальности, которая в ведущих клиниках не превышает 2%. Сегодня появилась возможность оказывать кардиохирургическую помощь лицам старческого возраста, пациентам с выраженной сопутствующей патологией и больным с крайне тяжелыми поражениями сердца. На фоне подобных успехов не может не волновать факт, что проблема интраоперационного повреждения миокарда остается такой же актуальной, как и в конце прошлого века. Об этом свидетельствуют как высокая частота развития послеоперационной сердечной недостаточности, так и широкое применение инотропных препаратов у пациентов кардиохирургического профиля. Принятая в настоящее время тактика терапии повреждений миокарда направлена на коррекцию уже развившихся нарушений и носит симптоматический характер. Одним из немногочисленных методов патогенетического воздействия на интраоперационные процессы повреждения миокарда стало клиническое использование феномена прекодиционирования.

Обнаруженный в 1986 г. С. Murry [1] феномен ишемического прекодиционирования получил убедительные доказательства в экспериментальных работах и как казалось открывал совершенно новые и широкие возможности в клинической кардиопротекции.

В настоящее время превалирует представление об ишемическом прекодиционировании как о биохимическом каскаде, включающем триггеры, внутриклеточные медиаторы и собственно эффекторы [2, 3]. Роль триггеров отводится выделяющимся в ходе ишемии аденозину, брадикинину и опиоидным пептидам, внутриклеточными медиаторами считаются такие киназы, как протеинкиназа С, митогенактивируемые протеинкиназы, а также киназы группы RISK. Ранее роль главных эффекторов ишемического прекодиционирования отводилась АТФ-зависимым калиевым каналам [4]. Считалось, что активация этих структур способствует укорочению потенциала действия кардиомиоцита, снижению его метаболической активности, что в условиях будущей ишемии ведет к снижению распада АТФ и скорости нарастания ацидоза [5, 6].

В последнее время появились биохимические обоснования и экспериментальные подтверждения ключевой роли функциональной активности митохондриальных пор (МП) как эффекторов прекодиционирования [7, 8]. Данные структуры представляют мультипротеиновые комплексы, которые формируют потенциалзависимые неселективные каналы во внутренней мембране митохондрии. Во время ишемии МП находятся в закрытом состоянии, процесс их открытия запускается в раннем постперфузионном периоде вследствие повышения внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  и быстрой нормализации рН [9, 10], ключевым ферментом, влияющим на состояние пор, считается киназа гликогенсинтетазы  $\beta$ . Открытие МП вызывает немедленную полную потерю мембранного потенциала митохондрии и утрату электрохимического градиента. Длительное открытое состояние МП способствует разрыву наружной мембраны митохондрии и высвобождению в цитозоль различных проапоптотических молекул. При умеренной активации МП клетки погибают через апоптоз, а при генера-

лизованном открытии этих структур наиболее вероятным исходом является некроз [11, 12]. В экспериментальных работах убедительно доказана возможность предупреждения открытия МП в фазу реперфузии в случаях выполнения ишемического прекодиционирования [7, 8].

Первый этап экспериментального изучения и клинической реализации ишемического прекодиционирования был связан с использованием так называемого локального прекодиционирования, предполагающего предварительную ишемию самого сердца путем пережатия коронарных артерий или аорты. В частности, описана методика, при которой во время кардиохирургических вмешательств после начала параллельного искусственного кровообращения (ИК) выполняли 2 цикла глобальной ишемии миокарда с помощью временного пережатия аорты [13]. Обстоятельством, значительно ограничивающим применение локального ишемического прекодиционирования в кардиохирургической практике, является возможность развития осложнений, связанных с необходимостью повторного пережатия аорты и повышенным риском эмболии фрагментами атеросклеротических бляшек.

Альтернативной методикой реализации феномена ишемического прекодиционирования, приемлемой для применения во время операций на сердце, стало дистантное ишемическое прекодиционирование (ДИП). Этот подход, впервые описанный в эксперименте в 1993 г. [14], вызывает кардиопротективные эффекты путем обеспечения предварительной ишемии в отдаленных от сердца бассейнах, например при пережатии брюшной аорты или артерий конечностей. Возможность применения и эффективность ДИП во время кардиохирургических вмешательств впервые были продемонстрированы в работе М. Cheung, опубликованной в 2006 г. [15]. На сегодняшний день проведено 13 рандомизированных исследований и 4 метаанализа, посвященных этому методу [16–18]. Большинство из них подтвердило кардиопротективный эффект ДИП. В 2011 г. методика упомянута в рекомендациях Американской ассоциации сердца по выполнению аортокоронарного шунтирования, при этом ДИП присвоен класс клинических рекомендаций Ib с уровнем доказательности В [19]. Однако несколько недавно проведенных, хорошо организованных рандомизированных исследований показали, что ДИП не снижало уровень активности маркеров повреждения миокарда, не влияло на гемодинамику и исходы операций на сердце [20–24]. Таким образом, на сегодняшний день клиническая значимость ДИП для кардиохирургических пациентов не ясна.

