

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

РАДОВСКИЙ  
АЛЕКСЕЙ МАКСИМОВИЧ

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО  
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ КАК МЕТОДА КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ  
АОРТО-КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., доцент Баутин Андрей Евгеньевич

Санкт-Петербург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. Ишемическое кондиционирование при операциях на сердце (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	15
1.1. Интраоперационное повреждение миокарда как предпосылка к разработке и клиническому применению методов адъювантной кардиопротекции.....	15
1.2. Историческая справка .....	17
1.3. Механизмы защиты миокарда при применении удаленного ишемического прекондиционирования .....	19
1.4. Практические подходы к реализации феномена удаленного ишемического прекондиционирования .....	25
1.5. Оценка результатов применения методики удаленного ишемического прекондиционирования .....	26
1.6. Обстоятельства, влияющие на защиту миокарда при применении удаленного ишемического прекондиционирования .....	27
1.7. Оценка результатов применения удаленного ишемического прекондиционирования с позиций доказательной медицины .....	30
ГЛАВА 2. Характеристика клинического материала и методологии исследования (МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ) .....	34
2.1. Вводный обзор выполненного исследования .....	34
2.1.1. Стадии исследования .....	34
2.1.2. Критерии отбора пациентов.....	35
2.1.3. Определение мощности выборки с формированием групп .....	37
2.1.3.1. Определение мощности выборки .....	37
2.1.3.2. Включение пациентов в исследование.....	38
2.1.3.3. Рандомизация.....	39
2.2. Общая характеристика включенных в исследование пациентов и показателей интраоперационного течения аорто-коронарного шунтирования .	42
2.3. Методика применения удаленного ишемического прекондиционирования	43

2.4. Периоперационное сопровождение при аорто-коронарном шунтировании	44
2.4.1. Анестезия .....	44
2.4.2. Искусственное кровообращение .....	48
2.4.3. Основной этап операции .....	49
2.4.4. Сопровождение пациентов в послеоперационном периоде.....	49
2.5. Методология изучения результатов применения удаленного ишемического прекондиционирования .....	51
2.5.1. Методы оценки защиты миокарда при применении удаленного ишемического прекондиционирования .....	51
2.5.2. Анализ клинических показателей периоперационного периода аорто- коронарного шунтирования.....	52
2.6. Измерение объемов конечностей ....	52
2.7. Статистический анализ .....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	55
3.1. Оценка влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ишемии- реперфузии, на эффективность защиты миокарда при применении удаленного ишемического прекондиционирования .....	55
3.1.1. Данные об исходном состоянии пациентов и основные показатели, характеризующие течение интраоперационного периода в исследуемых группах.....	55
3.1.2. Влияние удаленного ишемического прекондиционирования на биохимические показатели повреждения миокарда .....	56
3.1.3. Изменения гемодинамики при применении удаленного ишемического прекондиционирования .....	59
3.1.3.1. Гемодинамика большого круга кровообращения .....	59
3.1.3.2. Гемодинамика малого круга кровообращения .....	63
3.1.4. Клинические показатели периоперационного периода аорто- коронарного шунтирования при применении удаленного ишемического прекондиционирования .....	65

3.1.5. Изучение объемов конечностей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при индукции удаленного ишемического прекондиционирования	67
3.2. Влияние пропофола на защиту сердца при применении удаленного ишемического прекондиционирования с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей.....	68
3.2.1. Данные об исходном состоянии пациентов и основные показатели, характеризующие течение интраоперационного периода в исследуемых группах.....	68
3.2.2. Влияние удаленного ишемического прекондиционирования на фоне анестезии пропофолом на биохимические показатели повреждения миокарда	70
3.2.3. Изменения гемодинамики при применении удаленного ишемического прекондиционирования на фоне анестезии пропофолом .....	72
3.2.3.1. Гемодинамика большого круга кровообращения .....	72
3.2.3.2. Гемодинамика малого круга кровообращения .....	76
3.2.4. Влияние удаленного ишемического прекондиционирования на фоне анестезии пропофолом на клиническое течение периоперационного периода аорто-коронарного шунтирования .....	78
3.3. Обсуждение полученных результатов .....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	84
ВЫВОДЫ .....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	97
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	118
СПИСОК ТАБЛИЦ .....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смерти во всем мире (World Health Organization Mortality Database). Развитие медикаментозного и эндоваскулярного лечения ИБС несомненно повысило качество жизни и выживаемость пациентов данной нозологической группы (Figueiredo Neto J.A. et al., 2015; Bishawi M. et al., 2018), однако хирургическая реваскуляризация миокарда, а именно операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ), до сих пор остается востребованным вмешательством у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Актуальность АКШ подтверждается количественными данными: в США ежегодно выполняется до 300000 подобных вмешательств (Benjamin E.J. et al., 2019). Согласно отечественным данным в 2018 году в России выполнено 39216 операций АКШ (Бокерия Л.А. и соавт., 2018). Большинство подобных вмешательств выполняется с использованием искусственного кровообращения (ИК) (Шумков К.В., 2018), что подразумевает пережатие аорты во время основного этапа, и как следствие, ишемическое повреждение миокарда. Дополнительными факторами поражения являются запускаемая ИК системная воспалительная реакция, электролитные нарушения, термическое и физиологическое несовершенство кардиоплегии (Baehner T. et al., 2012). Как известно, инфаркт миокарда (ИМ), ассоциированный с АКШ, сопровождается 10-кратным увеличением уровня сердечного тропонина при условии, что исходно уровень тропонина находился в пределах нормальных значений. Кроме того, должен быть выявлен хотя бы один из нижеперечисленных признаков: появление патологического зубца Q, появление новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии, а также ангиографические данные, указывающие на развитие осложнений, нарушающих кровоток. Согласно четвертому универсальному определению ИМ, такой ИМ относится к инфаркту 5

типа (K.Thygesen et al., 2018) и его частота, по данным литературы, может достигать 10% (K.Thygesen et al., 2007). Однако также существует термин «периоперационное повреждение миокарда», который характеризуется лишь повышением уровня маркеров повреждения миокарда. Подобный сценарий развивается гораздо чаще, достигая вероятности 30% (Yau J.M. et al., 2008). Согласно исследованию, включившему 18908 пациентов, повышение уровня тропонинов и креатинфосфокиназы в первые 24 часа после АКШ сопровождалось увеличением среднего и долгосрочного риска смерти (Domanski M.J. et al., 2011). Таким образом, периоперационная защита миокарда остается одной из основных проблем современной кардиохирургии.

Актуальность периоперационной защиты миокарда стала поводом для создания нового направления – «адыювантная кардиопротекция». Целью данного направления является поиск и исследование фармакологических агентов и немедикаментозных методик, направленных на уменьшение уровня оксидативного стресса и перегрузки ионами кальция, а также на снижение кислородной потребности, что должно нивелировать последствия от ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Удаленное, или, как его ещё называют, дистантное ишемическое preconditionирование (ДИП), является одним из предметов изучения данного направления. Несмотря на то, что эффективность ДИП как метода кардиопротекции уже доказана в значимом числе исследований, остается достаточное количество нерешенных вопросов относительно реализации органопротективных свойств данного феномена.

Вследствие того, что значимость открытой реваскуляризации миокарда как эффективного и распространенного метода лечения ИБС остается высокой, применение методик снижения интраоперационного повреждения миокарда, в частности ДИП, несомненно, является актуальной проблемой, требующей внимания кардиоанестезиологов.

## Степень разработанности темы исследования

По данным медико-биологической библиографической базы PubMed в период с 2006 г. по 2021 г. выполнено 47 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных применению ДИП в кардиохирургии, в которые было включено почти 9000 пациентов. Также нам известно о 18 выполненных мета-анализах использования ДИП в области кардиохирургии. Тем не менее, вопрос об эффективности ДИП до сих пор остается открытым, так как результаты исследований и мета-анализов носят противоречивый характер.

По мере изучения данного феномена были выявлены факторы, влияющие на эффективность ДИП. Так, существует множество доказательств того, что процессы кондиционирования угасают по мере увеличения возраста. Причем процессы старения угнетают как триггерную, так и внутриклеточную фазу ДИП (Huhn R. et al., 2012; Randhawa P.K. et al., 2018).

