

ФЕНОМЕН ДИСТАНТНОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ. НОВЫЙ ПОДХОД К ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

В.В. Ломиворотов

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

cpssc@meshalkinclinic.ru

Ключевые слова: дистантное ишемическое preconditionирование, искусственное кровообращение, защита миокарда.

Кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) представляют собой крайнюю степень хирургической агрессии, сопровождающуюся значительной интенсификацией метаболизма, выраженными сдвигами гемодинамики, изменением функции основных органов и систем. Причиной этих реакций служит не только болевая импульсация, но и различные физико-химические факторы, такие как контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата искусственного кровообращения, воздействие гипотермии, кровопотеря, кардиоплегическая остановка кровообращения и т. д., которые нарушают адаптацию организма к хирургическому вмешательству [1, 2]. Недостаточная защита больного от операционного стресса приводит в действие сложную систему адаптационных механизмов, что находит отражение в нарушениях как системного, так и органного характера и имеет значение в формировании осложнений хирургического лечения больных [3, 30].

Несмотря на наличие в арсенале кардиоанестезиологов различных технологических методик [29, 33] и фармакологических препаратов [17], оказывающих защитное действие на внутренние органы, частота осложнений у больных, оперированных в условиях ИК, остается достаточно высокой [31, 35]. Одним из перспективных направлений в защите организма при операциях в условиях ИК является активация эндогенных механизмов стресс-протекции.

В 1986 году Murry и соавторы [22] обнаружили, что четыре пятиминутных периода пережатия огибающей коронарной артерии перед сорокаминутной ее окклюзией приводили к уменьшению размера инфаркта миокарда на 75% в эксперименте. Этот феномен был назван «ишемическим preconditionированием» и с тех пор активно изучается более 20 лет. Preconditionирующие стимулы в виде коротких периодов ишемии и реперфузии запускают каскад внутриклеточных реакций, направленных на уменьшение ишемически-реперфузионных повреждений. Эти реакции включают выброс или активацию ряда медиаторов, таких как аденозин, брадикинин, опиоиды, норадреналин, свободные радикалы и протеинкиназы [23, 24]; это

приводит к активации сарколеммальных и митохондриальных К-АТФаз, что способствует защите миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений [18]. Защита миокарда при классическом (раннем preconditionировании) сохраняется в течение 2–3 ч. Второе окно для защиты (позднее preconditionирование) появляется через 12–24 ч и длится до 72 ч [16]. В противоположность раннему preconditionированию, позднее preconditionирование зависит от экспрессии определенных генов и синтеза белков.

Феномен ишемического preconditionирования также был описан для других органов, таких как головной мозг [9], почки [6] и печень [15].

Однако, несмотря на указанные защитные эффекты, рутинное использование ишемического протокола для preconditionирования у пациентов с ИБС, оперированных в условиях ИК, может быть опасно в связи со снижением адаптационных резервов миокарда. Более того, исследования указывают на различные генетические эффекты ишемического и анестетического preconditionирования [34].

Другим подходом, позволяющим реализовать защитные эффекты ишемического preconditionирования, является использование методики дистантного ишемического preconditionирования (ДИП). Впервые концепция ДИП была описана Przyklenk и его коллегами в 1993 году [28]. Четыре последовательных пятиминутных пережатия огибающей артерии в эксперименте способствовали достоверному снижению размера инфаркта миокарда в области кровоснабжения передней нисходящей артерии при ее пережатии. Эта концепция получила свое дальнейшее развитие, когда было показано, что ишемия ряда внутренних органов: почек, кишечника – способствует защите миокарда от ишемии [10, 21].

В 1997 году Birnbaum с соавторами [5] опубликовали исследование о кардиопротективном действии транзиторной ишемии конечности. В данном экспериментальном исследовании животные (кролики) были разделены на две группы. С целью индукции ДИП в обследуемой группе проводилась 55–65% редукция кровотока по бедренной артерии с одновременной стимуляцией m. gastro-

спемius. Последующее тридцатиминутное пережатие коронарной артерии с реперфузией в течение 4 ч приводило к значительному ($p < 0,0006$) снижению зоны инфаркта миокарда.

Механизмы дистантного ишемического preconditionирования

Механизмы, посредством которых реализуются протективные свойства ДИП, в настоящее время до конца не ясны, хотя в экспериментальных работах было показано возможное вовлечение в этот процесс ряда гуморальных медиаторов [26, 27, 32] и нейрональных путей [10, 19]. К гуморальным медиаторам, потенциально ответственным за эффекты ДИП, относятся опиоиды, брадикинин [26], а также аденозин [27]. Однако до сих пор остается неясным вопрос, происходит ли выброс этих субстанций из органа, подвергаемого ДИП, либо из самого миокарда при активации нейрональных путей.