В исследованиях на добровольцах было показано, что ДИП подавляет экспрессию провоспалительных генов, кодирующих ключевые белки синтеза цитокинов, хемотаксиса, экзоцитоза и адгезии лейкоцитов [25, 26]. Кроме того, экспериментальные работы указывают на то, что подобное противовоспалительное воздействие ДИП вносит значительный вклад в кардиопротективные эффекты метода [27]. Влияние ДИП на системный воспалительный ответ после кардиохирургических вмешательств изучено в нескольких исследованиях [23, 28], однако следует признать, что клиническое значение противовоспалительного воздействия ДИП в настоящее время до конца не определено.

Одним из нерешенных вопросов остается влияние метода анестезиологического обеспечения на кардиопротективные эффекты ДИП. В недавно опубликованной работе Е. Kottenberg и соавт. [29] показано, что кардиопротективный эффект ДИП развивался на фоне анестезии изофлураном, но отсутствовал при анестезии пропофолом. Противоположной точки зрения придерживается Е. Lucchinetti, поскольку выполненные под ее руководством исследова-

#### **Информация для контакта (Correspondence).**

Баканов Артем Юрьевич (Bakanov A. Yu.);  
e-mail: bakanov\_a@pochta.ru

ния не выявили каких-либо кардиопротективных эффектов ДИП на фоне анестезии изофлураном [23]. Таким образом, до сих пор нет ясного понимания взаимоотношений между анестетическим прекондиционированием и ДИП.

Указанные выше спорные аспекты применения ДИП при оперативных вмешательствах на сердце определили цель нашего исследования: оценить, кардиопротективные эффекты ДИП, влияние данного метода на системный воспалительный ответ и клиническое течение периоперационного периода у пациентов, переносящих изолированное протезирование аортального клапана при использовании различных методов анестезии.

**Материал и методы.** Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Мы определили следующие критерии включения: наличие информированного согласия, возраст от 50 до 75 лет, отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, вмешательство на сердце в условиях ИК по поводу стеноза аортального клапана (АК). Критериями исключения являлись: ХСН IV (NYHA), ФВ менее 40%, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, сепсис, инфекционный эндокардит, нарушение артериального кровоснабжения нижних конечностей выше I ст. (по А.В. Покровскому, 1978).

В проспективное исследование включено 48 пациентов в возрасте 64 (56;69) лет. После оформления добровольного информированного согласия проводили рандомизацию с формированием группы ДИП и группы контроля. После повторной рандомизации определяли используемый вид анестезии (рис. 1). Таким образом, было сформировано 4 группы по 12 больных в каждой: в 1-й группе выполняли ДИП на фоне анестезии с использованием пропофола и фентанила (ДИП<sub>проп.</sub>); во 2-й группе ДИП проводили во время анестезии севофлураном и фентанилом (ДИП<sub>сев.</sub>); в 3-й группе ДИП не использовали, анестезию поддерживалась пропофолом и фентанилом (контроль<sub>проп.</sub>); у пациентов 4-й группы ДИП не выполняли, проводили анестезию севофлураном и фентанилом (контроль<sub>сев.</sub>). После индукции анестезии пациентам групп ДИП<sub>сев.</sub> и ДИП<sub>проп.</sub> выполняли ДИП по следующему протоколу. На левую и правую нижние конечности в области средней трети бедра накладывали манжеты для неинвазивного измерения АД. Далее одновременно раздували манжеты воздухом, давление в них контролировали по показаниям манометров. Воздух нагнетали до давления, превышающего АД<sub>сест.</sub> измеренное инвазивным методом, на 40 мм рт. ст. Период ишемии нижних конечностей продолжался 5 мин, после чего следовало сдувание манжет, а интервал восстановления кровоснабжения составлял 5 мин. Выполняли 3 подобных эпизода ишемии и реперфузии нижних конечностей.