Сахарный диабет (СД) является ещё одним фактором, негативно влияющим на органопротективные эффекты ишемического preconditionирования. Согласно исследованиям, наличие длительно существующего СД у животных было ассоциировано со снижением активности медиаторов preconditionирования и фосфорилирования гликогенсинтетазы киназы  $3\beta$  (ГСК $3\beta$ ), а также повышением количества открытых неспецифических митохондриальных пор (НМП) (Miki T. et al., 2009; Whittington H.J. et al., 2012). Стоит отметить, что терапия пациентов, имеющих диагноз СД, также имеет негативное влияние на кардиопротективные эффекты феномена preconditionирования. В частности, производные сульфонилмочевины блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы ( $K_{ATP}$ ) – непосредственные участники реализации феномена preconditionирования. Таким образом, у пациентов, принимающих подобные препараты, эффекты preconditionирования развиваться не будут, что и было доказано в работе, выполненной под руководством E. Kottenberg (Kottenberg E. et al., 2014).

На эффективность влияет и выбор анестетика. Результаты нескольких исследований позволяют сделать вывод о том, что пропофол угнетает кардиопротективные эффекты ДИП (Kottenberg E. et al., 2012; Баутин А.Е. и соавт., 2014; Behmenburg F. et al., 2018).

Несмотря на имеющуюся информацию о наличии факторов, угнетающих органопротективные эффекты ДИП, дизайн большинства исследований не подразумевал исключения этих факторов, что, по всей видимости, повлияло на результаты данных работ. Кроме того, до сих пор не разработан оптимальный протокол выполнения методики ДИП, в частности, одним из принципиальных вопросов остается влияние объема ткани, подвергаемой ишемии-реперфузии (ИР) во время индукции удаленного ишемического preconditionирования, на эффективность кардиопротекции. В недавнем эксперименте было показано, что увеличение массива тканей повышает эффективность preconditionирования (Lieder H.R. et al., 2019). Следует отметить, что в клинических исследованиях данный вопрос не изучался. Кроме того, нам не удалось обнаружить в доступных источниках литературы упоминаний о применении протокола ДИП, предполагающего ИР большего объема тканей (двух нижних конечностей), при АКШ.

Обзор литературы, посвященной данной методике, позволяет сделать вывод о необходимости дальнейших исследований в этой области. Изучение механизмов реализации органопротективных эффектов ДИП может поспособствовать поиску новых точек приложения для дальнейшей разработки фармакологических кардиопротективных методов. Также необходимы разработка оптимального протокола ДИП и определение точных показаний к применению данной методики. Особое внимание при планировании исследований, посвященных ДИП, стоит уделять дизайну. Требуется исключать факторы, угнетающие эффекты ДИП, избегать гетерогенности групп. Такой подход поможет определить место предложенной методики кардиопротекции в клинической практике.



## **Цель исследования**

Повысить эффективность интраоперационной кардиопротекции при аорто-коронарном шунтировании, выполненном в условиях искусственного кровообращения, за счет применения модифицированной методики дистантного ишемического preconditionирования.

## **Гипотезы исследования**

1. Увеличение объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии во время выполнения протокола дистантного ишемического preconditionирования, повышает кардиопротективную эффективность дистантного ишемического preconditionирования.

2. Тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве основного анестетика пропофола снижает кардиопротективную эффективность дистантного ишемического preconditionирования даже в случае применения эпизодов ишемии-реперфузии двух нижних конечностей.

## **Задачи исследования**

1. Изучить динамику концентрации тропонина I в периоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования при двукратном увеличении объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при применении дистантного ишемического preconditionирования, на фоне ингаляционной анестезии с использованием севофлурана.

2. Изучить влияние двукратного увеличения объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при применении дистантного ишемического preconditionирования, на показатели центральной гемодинамики и клиническое течение в периоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования.

3. Изучить динамику концентрации тропонина I в периоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования при применении дистантного

ишемического прекондиционирования с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне внутривенной анестезии с использованием пропофола.

4. Изучить показатели центральной гемодинамики и клинического течения периоперационного периода аорто-коронарного шунтирования при применении дистантного ишемического прекондиционирования с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом.

5. На основе выполненных исследований предложить модифицированную методику дистантного ишемического прекондиционирования с повышенным кардиопротективным воздействием для операций аорто-коронарного шунтирования.

### **Научная новизна исследования**

В исследовании впервые показано, что двукратное увеличение объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР при выполнении протокола ДИП, перед АКШ с использованием анестезии севофлураном сопровождается снижением концентрации тропонина I в послеоперационном периоде.

Впервые показано, что двукратное увеличение объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР при выполнении ДИП, перед АКШ с использованием анестезии севофлураном сопровождается снижением частоты возникновения нарушений ритма сердца, требующих электроимпульсной терапии или медикаментозного лечения.

Впервые показано, что при использовании пропофола в качестве основного анестетика применение ДИП с двукратным увеличением объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР, перед АКШ не приводит к снижению концентрации тропонина I, а также не влияет на показатели центральной гемодинамики и клиническое течение периоперационного периода коронарного шунтирования.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Несмотря на то, что феномен ДИП является предметом изучения уже более 30 лет, до сих пор остается множество вопросов относительно эффективности методики. Теоретическая значимость работы обусловлена разработкой дизайна исследования, учитывающего все известные на данный момент обстоятельства, при которых органопротективный эффект методики был бы наиболее выраженным. По нашему мнению, разработка подобного дизайна позволила получить объективные результаты в отношении эффективности изучаемого феномена. Мы показали, что ДИП обладает кардиопротективными эффектами при АКШ в условиях ИК. Однако для реализации данных эффектов необходимо отказаться от использования пропофола - фактора, угнетающего механизмы ДИП. Также нами доказано влияние объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективную эффективность ДИП: чем больший объем ткани задействован, тем более выражены кардиопротективные эффекты ДИП.

В свою очередь, практическая значимость выполненного исследования заключается в том, что на основе полученных результатов мы смогли разработать оптимальный протокол методики ДИП. Применение ДИП при АКШ с использованием ИК в соответствии с разработанным нами протоколом позволяет снизить интраоперационное повреждение миокарда, что было подтверждено на лабораторном и клиническом уровнях.

## **Методология и методы исследования**

Работа выполнена на основе одноцентрового, проспективного, рандомизированного, контролируемого исследования, посвященного применению методики ДИП при АКШ с использованием ИК. Исследование выполнено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ в период с июня 2017 по декабрь 2018 гг.

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, подписавших добровольное информированное согласие, которым планировалось изолированное АКШ в условиях ИК. Дизайн исследования предполагал учет всех известных на данный момент факторов, способных угнетать процессы ишемического прекондиционирования, а также затруднять оценку кардиопротективных эффектов ДИП. В соответствии с дизайном исследования планировалось выполнить рандомизацию с формированием пяти групп сравнения:

1. Контрольная №1: без применения ДИП (основной анестетик севофлуран).
2. ДИП с ИР одной нижней конечности (основной анестетик севофлуран).
3. ДИП с ИР двух нижних конечностей (основной анестетик севофлуран).
4. Контрольная №2: без применения ДИП (основной анестетик пропофол).
5. ДИП с ИР двух нижних конечностей (основной анестетик пропофол).

Эффективность защиты миокарда оценивали на основании лабораторных данных (уровень тропонина I в плазме крови в течение 48 часов после отлучения от ИК), гемодинамических показателей, а также клинических показателей периоперационного периода АКШ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Дистантное ишемическое прекондиционирование обладает кардиопротективными эффектами при аорто-коронарном шунтировании, выполненном в условиях искусственного кровообращения.
2. Использование большего объёма тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при применении дистантного ишемического прекондиционирования, сопровождается более выраженным кардиопротективным действием.
3. При аорто-коронарном шунтировании, выполненном в условиях искусственного кровообращения, кардиопротективные эффекты дистантного ишемического прекондиционирования более выражены на фоне анестезии с

использованием севофлурана и менее выражены на фоне анестезии с использованием пропофола.