В пользу гуморальных механизмов реализации кардиопротективных эффектов ДИП свидетельствует исследование, результаты которого были опубликованы в 2005 году [14]. Использование протокола ДИП у свиней-реципиентов вызывало кардиопротективное действие в отношении пересаженного донорского сердца. Это исследование указывает на важную роль циркулирующих веществ в данном феномене, эффект которых сохраняется после окончания воздействия preconditionирующего стимула. Кроме того, в данной работе было высказано мнение об отсутствии нейрогенных механизмов в реализации ДИП, поскольку донорское сердце полностью денервировано. С другой стороны, исследование на здоровых добровольцах показало, что использование ганглиоблокаторов снижает защитные эффекты ДИП в отношении дисфункции эндотелия при ишемическо-реперфузионном повреждении [19].

Важно отметить, что ДИП изменяет экспрессию определенных генов и тормозит провоспалительный ответ на ишемическо-реперфузионное повреждение, что также может обладать протективным эффектом [13]. Использование глйбенкламида (специфический блокатор АТФ зависимых K^+ -каналов) блокирует протективные свойства ДИП, что указывает на роль активации K^+ -каналов в защитных механизмах [20].

Дистантное ишемическое preconditionирование в сердечно-сосудистой хирургии

Данные, касающиеся применения ДИП в кардиохирургии, единичны. Результаты первого применения этого феномена в кардиохирургической практике были опубликованы в 2006 году Cheung с коллегами, которые использовали ДИП у детей при операциях в условиях ИК [8]. 37 пациентов были разделены на две группы. В обследуемой группе ($n=17$) выполняли четыре пятиминутных пе-

режатия нижней конечности с помощью раздувания (на 15 мм рт. ст. выше артериального давления) манжетки для измерения непрямого артериального давления. Период после окончания протокола до начала ИК составлял 5–10 мин. В послеоперационном периоде анализировались уровень тропонина I, противо- и провоспалительных медиаторов, а также функция легких и потребность в инотропной поддержке. Уровень тропонина I, а также дозировка инотропных препаратов в контрольной группе достоверно превышали аналогичные значения этих показателей в обследуемой группе ($p=0,04$). Кроме того, сопротивление дыхательных путей в группе с ДИП было меньше по сравнению с контролем. В данном исследовании не было найдено различий в уровне про- и противовоспалительных цитокинов между группами. Хотя очевидно, что модификация воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах имеет несомненные преимущества [7, 36]. Предыдущее исследование этой же группы авторов продемонстрировало влияние ДИП на модуляцию ряда генов нейтрофилов человека, ответственных за синтез цитокинов, хемотаксис нейтрофилов, а также на их адгезию, миграцию и апоптоз [13].

Кардиопротективное действие ДИП у пациентов с ИБС, оперированных в условиях ИК, было описано Hausenloy и его сотрудниками [12]. Пациенты были разделены на контрольную группу ($n=30$) и группу с применением ДИП ($n=27$): три пятиминутных пережатия правой руки манжетой для неинвазивного измерения АД до 200 мм рт. ст. с последующей реперфузией в течение 5 мин. Концентрация тропонина Т в группе с ДИП была достоверно ниже аналогичных значений в контрольной группе через 6, 12, 24 и 48 ч после операции. Одним из ограничений данного исследования было отсутствие единого протокола кардиоплегической защиты миокарда у обследованных больных.

В сосудистой хирургии применение протокола ДИП было исследовано у 82 пациентов с аневризмами брюшной аорты [4]. ДИП достигалось пережатием правой общей подвздошной артерии (ПА) на 10 мин с последующей реперфузией и наложением зажима на левую ПА на то же время. Таким образом, общее время ишемии конечностей составляло 20 мин. Как показали результаты проведенного исследования, в контрольной группе в послеоперационном периоде регистрировалось достоверное увеличение уровня тропонина I по сравнению с группой пациентов, у которых использовался протокол ДИП ($p=0,002$). Кроме того, в контрольной группе частота развития периоперационного инфаркта миокарда была достоверно выше ($p=0,002$). Уменьшение времени пребывания в палате интенсивной терапии пациентов с использованием ДИП указывало на отчетливые клинические преимущества этого метода защиты организма.

Проведенные к настоящему времени немногочисленные клинические исследования позволяют открыть новые перспективы в применении ДИП. Дело в том, что эффекты ДИП могут распространяться на все внутренние органы, оказывая системный эффект. В частности, отчетливый положительный эффект данного феномена был продемонстрирован в экспериментальных работах в отношении почек [25], спинного мозга [11] и легких [37]. Единственной клинической работой, оценившей положительную эффективность ДИП в отношении функции легких при операциях в условиях ИК у детей, была работа Sneung с соавторами [8], где, однако, не анализировалась частота осложнений в послеоперационном периоде.