Во всех случаях проводили общую комбинированную анестезию по эндотрахеальной методике с использованием севофлурана и фентанила или пропофола и фентанила. Индукцию осуществляли медленной внутривенной инфузией пропофола (6 мин) в дозе 1,5 мг/кг в комбинации с введением фентанила (5 мкг/кг) и пипекурония бромидом (0,15 мг/кг). Для поддержания анестезии в группах ДИП<sub>проп.</sub> и контроль<sub>проп.</sub> использовали постоянную инфузию пропофола в дозе 6 мг/кг/ч, анальгетический компонент обеспечивался инфузией фентанила в дозе 8 мкг/кг/ч. В группах ДИП<sub>сев.</sub> и контроль<sub>сев.</sub> для поддержания анестезии применяли ингаляцию севофлурана с концентрацией в конечно-выдыхаемой смеси 1,0—2,5%. Во время ИК севофлуран в концентрации 1,5%



Рис. 1. Схема выполнения рандомизации и формирования четырех групп исследования.

подавался в оксигенатор аппарата ИК. Анальгетический компонент обеспечивали инфузией фентанила в дозе 5 мкг/кг/ч. После восстановления самостоятельного кровообращения продолжалась комбинированная анестезия севофлураном и фентанилом или пропофолом и фентанилом в зависимости от распределения по группам по описанной выше методике.

Перфузия и кардиоплегия проводились у всех пациентов по стандартной методике в соответствии с принятым в ФМИЦ им. В.А. Алмазова протоколом. ИК осуществлялось в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры  $36 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Объемная скорость перфузии составляла 2,4—2,6 л/мин/м<sup>2</sup>. Адекватность ИК оценивали по уровню среднего АД (60—80 мм рт. ст.), центрального венозного давления (8—10 мм рт. ст.), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния (КОС), а также по наличию или отсутствию температурных градиентов.

Хирургический доступ и доступ для подключения аппарата ИК обеспечивали посредством срединной стернотомии. При достижении целевого уровня гипокоагуляции (АСТ 450 с) проводилась канюляция восходящего отдела аорты, канюляция верхней полостью и нижней полостью вен с помощью ступенчатой канюли. Зажим на аорту накладывали выше места отхождения коронарных артерий. Проксимальнее зажима в корень аорты устанавливали канюлю для проведения антеградной кардиоплегии, а также катетеры для дренирования левых камер сердца и проведения ретроградной кардиоплегии через коронарный синус. После пережатия аорты проводили первую анте-ретроградную кардиоплегию. Использовали кровяную кардиоплегию раствором, содержащим 20 ммоль/л КСl. Для проведения повторной кардиоплегии каждые 15 мин использовали раствор КСl концентрацией 8 ммоль/л. После окончания работы хирургической бригады проводили реперфузию коронарных артерий в соответствии с длительностью пережатия аорты.

С целью исследования кардиопротективного воздействия оценивали уровень тропонина I (ТпI) до индукции анестезии, через 30 мин, 6, 12, 24 и 48 ч после отключения аппарата ИК. Активность системного воспалительного ответа учитывалась по концентрации в плазме крови интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и С-реактивного белка (СРБ), определенного ультрачувствительным методом. При анализе клинического течения периоперационного периода оценивали частоту развития аритмий, случаи применения инотропных и вазоактивных препаратов, длительность респираторной поддержки и продолжительность пребывания в ОАРИТ. Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Учитывая малый объем выборки и ненормальность распределения, достоверность различий оценивали непараметрическим методом Манна—Уитни. Для сравнения качественных признаков приме-

Таблица 1

**Показатели исходного состояния миокарда и данные о течении интраоперационного периода в группах ДИП<sub>проп.</sub> и контроль<sub>проп.</sub>, медиана (25-й; 75-й процентиль)**

Показатель	ДИП <sub>проп.</sub>	Контроль <sub>проп.</sub>	U-тест Манна—Уитни
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	14 (12; 16)	13 (12; 15)	$p = 0,50$
Толщина МЖП, мм	16 (14; 18)	14 (13; 17)	$p = 0,15$
Максимальный градиент давления на АК, мм рт. ст.	91,5 (81; 110)	93 (80; 126)	$p = 0,71$
Время ИК, мин	114 (96; 118)	109 (83; 140)	$p = 0,78$

Показатели исходного состояния миокарда и данные о течении интраоперационного периода в группах ДИП<sub>сев</sub> и контроль<sub>сев</sub>, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Показатель	ДИП <sub>сев</sub>	Контроль <sub>сев</sub>	U-тест Манна—Уитни
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	15 (14; 16)	14 (11; 15)	$p = 0,35$
Толщина МЖП, мм	17 (16; 19)	16 (12; 18)	$p = 0,51$
Максимальный градиент давления на АК, мм рт. ст.	95 (85; 131)	95 (85; 107)	$p = 0,38$
Время ИК, мин	95 (85; 123)	109 (97; 143)	$p = 0,18$