4. Для повышения кардиопротективной эффективности дистантного ишемического preconditionирования при аорто-коронарном шунтировании необходимо увеличить объем тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии, и использовать анестезию на основе севофлурана.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достаточное количество наблюдений и высокий методологический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

По теме диссертационного исследования опубликовано 4 работы, из которых две - научные статьи, изданные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Результаты работы доложены и обсуждены на конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (г. Санкт-Петербург, 2018 г.); на конференции «Алмазовские чтения 2018» (г. Санкт-Петербург, 2018 г.); на XV всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (г. Геленджик, 2018 г.); на «XVII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России» (г. Санкт-Петербург, 2018 г.); на «XIX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России» (г. Москва, 2021 г.); на «IV съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.).

Модифицированный протокол ДИП применяется в клинической практике отделений анестезиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ. Полученные теоретические и практические результаты используются в учебном процессе

кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в составлении дизайна исследования, отборе и обследовании больных, подготовке к оперативному вмешательству, выполнении протокола методики ДИП и последующего анестезиологического и перфузиологического пособия. Осуществлял наблюдение и лечение в раннем послеоперационном периоде. Автор самостоятельно выполнил статистический анализ данных и интерпретацию полученных результатов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 120 страницах и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и таблиц. Работа содержит 13 рисунков и 17 таблиц. Библиографический указатель включает 181 источник, из них 9 отечественных и 172 иностранных авторов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствует шифру научной специальности: 3.1.12 – анестезиология и реаниматология. Анестезиология и реаниматология – область науки, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.

## ГЛАВА 1

### **Ишемическое кондиционирование при операциях на сердце (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **1.1. Интраоперационное повреждение миокарда как предпосылка к разработке и клиническому применению методов адъювантной кардиопротекции**

По данным, предоставленным ВОЗ в 2019 году, ИБС по-прежнему остаётся основной причиной смертности во всем мире (World Health Organization Mortality Database). Для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла тактикой выбора является операция коронарного шунтирования, которая в большинстве случаев осуществляется в условиях ИК (Шумков К.В., 2018).

Во время выполнения АКШ с использованием ИК на миокард оказывают влияние множество факторов, оказывающих повреждающее воздействие. Среди подобных факторов выделяют ИР, механическое воздействие на сердце, отрицательные эффекты ИК. Совместное влияние упомянутых факторов значительно повышает риск развития периоперационной острой сердечной недостаточности, требующей назначения инотропных препаратов, а в более тяжелых случаях применения методик механической поддержки кровообращения. Понимание патофизиологии процессов интраоперационного повреждения миокарда является важным аспектом в рамках поиска эффективных в отношении кардиопротекции препаратов и методик, поэтому в данном разделе будут рассмотрены процессы ишемического и реперфузионного воздействия на кардиомиоциты.

Известно, что ишемия во время пережатия аорты, несмотря на применение кардиopleгии, имеет негативные последствия. Период ишемии сопровождается нарушением всех видов метаболизма (Пичугин В.В. и соавт., 2017). Белковый обмен характеризуется сдвигом в сторону протеолитических процессов, что сопровождается разрушением белковых компонентов мембраны (Kalogeris T. et al., 2012). Нарушается и липидный обмен: в частности, происходит накопление

свободных жирных кислот, а также недоокисленных продуктов, которые оказывают токсическое воздействие на плазмалемму (Heusch G., 2020). Совокупность подобных метаболических нарушений приводит к некрозу кардиомиоцитов (Anversa P. et al., 1998, Davidson S.M. et al., 2020).

Среди основных механизмов реперфузионного повреждения выделяют оксидативный стресс, воздействие нейтрофилов на эндотелий, контрактуру миокарда и апоптоз. Оксидативный стресс является наиболее изученным из вышеперечисленных механизмов и подразумевает под собой повышенное образование активных форм кислорода (АФК), вследствие быстрого перехода от состояния гипоксии до нормоксии в период реперфузии (Shluter K.D. et al., 1996; Fudulu D. et al., 2016). АФК вызывают окисление мембранных фосфолипидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что ведет к повреждению кардиомиоцитов (Bagatini M.D. et al., 2011; Heusch G., 2020). Также показано, что оксидативный стресс отрицательно влияет на функционирование  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы и  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ -АТФазы, что ведёт к нарушению формирования сердечных потенциалов, необходимых для нормального функционирования кардиомиоцита (Hayashi H., 2000). Весомый вклад в реперфузионное повреждение миокарда вносят нейтрофилы, которые также продуцируют АФК, способствуют закупорке капилляров и оказывают прямое повреждающее воздействие на эндотелий и кардиомиоциты (Пичугин В.В. и соавт., 2017).

Следует отметить ещё один важнейший фактор реперфузионного повреждения - так называемую контрактуру кардиомиоцитов. Этим термином обозначают необратимое сокращение клетки, вызванное перегрузкой ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , что в дальнейшем ведет к истощению запаса аденозинтрифосфата (АТФ), кальциевой перегрузке сарколеммы и разрушению клеточной мембраны (Tamura K. et al., 1997; Bosteels S. et al., 1999; Murphy E. et al., 2008). Кроме того, повышенная концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле миокарда и митохондриях вызывает активацию кальпаинов – нелизосомальных цистеиновых протеаз, способных повреждать сократительный аппарат клетки и нарушать выработку



энергии путем расщепления структурных и функциональных белков кардиомиоцитов и митохондрий (Smith M.A. et al., 2012, Neuhov C. et al., 2014).

В результате повреждения ДНК, повышения АФК и внутриклеточного уровня  $\text{Ca}^{2+}$  происходит запуск механизма апоптоза (Heusch G., et al., 2020). Апоптотический процесс сопровождается открытием НМП, высвобождением цитохрома С и активацией каспаз, что приводит к фрагментации ДНК и, соответственно, гибели клетки (Ong S-B. et al., 2015).

Таким образом, все вышеперечисленные процессы в сочетании с хирургическим стрессом и нефизиологичностью ИК приводят к индукции синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), что также несёт негативные последствия как для сердца, так и для всего организма (Collard C.D. et al., 2001). Осознание проблем, связанных с интраоперационным повреждением миокарда, стало поводом к появлению такого направления, как «адьювантная кардиопротекция», целью которого является разработка и применение кардиопротективных средств и методик.

## **1.2. Историческая справка**

В 1984 году R. Lange и соавт. (Lange R. et al., 1984) в эксперименте показали, что при коротких эпизодах окклюзии левой передней нисходящей артерии у собак в клетках исчерпывается меньшее количество молекул АТФ, чем при однократной длительной окклюзии той же артерии (24% и 69% соответственно). Это исследование, несомненно, является одним из первых, посвященных ишемическому прекондиционированию, однако, пионером в изучении данного феномена многие считают С. Murry. В 1986 году коллектив авторов под его руководством (Murry C.E. et al., 1986) показал, что выполнение коротких эпизодов ИР коронарной артерии перед длительной ишемией сопровождалось развитием инфаркта миокарда со значительно меньшей зоной некроза по сравнению с контрольной группой, где эпизоды ИР не выполнялись. Обнаруженный феномен получил название локальное ишемическое прекондиционирование (ЛИП). В 1995 году эффекты данного феномена были

обнаружены уже на клиническом уровне: субанализ исследования под названием TIMI 4 обнаружил тот факт, что наличие стенокардии у пациентов ишемического профиля ассоциировано с меньшей зоной некроза при инфаркте миокарда и более низкой частотой возникновения аритмий и развития кардиогенного шока (Kloner R.A. et al., 1998).

В 1993 году К. Przyklenk и соавт. показали возможность реализации эффектов ишемического preconditionирования удаленно. Зона инфаркта миокарда после длительной окклюзии (1 час) левой передней нисходящей артерии была значимо меньше у собак, которым выполнялся ряд предварительных эпизодов ИР левой огибающей артерии (4 сеанса по 5 минут) (Przyklenk K. et al., 1993). Спустя 3 года В. Gho и соавт. доказали, что индукция кардиопротективных эффектов ишемического preconditionирования возможна и при ишемии удаленного органа, в частности, тонкого кишечника (Gho B.C. et al., 1996). Такие виды кондиционирования миокарда классифицировали как дистантное интракардиальное и внекардиальное ишемическое preconditionирование. С обнаружением последнего, менее инвазивного и более безопасного варианта перед методикой открылись широкие клинические перспективы, однако, первое контролируемое клиническое исследование эффективности ДИП в кардиохирургии было выполнено лишь 2006 году М. Cheung и соавт. (Cheung M.M. et al., 2006).