Таким образом, на сегодняшний день остается практически нерешенным вопрос о клинической эффективности данного феномена в кардиохирургии. Кроме того, требует отдельного изучения проблема выбора оптимальной методики ДИП и времени ее индукции с целью получения максимального защитного эффекта. Хотя очевидно, что активация эндогенных, т. е. наиболее филогенетически древних механизмов стресс-протекции, — наиболее перспективное направление защиты организма от факторов операционной агрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Литасова Е.Е., Малыгина А.Н., Евнина И.И. и др. // *Анестезиология и реаниматология*. 1994. № 2. С. 50–53.
- Петухов Е.Б., Головина Л.А., Лапшина И.Ю. // *Вестник интенсивной терапии*. 1994. № 2. С. 24–29.
- Рябов Г.А. *Гипоксия критических состояний*. М.: Медицина, 1988. С. 32–40.
- Ali Z.A., Callaghan C.J., Lim E. et al. // *Circulation*. 2007. V. 116 (Suppl.). P. 98–105.
- Birnbaum Y., Hale S.L., Kloner R.A. // *Circulation*. 1997. V. 96. P. 1641–1646.
- Bonventre J.V. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2002. V. 11. P. 43–48.
- Cain B.S., Meldrum D.R., Dinarello C.A. et al. // *Crit. Care Med*. 1999. V. 27. P. 1309–1318.
- Cheung M.M., Kharbanda R.K. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006. V. 47. P. 2277–2282.
- Dirnagl U., Simon R.P., Hallenbeck J.M. // *Trends Neurosci*. 2003. V. 26. P. 248–254.
- Gho B.C., Schoemaker R.G., van den Doel M.A. et al. // *Circulation*. 1996. V. 94. P. 2193–2200.
- Gurcun U., Discigil B., Boga M. et al. // *J. Surg. Res*. 2006. V. 135. P. 385–393.
- Hausenloy D.J., Mwamure P.K., Venugopal V. et al. // *Lancet*. 2007. V. 370. P. 575–579.
- Konstantinov I.E., Arab S., Kharbanda R.K. et al. // *Physiol Genomics*. 2004. V. 19. P. 143–150.
- Konstantinov I.E., Li J., Cheung M.M. // *Transplantation*. 2005. V. 79. P. 1691–1695.
- Koti R.S., Seifalian A.M., Davidson B.R. // *Dig. Surg*. 2003. V. 20. P. 383–396.
- Kuzuya T., Hoshida S., Yamashita N. et al. // *Circ. Res*. 1993. V. 97. P. 50–56.
- Landis C. // *J. Extra Corpor. Technol*. 2007. V. 39 (4). P. 291–295.
- Liang B.T., Gross G.J. // *Circ Res*. 1999. V. 84. P. 1396–4000.
- Loukogeorgakis S.P., Panagiotidou A.T., Broadhead M.W. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. V. 46. P. 450–456.
- Loukogeorgakis S.P., Williams R., Panagiotidou A.T. et al. // *Circulation*. 2007. V. 116. P. 1386–1395.
- McClanahan T.B., Nao B.S., Wolke L.J. et al. // *FASEB J*. 1993. V. 7. P. A118.
- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. // *Circulation*. 1986. V. 74. P. 1124–1136.
- Nakano A., Cohen M.V., Downey J.M. // *Pharmacol. Ther*. 2000. V. 86. P. 263–275.
- Okubo S., Xi L., Bernardo N.L. et al. // *Mol. Cell. Biochem*. 1999. V. 196. P. 3–12.
- Park K.M., Chen A., Bonventre J.V. // *J. Biol Chem*. 2001. V. 276. P. 1870–1876.
- Patel H.H., Moore J., Hsu A.K. et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2002. V. 34. P. 243–247.
- Pell T.J., Baxter G.F., Yellon D.M. et al. // *Am. J. Physiol*. 1998. V. 275 (5 Pt 2). P. 1542–1547.
- Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. // *Circulation*. 1993. V. 87. P. 893–899.
- Raja S.G., Berg G.A. // *J. Card Surg*. 2007. V. 22 (5). P. 445–455.
- Ringsted C., Pedersen T., Eliassen K., Henriksen E. // *Anesthesiology*. 1988. № 69. P. A715.
- Roques F., Nashef S.A., Michel P. et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 1999. V. 15. P. 816–822.
- Schoemaker R.G., van Heijningen C.L. // *Am. J. Physiol*. 2000. V. 278. P. 1571–1576.
- Schulze C.J., Han L., Ghorpade N. et al. // *J. Card. Surg*. 2009. V. 24 (4). P. 363–368.
- Sergeev P., da Silva R., Lucchinetti E. // *Anesthesiology*. 2004. V. 100. P. 474–488.
- Stoica S., Balaji H., Helmy A. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2006. V. 132. P. 1226–1228.
- Worrall N.K., Chang K., LeJeune W.S. et al. // *Am. J. Physiol*. 1997. V. 273. P. 2565–2574.
- Xia Z., Herijgers P., Nishida T. et al. // *Can. J. Anaesth*. 2003. V. 50. P. 481–488.

THE PHENOMENON OF DISTANT PRECONDITIONING. NEW APPROACH TO THE PROTECTION OF THE ORGANISM DURING CARDIAC SURGERY

V.V. Lomivorotov

Operative interventions during cardiopulmonary bypass accompanied by the organism's response to several pathological factors. Inadequate protection of the patients during cardiac operations leads to the development of the various dangerous complications. One of the promising approaches to the protection of the organism deals with the expression of endogenous mechanisms of stress protection, such as distant ischemic preconditioning (DIP). This article is viewing the mechanisms of its induction and the clinical use of DIP in patients during cardiac and vascular surgical procedures.

Key words: distant ischemic preconditioning, cardiopulmonary bypass, cardiac protection.