Таблица 3

Анестезия с использованием севофлурана. Концентрация TnI (в нг/мл) в группе ДИП<sub>сев</sub> и группе контроль<sub>сев</sub>, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Этап	ДИП <sub>сев</sub>	Контроль <sub>сев</sub>	U-тест Манна—Уитни
Исходно	0,01 (0; 0,01)	0 (0; 0,01)	$p = 0,15$
30 мин	1,19 (0,97; 1,79)	2,35 (1,06; 3,94)	$p = 0,251$
30 мин	1,19 (0,97; 1,79)	2,35 (1,06; 3,94)	$p = 0,25$
6 ч	1,68 (1,28; 2,09)	3,66 (2,07; 4,49)	$p = 0,04$
12 ч	1,89 (1,59; 2,36)	3,66 (2,91; 5,64)	$p = 0,001$
24 ч	1,68 (1,55; 2,23)	3,32 (2,10; 5,46)	$p = 0,01$
48 ч	1,26 (1,09; 1,57)	1,89 (1,71; 2,95)	$p = 0,08$
Пик сTnI	2,16 (1,62; 3,03)	4,39 (3,89; 5,89)	$p = 0,001$
Площадь под кривой сTnI, нг/мл/48 ч	74,3 (64,7; 85,0)	134,8 (122,3; 232,4)	$p = 0,002$

няли точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Мы не обнаружили значимых различий в показателях дооперационного состояния миокарда и степени повреждения аортального клапана между группами ДИП и контроля (табл. 1 и 2).

При анализе изменений концентрации TnI (рис. 2) мы обнаружили статистически значимое различие между случаями прекодиционирования и контрольными наблюдениями в точке 24 ч (1,88 (1,55; 2,99) нг/мл и 3,09 (2,10; 4,67) нг/мл соответственно;  $p = 0,03$ ). Кроме того, площадь под кривой концентрации TnI была достоверно меньше при применении ДИП: 84,8 (64,7; 126,8) нг/мл/

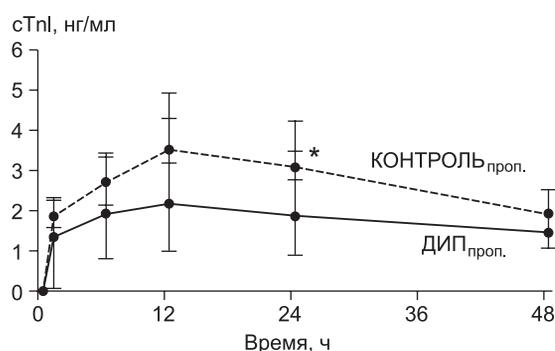


Рис. 2. Концентрация TnI на этапах исследования в объединенной контрольной группе и объединенной группе ДИП.

\* —  $p < 0,05$  — здесь и на рис. 3.

Таблица 4

Анестезия с использованием пропофола. Концентрация TnI (в нг/мл) в группе ДИП<sub>проп</sub> и группе контроль<sub>проп</sub>, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Этап	ДИП <sub>проп</sub>	Контроль <sub>проп</sub>	U-тест Манна—Уитни
Исходно	0,01 (0; 0,02)	0,02 (0; 0,03)	$p = 0,71$
30 мин	1,37 (1,06; 1,99)	1,19 (0,25; 2,07)	$p = 0,57$
6 ч	2,05 (1,34; 2,56)	1,77 (1,54; 2,8)	$p = 0,84$
12 ч	2,65 (2,04; 4,7)	2,44 (1,62; 4,65)	$p = 0,712$
24 ч	2,99 (1,99; 4,18)	2,15 (1,60; 4,41)	$p = 0,97$
48 ч	2,83 (1,66; 3,14)	1,58 (1,37; 2,14)	$p = 0,67$
Пик сTnI	3,34 (2,49; 4,91)	2,90 (2,53; 6,75)	$p = 0,82$
Площадь под кривой сTnI, нг/мл/48 ч	122,5 (74,1; 185,0)	93,8 (74,1; 246,8)	$p = 0,72$

48 ч в группе ДИП и 130,4 (84,9; 233,1) нг/мл/48 ч в группе контроля;  $p = 0,02$ ). Когда концентрация TnI была проанализирована в случаях анестезии севофлураном, статистически значимые различия между группами ДИП<sub>сев</sub> и контроль<sub>сев</sub> обнаружены в точках 6, 12 и 24 ч (табл. 3, рис. 3).