Стоит отметить, что долгое время экспериментальные исследования данного феномена заметно превалировали над клиническими. Большое внимание уделялось изучению механизмов действия ишемического preconditionирования, а также поиску наиболее эффективного протокола выполнения ДИП (Barbosa V. et al., 1996, Cheung M.M. et al., 2006; Williams J.M. et al., 2012). Было доказано, что блокада НМП является одним из основных внутриклеточных механизмов, обуславливающих кардиопротективные эффекты феномена (Heusch G. et al., 2010). Кроме того, показано участие  $\epsilon$ -изоформы протеинкиназы С в процессах preconditionирования (Ytrehus K. et al., 1994; Simkhovich B.Z. et al., 1998).

Изучены сигнальные пути, обеспечивающие органопротективные свойства ДИП (Hausenloy D.J. et al., 2016).

Широкий спектр полученных экспериментальных данных стал подспорьем для проведения множества клинических исследований различного уровня.

### **1.3. Механизмы защиты миокарда при применении удаленного ишемического preconditionирования**

На данный момент выполнено множество исследований, посвященных поиску механизмов реализации кардиопротективных эффектов ДИП. Ещё в 2003 году в качестве механизма ишемического preconditionирования была предложена следующая последовательность реакций: во время циклов ИР происходит накопление триггеров (триггерная фаза), которые впоследствии активируют медиаторы, передающие кардиопротективный сигнал на эффектор во время ишемии (внутриклеточная фаза) (Yellon M. et al., 2003). В качестве триггеров могут выступать сигнальные молекулы различного происхождения (эндотелий, нейроны, кардиомиоциты, клетки иммунной системы) (Heusch G., 2015), что позволяет говорить о нескольких возможных путях инициации ДИП (гуморальный, нейрогенный, воспалительный) (Баутин А.Е. и соавт., 2016). Преобладание того или иного механизма зависит от органа, подвергаемого коротким эпизодам ИР. Так, при применении протокола ДИП на органах с богатой иннервацией, в частности, кишечника, в реализации органопротективных эффектов ДИП будет доминировать нейрогенный путь (Gho B.C. et al., 1996), в то время как при использовании скелетной мускулатуры, определяющую роль в кардиопротекции будут играть гуморальные факторы (Weinbrenner C. et al., 2002).

К химическим триггерам относят небольшие молекулы, такие как сероводород, ионы кальция, активные формы азота и др. Согласно данным исследований ионы  $\text{Ca}^{+2}$ , по всей видимости, не играют значительной роли в реализации органопротективных эффектов ДИП (Heusch G., 2015). Работы, посвященные изучению роли эндогенного оксида азота (NO) в реализации кардиопротективных эффектов ДИП, показали, что данная молекула не участвует

в триггерной фазе preconditionирования (Nakano A. et al., 2000; Post H. et al., 2000), но в то же время является важным звеном в механизмах кардиопротекции на этапе реперфузии (Weerateerangkul P. et al., 2011). В свою очередь экзогенный оксид азота продемонстрировал способность к запуску preconditionирования как у кроликов, так и у свиней (Nakano A. et al., 2000; Post H. et al., 2000). Также имеются данные, о том, что сероводород потенцирует органопротективные эффекты ДИП (Jin-Song B. et al., 2006).

Среди аутокоидов, участвующих в реализации органопротективных эффектов ДИП, стоит отметить аденозин и брадикинин. Во время индукции ДИП происходит увеличение внутриклеточного и интерстициального уровня аденозина с дальнейшим выбросом в кровоток (Cohen N.V. et al., 2000). Сообщается, что внутриклеточное образование аденозина под действием фермента 5'-нуклеотидазы играет более важную роль в запуске кардиопротекции (Wolff G. et al., 2015). Кроме того, показано, что увеличение внутриклеточной концентрации аденозина может быть обусловлено активацией вагусной системы (Mastitskaya S. et al., 2012). Параллельно на поверхности кардиомиоцитов происходит экспрессия аденозиновых рецепторов: A1, A2a, A2b, A3 (Headrick J.P. et al., 2013). A1 и A3 – это Gi-связанные рецепторы, подавляющие аденилатциклазную активность (Singh L. et al., 2018). Показано, что блокада A1 и A3 рецепторов нивелирует кардиопротективные эффекты феномена preconditionирования (McCully J.D. et al., 2001). Рецепторы A2a и A2b в свою очередь связываются с Gs-белком с дальнейшей активацией аденилатциклазы и синтезом циклического аденозинмонофосфата. Кроме того рецепторы A2b участвуют в активации фосфолипазы C путем связывания с Gq-белком (Liang B.T. et al., 1999; Headrick J.P. et al., 2013). Исследования показали, что органопротективные свойства аденозина обусловлены различными механизмами. Так, доказано, что аденозин способен активировать K<sub>ATP</sub> (Baxter G.F. et al., 1999; Takano H. et al., 2001), а также различные киназы, участвующие во внутриклеточной фазе ДИП (PKC, MAP-киназы, MEK 1, ERK ½ и тирозинкиназы) (Dana A. et al., 2000; Zhao T.C. et al., 2001; Kudo M. et al., 2002; Germack R. et al., 2005; Ballard-Croft C. et al., 2005;

Williams-Pritchard G. et al., 2011). Кроме того, аденозин способен взаимодействовать с опиоидными рецепторами (Surendra H. et al., 2013), повышать уровень оксида азота (Takano H. et al., 2001) и антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и глутатионпероксидаза (Hochhauser E. et al., 2004).

Брадикинин также является одним из важнейших гуморальных факторов ДИП (Schulz R. et al., 1998). Транзиторная ишемия удаленного органа сопровождается накоплением брадикинина с дальнейшим высвобождением его в кровотоки и активацией В2-рецепторов брадикинина, расположенных на поверхности кардиомиоцитов (Morris, S.D. et al., 1997, Heusch G. et al., 2008; Roohani S. et al., 2015). Далее В2-рецепторы связываются с Gi-белками, активируя таким образом внутриклеточные кардиопротективные пути NO-синтетаза/протеинкиназа G и RISK (Reperfusion-Induced Salvage Kinase) (Heusch G., 2008). Показано, что блокада В2-рецепторов брадикинина ассоциирована со снижением кардиопротективной эффективности ДИП (Schoemaker R.G. et al., 2000; Weidenbach R. et al., 2000).

Также аденозин и брадикинин активируют висцеральные афференты, играя таким образом важную роль в нейрогенном пути реализации органопротективных свойств ДИП (Liem D.A. et al., 2002).

Нейротрансмиттеры, такие как ацетилхолин, эндотелин и опиоды участвуют преимущественно в нейрогенном пути реализации механизмов ДИП (Hide E.J. et al., 1995; Krieg T. et al., 2003; Peart J.N. et al., 2005). Нейрогенный путь реализации эффектов ДИП заключается в активации высвобожденными медиаторами висцеральных афферентных волокон с последующим замыканием висцеро-висцерального рефлекса, эфферентным звеном которого становятся симпатические нервы (Баутин А.Е. и соавт., 2016). Активация последних стимулирует выработку эндогенных катехоламинов с последующим кардиопротективным ответом (Gho B. et al., 1996). Ключевую роль в реализации данного пути исследователи отводят блуждающему нерву (Katare R.G. et al., 2009; Donato M. et al., 2013), мускариновым рецепторам (Donato M. Et al., 2013), а также опиоидным рецепторам спинного мозга (Wong G.T. et al., 2012). Показано, что

блокирование опиоидных рецепторов налоксоном устраняет органопротективные эффекты ДИП (Dickson E.W. et al., 2002).

Имеются сведения о том, что хемокины и цитокины вносят значительный вклад в прекондиционирование. Так, показано, что введение аналога цитокина фактора некроза опухоли-альфа сопровождалось уменьшением размеров зоны инфаркта миокарда (Lecour S. et al., 2005). Сообщалось, что такой эффект был достигнут путем активаций фактора некроза опухоли-2R, сигнального белка и активатора транскрипции 3 (STAT3) и митохондриальных K<sub>ATP</sub> (Smith R.M. et al., 2002; Lecour S. et al., 2005; Lacerda L. et al., 2009).