Мы не нашли значимых различий в уровне сTnI между группами ДИП<sub>проп</sub> и контроль<sub>проп</sub> на всех этапах исследования, равно как и в значении площади под кривой концентрации (табл. 4, рис. 4).

При анализе влияния ДИП на системный воспалительный ответ мы не обнаружили значимых различий в активности ИЛ-6 и СРБ между группами ДИП и контроля на всех этапах исследования, что не подтвердило гипотезу о противовоспалительном воздействии ДИП. Более того, при исследовании активности ИЛ-8 найдено значительное превышение концентрации этого цитокина в группе ДИП в точке 24 ч (табл. 5).

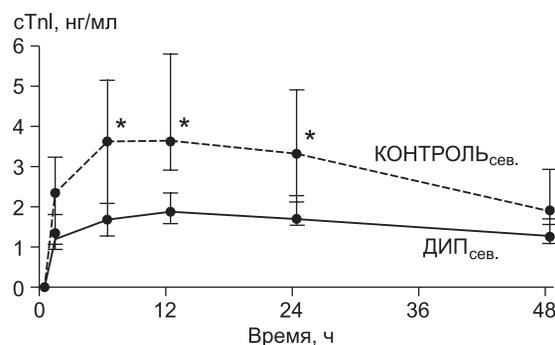


Рис. 3. Концентрация TnI на этапах исследования в случаях анестезии с использованием севофлурана.

Таблица 5

**Концентрация маркеров системного воспалительного ответа в группе ДИП и группе контроль, медиана (25-й; 75-й процентиль)**

Этап	ДИП (n = 24)	Контроль (n = 24)	U-тест Манна—Уитни
ИЛ-8, пг/мл	0	17,7 (6,2; 20,3)	8,7 (3,8; 24,5) p = 0,3
	30 мин	18,6 (17,1; 46,6)	27,6 (13,0; 54,4) p = 0,58
	6 ч	6,7 (4,9; 8,9)	10,1 (7,4; 24,9) p = 0,23
	12 ч	10,8 (7,8; 13,0)	8,6 (5,7; 17,1) p = 0,41
	24 ч	11,9 (10,3; 14,9)	8,1 (5,7; 10,5) p = 0,01
	48 ч	10,2 (5,5; 12,0)	9,6 (6,1; 13,3) p = 0,82
ИЛ-6, пг/мл	0	0,9 (0,3; 0,9)	0,9 (0,5; 1,4) p = 0,68
	30 мин	21,0 (15,9; 84,6)	24,1 (13,9; 76,8) p = 0,97
	6 ч	31,8 (19,0; 62,5)	31,4 (14,2; 62,4) p = 0,89
	12 ч	19,6 (14,0; 28,0)	21,6 (13,3; 45,1) p = 0,49
	24 ч	19,9 (9,8; 39,0)	20,4 (12,04; 27,9) p = 0,84
	48 ч	14,4 (8,5; 24,8)	11,9 (8,2; 27,0) p = 0,92
СРБ, пг/мл	0	1,7 (0,5; 3,8)	1,9 (0,4; 3,5) p = 0,72
	30 мин	1,3 (0,5; 3,7)	2,09 (0,7; 3,9) p = 0,28
	6 ч	8,2 (6,1; 16,1)	9,7 (6,8; 21,8) p = 0,47
	12 ч	44,0 (27,9; 63,4)	44,8 (35,7; 70,9) p = 0,49
	24 ч	85,8 (44,8; 96,8)	90,1 (59,04; 126,2) p = 0,9
	48 ч	109,2 (68,5; 144,9)	127,4 (79,6; 161,1) p = 0,86

При анализе активности ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ в случаях анестезии с применением пропофола не обнаружено достоверных различий между группами ДИП<sub>проп</sub> и контроль<sub>проп</sub> на всех этапах исследования. На фоне использования севофлурана ДИП не приносило значимых изменений в содержании ИЛ-6 и СРБ. В то же время обнаружена достоверная разница в концентрации ИЛ-8 в точке 24 ч: 12,3 (10,6; 14,4) пг/мл в группе ДИП<sub>сев</sub> и 6,2 (4,8; 11,1) пг/мл в группе контроль<sub>сев</sub> (p = 0,02).

Особенностью клинического течения периоперационного периода у пациентов группы ДИП было отсутствие пароксизмов фибрилляции предсердий, причем различие с группой контроля оказалось достоверным (табл. 6). Отмечена тенденция к более частому применению вазоактивных препаратов после выполнения ДИП, а также к меньшим срокам проведения респираторной поддержки и пребывания в ОАРИТ, однако эти различия были статистически незначимы.

При анализе клинического течения послеоперационного периода в случае применения определенного вида анестезии мы не обнаружили достоверных различий между группами ДИП<sub>сев</sub> и контроль<sub>сев</sub>, а также между группа-

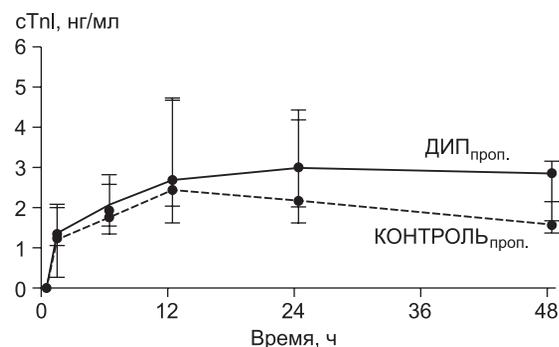


Рис. 4. Концентрация TnI на этапах исследования в случаях анестезии с использованием пропофола.

ми ДИП<sub>проп</sub> и контроль<sub>проп</sub>. Имелась тенденция к меньшим срокам проведения респираторной поддержки и пребывания в ОАРИТ в группах ДИП (ДИП<sub>сев</sub> и ДИП<sub>проп</sub>), однако ввиду малого числа наблюдений различия с контрольными группами не достоверны.

Все пациенты выписаны из стационара. Не отмечено случаев инфекционных и неврологических осложнений. В группе ДИП выполнена одна рестернотомия по поводу послеоперационного кровотечения. Максимальная продолжительность пребывания в ОАРИТ составила 44 ч.

Проведенное нами исследование, показавшее наличие кардиопротективного эффекта ДИП у пациентов, оперированных в условиях анестезии севофлураном, имело ряд особенностей, на которые необходимо обратить внимание.

В соответствии с выбранными критериями в исследование включались пациенты с изолированным стенозом АК без сопутствующей ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых повреждений коронарных артерий, что подтверждалось при коронарографии. Выбор подобной рафинированной группы кардиохирургических пациентов не был случайным. Мы полагаем, что при ИБС пациенты систематически подвергаются ло-

Таблица 6

**Основные показатели клинического течения периоперационного периода у пациентов группы ДИП и группы контроля, медиана (25-й; 75-й процентиль)**

Показатель	ДИП (n = 24)	Контроль (n = 24)	Точный критерий Фишера/Манна—Уитни U-тест
Самостоятельное восстановление ритма сердца при отключении ИК	7	7	—
Пароксизмы фибрилляции предсердий	0	5	p = 0,02
Использование инотропных препаратов	13	12	p = 0,5
Применение адреналина в дозе 0,05 мкг/кг/мин и более	8	5	p = 0,25
Использование вазоконстрикторов	9	5	p = 0,17
Продолжительность респираторной поддержки, ч	7 (7; 12)	8 (7; 11)	p = 0,62
Продолжительность пребывания в ОАРИТ, ч	17 (15; 19)	18 (17; 19)	p = 0,07

кальному ишемическому прекондиционированию, соответственно миокард в той или иной мере уже подготовлен к предстоящей во время операции ишемии. Вполне возможно, что в подобных условиях эффекты длительного стенокардитического прекондиционирования значительно превосходят и маскируют кардиопротекцию, индуцированную ДИП. Наше предположение подтверждается тем, что недавно проведенные рандомизированные исследования, не показавшие кардиопротективных влияний ДИП [3, 14, 17, 18, 25], выполнены именно во время АКШ, соответственно в них включались пациенты с длительным анамнезом ИБС.

В указанных выше исследованиях, не продемонстрировавших защиту миокарда при ДИП [3, 14, 17, 18, 25], использовались протоколы ишемии верхних конечностей. В нашей работе ДИП индуцировалось ишемией двух нижних конечностей, манжеты накладывали на бедра. Необходимо отметить, что мы впервые предложили одновременную ишемию двух нижних конечностей. При этом мы надеялись прекратить артериальное кровоснабжение в большем массиве тканей и добиться более активного высвобождения биологически активных веществ, играющих роль триггеров ДИП.