В достаточном количестве работ в качестве гуморальных факторов ишемического прекондиционирования рассматриваются экзосомы и микросомальные рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) (Duan X. et al., 2012; Wang X. et al., 2012; Varga Z.V. et al., 2013). Считается, что свои кардиопротективные свойства микроРНК проявляют за счет интрамикровезикулярной миграции с током крови от органа, подвергаемого эпизодам кратковременной ИР, к сердцу (Прокудина Е.С. и соавт., 2019). Исследования показывают, что инфаркт-лимитирующие свойства микроРНК могут быть обусловлены их способностью к подавлению экспрессии проапоптических белков (Cheng Y. et al., 2010; Duan X., et al., 2012).

Инициация того или иного пути ишемического прекондиционирования в конечном итоге подразумевает воздействие триггеров на специфические рецепторы, расположенные на поверхности сарколеммы кардиомиоцитов. Таким образом, запускается сложный биохимический внутриклеточный каскад, основными участниками которого становятся протеинкиназы типов А, В и С, а также ГСК3 $\beta$  (Рисунок 1.1, стр. 23). Под воздействием этих трансммиттеров происходит активация АТФ-зависимых калиевых каналов – доказанных эффекторов ДИП на этапе ишемии миокарда (Heusch G., 2015). Результатом активации данных структур является умеренный протекторный отек матрикса митохондрий, уменьшение образования АФК, а также снижение тока ионов кальция (Murphy E. et al., 2007; Ruiz-Meana M. et al., 2012). Имеются данные о

том, что важную роль во внутриклеточных процессах preconditionирования играют митоген-активированная протеинкиназа P38, C-Jun N-терминальная киназа, а также АМФ-активированная киназа (Hausenloy D.J. et al., 2006; Sukhodub A. et al., 2007; Heusch G., 2015). Исследования показали, что ингибирование данного фермента сопровождалось увеличением зоны инфаркта миокарда кроликов и свиней (Nakano A. et al., 2000; Schulz R. et al., 2002).

Основным эффектором в реперфузионном периоде считается НМП (Juhaszova M. et al., 2004). Кардиопротекция осуществляется путем ингибирования протеинкиназами типа В и С фермента ГСК3 $\beta$ , что удерживает НМП в закрытом состоянии, предотвращая отек митохондрий с дальнейшими фатальными последствиями для кардиомиоцита (Stein A.B. et al., 2004; Jašová M. et al., 2017). Также важную роль в защите от реперфузионного повреждения играет эндотелиальный NO (Lu H.R. et al., 1995). Он запускает цепь реакций с участием гуанилатциклазы и циклического гуанозинмонофосфата, в результате чего происходит активация протеинкиназы G, основной мишенью которой также является НМП (Weerateerangkul P. et al., 2011).

## Механизмы ДИП

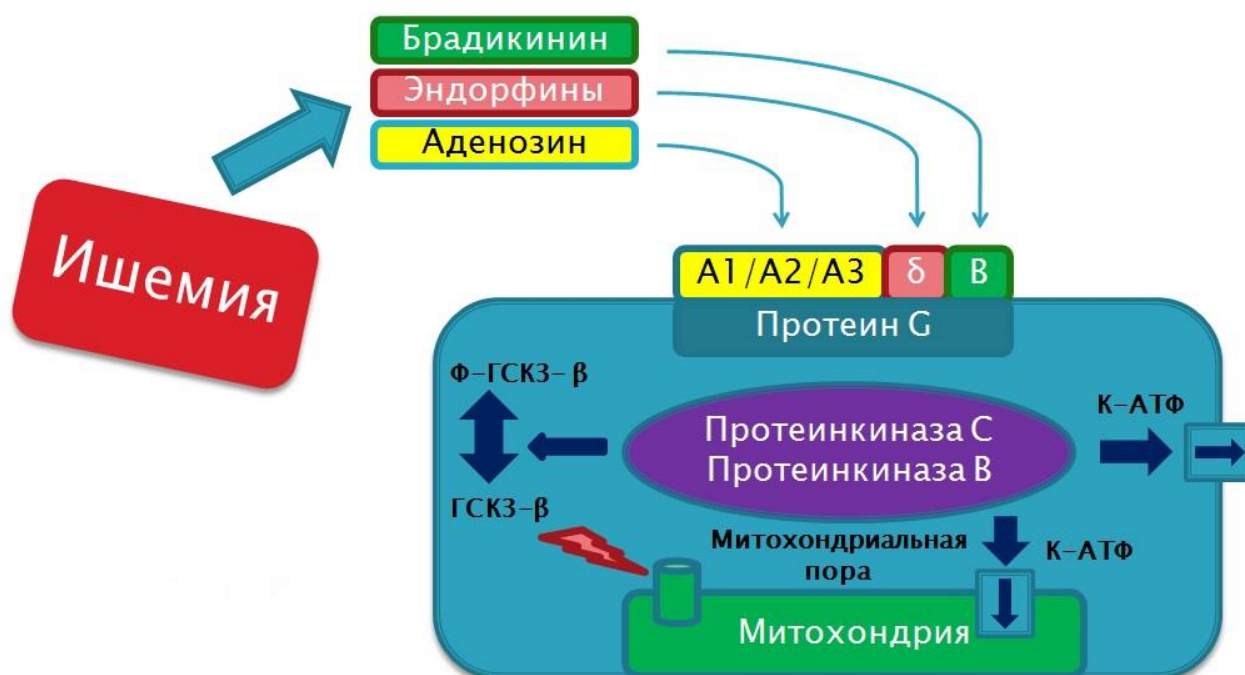


Рисунок 1.1 - Схема биохимического каскада ишемического preconditionирования.  $K_{ATP}$  – АТФ-зависимые калиевые каналы; ГСК3 $\beta$  – активная форма гликогенсинтетазы киназы 3 $\beta$ ; Ф-ГСК3 $\beta$  – фосфорилированная (неактивная) форма гликогенсинтетазы-киназы 3 $\beta$ .

Выделяют два сигнальных пути, благодаря которым обеспечивается защита от ишемического и реперфузионного повреждения: RISK и SAFE (Survivor Activating Factor Enhancement). В пути RISK задействованы такие трансмиттеры, как фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), фосфоинозитид-зависимая киназа, протеинкиназа В-альфа (Akt) и ERK (extracellular signal-regulated kinase) (Bell R.M. et al., 2003; Bell R.M. et al., 2003; Hausenloy D.J. et al., 2005). Показано, что активация PI3K и ее мишеней Akt и уже упомянутой ГСК3 $\beta$  путем ишемического preconditionирования и активация ERK аденозином были сопряжены с уменьшением зоны инфаркта миокарда (Mokanu M.M. et al., 2002; Tong H. et al., 2002; Krieg T. et al., 2002). Кроме того была продемонстрирована двухфазность активации сигнального пути RISK при ДИП: непосредственно после выполнения протокола ДИП и на этапе ранней реперфузии (Hausenloy D.J. et al., 2004).

К сигнальному пути SAFE относят транскрипционный фактор STAT и JAK (janus kinase) (Hausenloy D.J. et al., 2007; Hausenloy D.J. et al., 2016). Транскрипционный фактор STAT выполняет функцию активатора транскрипции кардиопротективных белков, таких как COX-2 и HO-1 (Bolli R. et al., 2011). Имеются данные, что дефицит STAT3 в миокарде мышей сопровождался снижением кардиопротективных эффектов ишемического preconditionирования и увеличением зоны инфаркта миокарда у мышей (Smith R.M. et al., 2004). Также получены сведения об антиапоптотических свойствах транскрипционного фактора STAT3 (Bolli R. et al., 2011).

Также в литературе упоминается механизм реализации эффектов ДИП, связанный с противовоспалительными эффектами (Kharbanda R. et al., 2001; Konstantinov I. et al., 2004). В эксперименте показано, что ДИП подавляет синтез провоспалительных цитокинов, что вносит значимый вклад в кардиопротективные эффекты (Kharbanda R. et al., 2001; Dawn B. et al., 2004;



Маслов Л.Н. и соавт., 2016). Однако в клинических исследованиях данных о противовоспалительных эффектах ДИП получено не было (Баутин А.Е. и соавт., 2014).

#### **1.4. Практические подходы к реализации феномена удаленного ишемического preconditionирования**

Чаще всего при использовании ДИП выполняются 3-5 эпизодов ишемии верхней или нижней конечности с соответствующим количеством реперфузий. Процедура выполняется посредством наложения манжеты на конечность (или конечности) с последующим нагнетанием воздуха до давления, превышающего систолическое артериальное давление (АД) на 40 мм рт. ст. (Heusch G. et al., 2015; Williams T. et al., 2014).