Наконец, в отличие от других выполненных исследований мы изучали кардиопротективные эффекты ДИП на фоне определенных методов анестезии. Наше предположение о влиянии анестетика на выраженность прекондиционирования получило подтверждение: защита миокарда обнаружена в наблюдениях, когда ДИП выполняли на фоне анестезии севофлураном (см. табл. 3, рис. 3) и отсутствовала при анестезии пропофолом (см. табл. 4, рис. 4). Возможно, подобные результаты связаны с недавно показанной способностью пропофола снижать кардиопротективные эффекты прекондиционирования [30]. Несмотря на то что точные механизмы ишемического и фармакологического прекондиционирования, а также их взаимодействия на сегодняшний день до конца не изучены, мы считаем, что эффекты ДИП должны оцениваться на фоне определенного вида анестезии.

Выполненное нами исследование не подтвердило противовоспалительного воздействия ДИП в клинических условиях. Более того, обнаружено даже увеличение концентрации ИЛ-8 в группе ДИП. Возможно, этот факт связан с особенностями предложенной нами методики ДИП (одновременное пережатие двух нижних конечностей), при которой ишемия большого массива тканей приводит к повышению образования цитокинов. Достоверное увеличение концентрации ИЛ-8 обнаружено только в тех случаях, когда ДИП проводили на фоне использования севофлурана, что еще раз подчеркивает необходимость исследования эффектов ишемического прекондиционирования в группах с определенным видом анестезии.

## ВЫВОДЫ

1. Кардиопротективный эффект ДИП и его влияние на системную воспалительную реакцию следует оценивать с учетом используемого метода анестезии.

2. ДИП на фоне анестезии севофлураном снижает повреждение миокарда у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана.

3. Настоящее исследование не подтвердило способности ДИП снижать выраженность системной воспалительной реакции после протезирования аортального клапана.

4. ДИП снижает риск развития пароксизмов фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде протезирования аортального клапана.

## REFERENCES. \* ЛИТЕРАТУРА

- Murry C., Jennings B., Reimer A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124—36.
- Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Pre- and post-conditioning as ways kardiotsitoproteksii: pathophysiological and clinical aspects. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2008; 9 (1): 4—10. (in Russian)
- Cardioprotection: basic and clinical aspects / Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M., Vlasov T.D., Nifontov E.M. St. Petersburg: NP-Print; 2013. (in Russian)
- O'Rourke B. Myocardial K (ATP) Channels in preconditioning. *Circ. Res.* 2000; 87: 845—55.
- Garlid K., Paucek P., Yarov-Yarovoy V., Murray H.N. et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. Possible mechanism of cardioprotection. *Circ. Res.* 1997; 81: 1072—82.
- Oldenburg O., Cohen M., Yellon D. et al. Mitochondrial K (ATP) channels: role in cardioprotection. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55: 429—37.
- Halestrap A., Clarke S., Javadov S. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion — a target for cardioprotection. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 372—85.
- Hausenloy D., Wynne A., Duchon M. et al. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning induced protection. *Circulation*. 2004; 109: 1714—7.
- Di Lisa F., Canton M., Menabo R. et al. Mitochondria and reperfusion injury. The role of permeability transition. *Basic Res. Cardiol.* 2003; 98: 235—41.
- Fabio D., Paolo B. Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: Fixing a hole. *Cardiovasc. Res.* 2006; 70: 191—9.
- Hausenloy D., Yellon D. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35: 339—41.
- Lemasters J., Qian T., Bradham C. et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1999; 31: 305—19.
- Codispoti M., Sundaramoorthi T., Reid A. et al. Optimal myocardial protection strategy for coronary artery bypass grafting without cardioplegia: prospective randomised trial. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5 (3): 217—21.
- Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993; 87: 893—9.
- Cheung M., Kharbanda R., Konstantinov I. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2277—82.
- Janine M., Paul Y., Mark W. et al. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *J. Roy. Soc. Med.* 2012; 105: 436—45.
- Marczaka J., Nowickia R., Kulbackab J. et al. Is remote ischaemic preconditioning of benefit to patients undergoing cardiac surgery? *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2012; 14: 634—9.
- Nur A., Haji M., Peter H. et al. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Surg. Res.* 2013.
- David H., Peter K., Jeffrey L. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery : A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 124: 652—735.
- Boeckx S., Straeten S., Embrecht B. et al. Remote ischemic preconditioning (RPC) does not confer additional cardioprotection to sevoflurane in on-pump coronary surgery with intermittent cross-clamping: 4AP1-3. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30: 55—5.
- Karuppasamy P., Chaubey S., Dew T. et al. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation? *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106: 511—9.

22. Lomivorotov V., Shmyrev V., Nepomnyaschih V. et al. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2012; 15: 18—22.
23. Lucchinetti E., Bestmann L., Feng J. et al. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2012; 116: 296—310.
24. Rahman I., Mascaro J., Steeds R. et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery from promise to disappointment? *Circulation.* 2010; 122: 553—9.
25. Kharbada R.K., Peters M., Walton B. et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation.* 2001; 103: 1624—30.
26. Konstantinov I., Arab S., Kharbada R. et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol. Genom.* 2004; 19: 143—50.
27. Dawn B., Xuan Y.T., Guo Y. et al. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2. *Cardiovasc. Res.* 2004; 64: 61—71.
28. Williams J., Young P., Pilcher J. et al. Remote ischaemic preconditioning does not alter perioperative cytokine production in high-risk cardiac surgery. *Heart Asia.* 2012; 4: 97—101.
29. Kottenberg E., Thielmann M. et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol — a clinical trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56: 30—8.
30. O'Rourke B. Myocardial K (ATP) Channels in preconditioning. *Circ. Res.* 2000; 87: 845—55.

\* \* \*

- \*2. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты. *Сердечная недостаточность.* 2008; 9 (1): 4—10.
- \*3. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты / Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М., Власов Т.Д., Нифонтов Е.М. СПб.: НП-Принт; 2013.

Поступила 20.02.14  
Received 20.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014  
УДК 616.381-089.163-07:616.381-008.718

**Райбужис Е.Н., Фот Е.В., Гайдуков К.М., Киров М.Ю.**

## **МОНИТОРИНГ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ И АБДОМИНАЛЬНОГО ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ СРОЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

*ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ, Архангельск; ГБУЗ Архангельской области Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич, Архангельск*

*Цель работы. Изучить динамику внутрибрюшного давления (ВБД) и перфузионного абдоминального давления (ПАД) на разных этапах периоперационного периода при срочных абдоминальных вмешательствах и взаимосвязь ВБД и ПАД с показателями газообмена и перфузии тканей. Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование были включены 24 больных, прооперированных в срочном порядке с абдоминальной патологией. Оценивали ВБД, ПАД, среднее артериальное давление (САД), газовый состав артериальной и венозной крови, лактат артериальной крови на разных этапах периоперационного периода (начало операции, конец операции, через 6, 12, 24, 48, 72 ч после операции). Измерение ВБД проводили через желудочный зонд с использованием монитора CiMON (Pulsion Medical Systems, Германия). Кроме того, исследовали взаимосвязь ВБД и ПАД с показателями газообмена. Результаты. У 75% пациентов на разных этапах наблюдалось повышение ВБД более чем на 12 мм рт. ст. Отмечали тенденцию к увеличению ВБД после операции и преходящее повышение лактата через 6 ч, ПАД оставалось в пределах нормы. Выявлены положительные корреляции ПАД с  $P_aO_2/FiO_2$  и  $ScvO_2$  через 72 ч после операции. Выводы. При срочных абдоминальных вмешательствах у 75% больных отмечены эпизоды внутрибрюшной гипертензии, при этом на фоне терапии удавалось поддерживать адекватное ПАД. Абдоминальная перфузия взаимосвязана с артериальной оксигенацией и центральной венозной сатурацией.*

*Ключевые слова: внутрибрюшное давление; внутрибрюшная гипертензия; абдоминальный компартмент-синдром; перфузионное абдоминальное давление.*

### **MONITORING OF INTRA-ABDOMINAL PRESSURE AND ABDOMINAL PERFUSION PRESSURE IN URGENT ABDOMINAL SURGERY**

*Rajbuzhis E.N.<sup>1,2</sup>, Fot E.V.<sup>1,2</sup>, Gaidukov K.M.<sup>2</sup>, Kirov M.Yu.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Northern State Medical University, 163000, Arkhangelsk, Russian Federation; <sup>2</sup>Volosevich First City Clinical Hospital, 163001, Arkhangelsk, Russian Federation*

*Goals of the study: To evaluate the changes in intra-abdominal pressure (IAP) and abdominal perfusion pressure (APP) during perioperative period in urgent abdominal surgery and to assess the relationship of these parameters with gas exchange and tissue perfusion. Materials and methods: Twenty-four patients undergoing emergency abdominal surgery were enrolled into a prospective observational study. We recorded IAP, APP, mean arterial pressure, arterial and venous blood gases after induction of anesthesia, at the end of surgery, and 6, 12, 48 and 72 h postoperatively. IAP was measured by nasogastric tube using CiMON monitor (Pulsion Medical Systems, Germany). In addition, we studied the*