На данный момент не существует единого мнения насчёт оптимального протокола выполнения ДИП. Ведутся споры относительно длительности эпизодов ишемии при использовании методики: некоторые авторы показали, что увеличение длительности ишемии с каждым циклом с 2 до 10 минут (ступенчатая ишемия) эффективнее, чем выполнение одинаковых по продолжительности эпизодов ишемии (Yamakawa K. et al., 2014). Результаты другого исследования, напротив, продемонстрировали, что кардиопротективная эффективность ДИП снижается при увеличении продолжительности эпизодов ишемии до 10 минут (Johnsen J. et al., 2016).

Ещё один принципиальный вопрос, касающийся протокола выполнения ДИП, это влияние массы ткани, подвергаемой ИР при применении методики, на эффективность ДИП. В эксперименте на крысах показано, что увеличение массива тканей повышает эффективность preconditionирования (Lieder H.R. et al., 2019). В то же время существуют работы, указывающие на противоположный результат (Johnsen J. et al., 2016). Однако, стоит отметить, что из всех РКИ, посвященных ДИП, только в 7 исследованиях ИР подвергалась нижняя (большой объем ткани), а не верхняя конечность, и 6 из них показали эффективность методики на лабораторном уровне (снижение активности маркеров повреждения

миокарда). Следует отметить, что в клинических исследованиях не изучались эффекты ИР двух нижних конечностей. Нам не удалось обнаружить в доступных источниках литературы упоминаний о применении подобных протоколов ДИП как в кардиохирургии, так и в интервенционной кардиологии.

### **1.5. Оценка результатов применения методики удаленного ишемического preconditionирования**

Оценка эффективности preconditionирования, как правило, сводится к измерению показателей, которые можно разделить на три группы. Первая группа включает основные внутриклеточные маркеры preconditionирования: протеинкиназа С и её  $\epsilon$ -изоформа. В эксперименте показано, что уровень этих показателей позволяет судить о степени интенсивности самого preconditionирования (Simkhovich B. et al., 1998), однако, в клинической практике подобные измерения ассоциированы с колоссальными трудностями, вызванными необходимостью выполнения биопсии миокарда и наличия технического обеспечения (Murphy E. et al., 2007; Баутин А.Е. и соавт., 2015).

Ко второй группе показателей, используемых для определения эффективности ишемического preconditionирования, можно отнести маркеры повреждения миокарда. Чаще всего производится оценка уровня тропонинов I или T, но также измеряется активность креатинфосфокиназы-MB, миоглобина и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Стоит отметить, что для сравнения кардиопротективной эффективности между группами значения упомянутых маркеров анализируют не только в конкретных временных точках: учитываются также уровень максимальной концентрации маркера и величина площади под кривой динамики концентрации маркера за исследуемый период (Walsh S.R. et al., 2010; Williams J.M. et al., 2012).

Также для оценки эффективности ишемического preconditionирования используются показатели, характеризующие клиническое течение периоперационного периода. Измеряются гемодинамические параметры (термодилуционный метод, эхокардиография), учитываются особенности

отлучения от ИК, возникновение аритмий, длительность ИВЛ, время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации и др. (Marczak J. et al., 2012; Healy D.A. et al., 2014).

#### **1.6. Обстоятельства, влияющие на защиту миокарда при применении удаленного ишемического preconditionирования**

Существует множество доказательств того, что эффективность кардиопротекции снижается по мере увеличения возраста. Известно, что старение угнетает активацию сигнальных путей, за счет которых опосредуется триггерная фаза ДИП (Randhawa P.K. et al., 2018). В эксперименте на продолжительно живущих кроликах было показано, что дополнительное введение аденозина при выполнении ишемического preconditionирования сопровождалось уменьшением размеров зоны инфаркта миокарда, чего не наблюдалось в группе ишемического preconditionирования без инъекции аденозина (McCully J.D. et al., 1998). Влияние процессов старения на внутриклеточную фазу ДИП также подтверждено в многочисленных работах. Так, в эксперименте показано, что активность протеинкиназ у продолжительно живущих мышей и крыс снижена по сравнению с более молодыми особями (Przyklenk K. et al., 2008). Вследствие ингибирования фосфорилирования ГСК3 $\beta$  и отсутствия блокады НМП, такие животные более подвержены реперфузионному повреждению (Zhu J. et al., 2010, 2011, 2013; Liu L. et al., 2011). Более того, старение сопряжено с увеличением экспрессии коннексина и кавеолина в миокарде, что также повышает восприимчивость тканей к ишемическому и реперфузионному повреждению (Randhawa P.K. et al., 2018). Это объясняет неэффективность различных видов пре- и посткондиционирования у подобных животных (Boengler K. et al., 2009; Chang D.J. et al., 2012).

Роль возраста в реализации эффектов ишемического preconditionирования подтверждена и в клинических исследованиях. Феномен «стенокардитического» preconditionирования угасает с возрастом, что было продемонстрировано во многих работах, в частности Р. Abete и соавт. в 1997 г. показали, что наличие

предшествующей стенокардии защищает миокард при развитии острого инфаркта миокарда у пациентов младше 65 лет, у пожилых пациентов данный эффект отсутствует (Abete P. et al., 1997). Такие же результаты были получены и в исследованиях, посвященных изучению ишемического посткондиционирования (Darling C. et al., 2007; Zhou C. et al., 2012).

Данные о влиянии пола на эффективность ишемического preconditionирования носят противоречивый характер. В экспериментальных исследованиях, посвященных влиянию данного фактора на эффективность ишемического preconditionирования и посткондиционирования, сообщалось, что кардиопротективные эффекты были более выражены у самцов крыс, нежели у самок (Penna C. et al., 2009; Giocci A. et al., 2018). В свою очередь, ретроспективный анализ результатов клинических исследований ДИП позволил сделать выводы об отсутствии разницы между полами в отношении кардиопротективных эффектов ДИП (Crimi G. et al., 2013; Eitel I. et al., 2015; Sloth A. et al., 2015; Kleinbongard P. et al., 2016).

Ещё одним фактором, негативно влияющим на ишемическое preconditionирование, является СД. Экспериментальные данные доказывают, что у животных с длительно существующим СД активность медиаторов preconditionирования и фосфорилирования ГСК3 $\beta$  снижена (Hausenloy D.J. et al., 2007; Lecour S. et al., 2009; Mikiet T. et al., 2009; Whittington H.J. et al., 2012; Tyagi S. et al., 2019). Полученные данные позволяют предположить, что применение методики у таких животных будет неэффективно (Ajmani P. et al., 2011; Drenger B. et al., 2011; Tai W. et al., 2012). Подобные результаты наблюдаются и в клинических исследованиях (Jensen R.V. et al., 2012; Xu X. et al., 2014). В то же время показано, что плазма preconditionированных крыс с диабетом или гипергликемией, введенная здоровым крысам, вызывает уменьшение размеров зоны инфаркта миокарда после 33-минутной ишемии (Torregroza K. et al., 2021). В свою очередь введение плазмы preconditionированных здоровых крыс крысам с диабетом или гипергликемией не сопровождалось подобными кардиопротективными эффектами (Torregroza K.

et al., 2021). Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность ДИП у пациентов, страдающих диабетом, снижается вследствие подавления преимущественно внутриклеточной фазы ДИП, но не триггерной.

Стоит отметить, что пациенты, имеющие диагноз СД, получают регулярную терапию различными препаратами, в частности, производными сульфонилмочевины. Эти лекарства блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы, которые являются непосредственными участниками реализации феномена прекондиционирования. Таким образом, у пациентов, принимающих подобные препараты, эффекты прекондиционирования развиваться не будут, что и было доказано в работе, выполненной под руководством Е. Kottenberg (Kottenberg E. et al., 2014).

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что на эффективность ДИП влияет выбор анестетика. Так, в эксперименте на крысах продемонстрировано, что кардиопротективные эффекты ДИП отсутствовали на фоне анестезии пропофолом (Behmenburg F. et al., 2018). Ингибирующее влияние пропофола на эффективность ДИП подтверждено и на клиническом уровне: было показано, что применение методики ДИП при АКШ сопровождалось снижением маркеров повреждения миокарда лишь на фоне анестезии с использованием изофлурана, но не пропофола (Kottenberg E, et al., 2012). Такие же данные были получены и при изучении кардиопротективных эффектов ДИП при изолированных вмешательствах на аортальном клапане (Баутин А.Е. и соавт., 2014). Результаты мета-анализа, выполненного под руководством Zangrillo A., указывали на возможность снижения летальности при применении ДИП в сочетании с анестезией севофлураном, но не пропофолом (Zangrillo A. et al., 2015).

В недавних работах были выполнены попытки изучить механизм лимитирующего действия пропофола на эффективность ДИП. Так, в работе Bunte S. и соавт. доказано влияние пропофола на триггерную фазу ДИП: плазма прекондиционированных на фоне анестезии пентобарбиталом крыс, введенная крысам контрольной группы, вызывала уменьшение размеров зоны инфаркта

миокарда после 25-минутной ишемии, в то время как введение плазмы прекондиционированных на фоне анестезии пропофолом крыс крысам контрольной группы не вызывало кардиопротекции (Bunte S. et al., 2018). Также сообщалось о влиянии пропофола на микровезикулярный транспорт микроРНК, что угнетало антиапоптотические эффекты ДИП (Abel F. et al., 2020). Кроме того, в исследовании Chen K. и соавт. было показано, что пропофол блокирует кардиальные TRPV-рецепторы (transient receptor potential channels) (Chen K. et al., 2020), кардиопротективная роль которых также подтверждена рядом работ (Randhawa P.K. et al., 2015; Hurt C.M. et al., 2016; Heymann H.M. et al., 2017).

### **1.7. Оценка результатов применения удаленного ишемического прекондиционирования с позиций доказательной медицины**

Впервые клиническое исследование эффективности ДИП в кардиохирургии было выполнено в 2006 году под руководством М. Cheung (Cheung M. et al., 2006). В исследование были включены 37 пациентов в возрасте от 0,9 до 3,4 лет, которым были выполнены вмешательства по коррекции различных врожденных пороков сердца. Авторы указывали на значимое снижение уровня маркеров повреждения миокарда в группе ДИП по сравнению с группой контроля. Более того, было отмечено снижение потребности в инотропной поддержке в группе с применением данной методики.

По данным медико-биологической библиографической базс PubMed в период с 2006 г. по 2021 г. выполнено 47 РКИ (Рисунок 1.2, стр. 31), посвященных применению ДИП в кардиохирургии, в которые было включено почти 9000 пациентов.

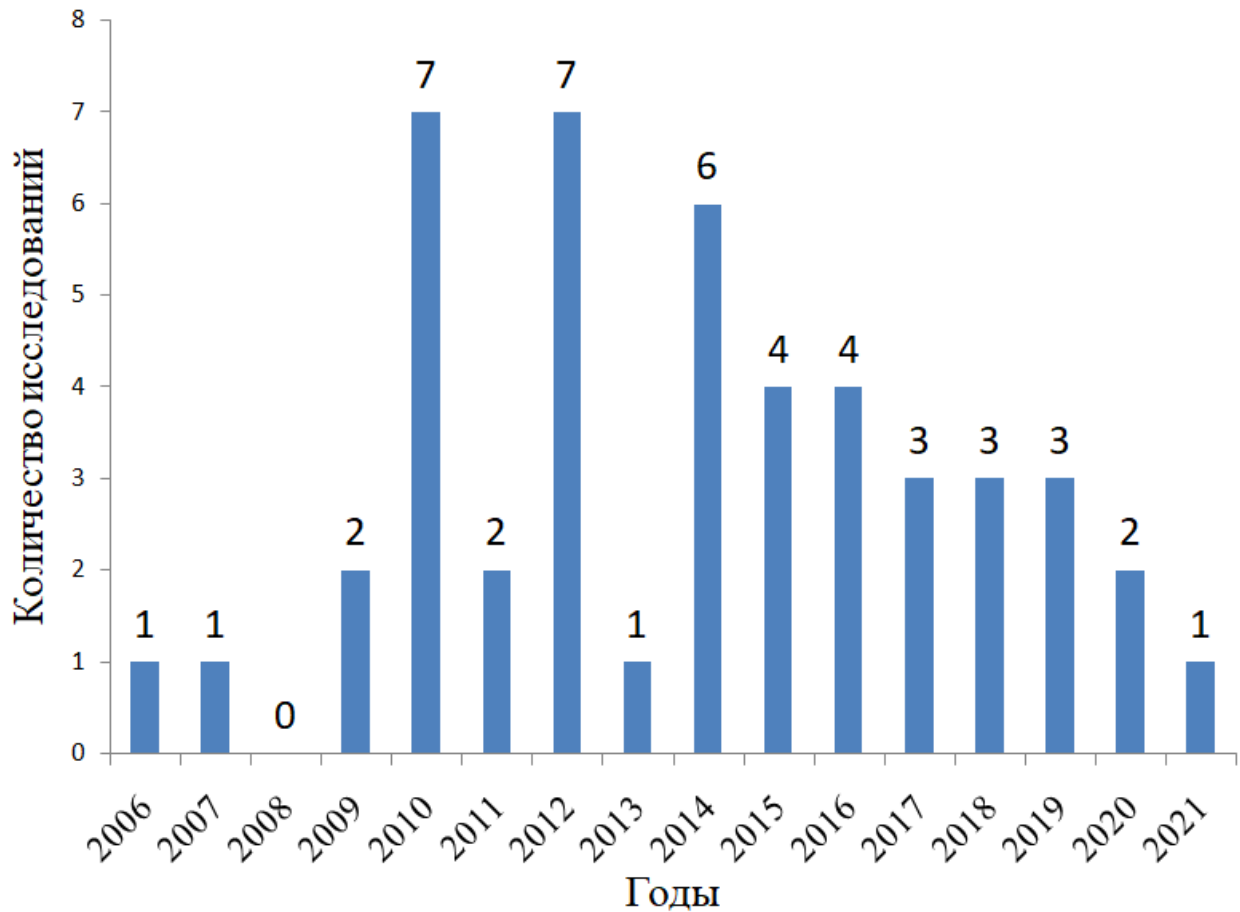


Рисунок 1.2 - РКИ эффективности ДИП при кардиохирургических вмешательствах, выполненные в период 2006 – 2021 гг. (всего 47).

В большинстве работ оценка кардиопротективных эффектов ДИП производилась на основе анализа динамики тропонинов. Возможность снижения уровня маркеров повреждения миокарда путем применения ДИП была продемонстрирована в 26 исследованиях из 44. Результаты анализа возможности влияния ДИП на показатели клинического течения у пациентов кардиохирургического профиля выглядят не такими многообещающими: из 44 исследований только 7 продемонстрировали, что ДИП достоверно улучшает клинические показатели. Так, уже упомянутый коллектив авторов под руководством М. Cheung показал снижение доз инотропной поддержки после кардиохирургических вмешательств у детей (Cheung M. et al., 2006). В другом исследовании, включавшем 329 пациентов, М. Thielmann и соавт. привели данные о снижении летальности и частоты развития инфарктов миокарда в случаях

использования ДИП при АКШ (Thielmann M. et al., 2013). Снижение частоты развития фибрилляции предсердий было продемонстрировано в двух работах (Баутин А.Е. и соавт., 2014; Candilio L. et al., 2015). Также в двух исследованиях было показано снижение длительности ИВЛ (Wu Q. et al., 2017; Wang H. et al., 2019). Наконец, в трех работах продемонстрирована более низкая длительность пребывания в отделении реанимации у пациентов групп ДИП (Candilio L. et al., 2015; Wu Q. et al., 2017; Xiuling J. et al., 2019).

Следует выделить результаты крупных многоцентровых РКИ эффективности ДИП (Hong D. et al., 2014; Meybohm P. et al., 2015; Hausenloy D. et al., 2015). В частности, в исследование ERICCA было включено 1612 пациентов, которым выполнялись различные кардиохирургические вмешательства, а работа под названием RIPHeart включала 1403 пациента. К сожалению, эти исследования не доказали кардиопротективную эффективность ДИП как на лабораторном, так и на клиническом уровне. По мнению профессора G. Landoni, высказанному в письме в редакцию «The New England Journal of Medicine», вероятной причиной отрицательных результатов этих исследований могло стать использование в качестве основного анестетика пропофола (Landoni G., 2016). Также анализ данных работ показал выраженную гетерогенность групп: в одно исследование включались пациенты, которым выполнялись АКШ с использованием ИК, АКШ на работающем сердце, коррекция различных клапанных пороков, комбинированные вмешательства. По мнению экспертов, эти обстоятельства и могли стать причиной отрицательных результатов РКИ ДИП (Cherry X. et al., 2016).

В 2015 г. S. Le Page и соавт. опубликовал данные мета-анализа, в котором были объединены результаты 44 исследований ДИП, полученные в сосудистой хирургии, кардиохирургии, а также при чрескожных коронарных вмешательствах (Le Page S. et al., 2015). Мета-анализ выявил достоверное снижение летальности и частоты развития инфарктов миокарда в случаях использования ДИП. В субанализе, выполненном в подгруппе кардиохирургических вмешательств, было показано снижение активности маркеров повреждения миокарда. Нам известно о



18 выполненных мета-анализах использования ДИП в области кардиохирургии: 11 из них подтвердили снижение активности маркеров повреждения миокарда при применении ДИП. Положительное влияние ДИП на показатели клинического течения подтвердили 7 мета-анализов. А. Zangrillo и соавт., а также J. Xie и соавт. показали снижение летальности, но только в тех случаях, когда ДИП применялось на фоне анестезии севофлураном (Zangrillo A et al., 2015; Xie J. et al., 2018). Tie H. и соавт. и Yi B. и соавт. продемонстрировали снижение длительности ИВЛ при использовании методики (Tie H.T. et al., 2015; Yi B. et al., 2018). В 2016 г. группа под руководством P. Sardar сообщила, что ДИП ассоциировано с уменьшением частоты развития инфаркта миокарда и острого повреждения почек (ОПП) (Sardar P. et al., 2016). Также уменьшение частоты развития ОПП при применении ДИП отмечено в мета-анализе, выполненном в 2017 г. Zhou C. и соавт (Zhou C. et al., 2017). Уменьшение потребности в инотропной поддержке, длительности ИВЛ, а также нахождения в отделении реанимации при использовании методики в детской кардиохирургии показал Tan W. и соавт. в мета-анализе 2018 г. (Tan W. et al., 2018). Следует выделить мета-анализ 2017 г. на основе базы данных Cochrane, который показал возможность снижения уровня сердечных тропонинов при использовании ДИП, но отсутствие влияния методики на показатели клинического течения (Benstoem C. et al., 2017).

Таким образом, вопрос об эффективности ДИП остается открытым. Обзор литературы, посвященной данной методике, позволяет сделать вывод о необходимости дальнейших исследований в этой области. Изучение механизмов реализации органопротективных эффектов ДИП может поспособствовать поиску новых точек приложения для дальнейшей разработки фармакологических кардиопротективных методов. Разработка оптимального протокола ДИП требует особого внимания при планировании исследований. Требуется исключить факторы, угнетающие эффекты ДИП, избегать гетерогенности групп. Такой подход поможет определить место предложенной методики кардиопротекции в клинической практике.

## **ГЛАВА 2**

### **Характеристика клинического материала и методологии исследования (МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

#### **2.1. Вводный обзор выполненного исследования**

Данная работа выполнена на основании результатов простого одноцентрового проспективного РКИ применения методики ДИП при АКШ с использованием искусственного кровообращения. Исследование выполнено в период с июня 2017 по март 2019 гг. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ (выписка №73 от 15.05.2017 г.).

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования № 075-15-2020-800 «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции».

##### **2.1.1. Стадии исследования**

- Поиск и идентификация пациента, госпитализированного для планового аорто-коронарного шунтирования.
- Предоперационное обследование пациента, которое включало: инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография, коронарография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, рентгенография органов грудной клетки) и лабораторную диагностику (клинический анализ крови, общий анализ мочи, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, глюкоза, общий холестерин, общий белок, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, тиреотропный гормон, определение группы крови и наличия антиэритроцитарных антител, а также скрининг на следующие инфекционные заболевания: сифилис, гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека).

- Поиск пациентов, соответствующих критериям включения и невключения в планируемое клиническое исследование.
- Получение добровольного информированного согласия на участие в планируемом клиническом исследовании.
- Рандомизация.
- В зависимости от групповой принадлежности пациента применение методики ДИП или плацебо в условиях общей анестезии до начала оперативного вмешательства.
- Взятие проб для определения исходного уровня тропонина I и измерение показателей центральной гемодинамики.
- В зависимости от результатов рандомизации проведение общей анестезии с использованием пропофола или севофлурана.
- Коронарное шунтирование в условиях ИК.
- Взятие проб для определения уровня тропонина I и измерение показателей центральной гемодинамики в следующих точках: через 30 минут, 12, 24, 36 и 48 часов после отлучения от ИК.
- Оценка клинических показателей послеоперационного периода коронарного шунтирования.

### **2.1.2. Критерии отбора пациентов**

В соответствии с целью и задачами работы для участия в исследовании были сформированы следующие критерии включения.

1. Наличие добровольного информированного согласия, подписанного пациентом.
2. Возраст (от 18 до 75 лет).
3. Планируемое изолированное коронарное шунтирование с использованием ИК.

При определении критериев невключения учитывались факторы, угнетающие кардиопротективную эффективность ДИП. Также мы учитывали

состояния, способные затруднять оценку эффективности методики. Таким образом, были сформулированы следующие критерии невключения.

1. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV ФК (классификация NYHA).

2. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%.

Первый и второй критерии невключения были сформированы ввиду того, что пациентов со сниженной сократительной способностью ЛЖ стоит рассматривать как отдельную группу вследствие высокого риска неблагоприятного течения периоперационного периода.

3. Сахарный диабет I и II типов.

Данный критерий введен ввиду того, что СД является доказанным фактором, угнетающим кардиопротективные эффекты ишемического preconditionирования.

4. Сепсис.

5. Инфекционный эндокардит.

Выбор четвертого и пятого критериев невключения обоснован тем, что у данных пациентов наблюдается значимое изменение гемодинамического профиля на фоне ССВР, что не позволяет сравнивать этих больных с пациентами, у которых воспалительный компонент отсутствует.

6. Хроническая ишемия нижних конечностей (выше I ст. по классификации А. В. Покровского, 1978 г.).

7. Перенесенный до операции тромбоз глубоких вен нижних конечностей с формированием посттромбофлебитического синдрома.

Шестой и седьмой критерии сформированы с целью обеспечения безопасности пациента во время выполнения протокола ДИП.

8. Фибрилляция предсердий (ФП).

Данный критерий введен с целью объективной оценки влияния ДИП на клинические показатели послеоперационного периода коронарного шунтирования. В предыдущих работах нашей исследовательской группы было

показано, что ДИП снижает частоту возникновения ФП при протезировании аортального клапана (Баутин А.Е. и соавт., 2014).

### **2.1.3. Определение мощности выборки с формированием групп**

Поскольку, в соответствии с определенной целью и поставленными задачами, исследование должно было ответить на вопросы о возможности повышения эффективности ДИП путем увеличения объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР, и выбора определенного метода анестезии, дизайн исследования предполагал рандомизацию на пять групп.

#### **2.1.3.1. Определение мощности выборки**

Расчёт объёма выборки был проведён с использованием программы G\*Power version 3.1.9.2 (Faul F. et al., 2007) на основании нижеперечисленных условий.

1. Уровень значимости статистических заключений составил 95% (вероятность ошибки первого рода — 5%).

2. Показатель мощности составил 80% (вероятность ошибки второго рода — 20%).

3. В качестве статистического метода оценки различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок.

4. За основной показатель исследования принято различие в концентрации маркера повреждения миокарда тропонина I.

5. Данные о медианах концентрации тропонина I взяты из результатов исследований применения ДИП в кардиохирургии, выполненных нашей исследовательской группой ранее (Баутин А.Е. и соавт., 2014). Было продемонстрировано снижение концентрации тропонина I на 50% при использовании кардиопротекции. Статистически значимое различие было получено в группах сравнения, включавших по 12 пациентов.

С учетом вышеизложенного, объем каждой из пяти групп был определен в 20 пациентов. Учитывая возможность исключения пациентов из исследования в

интраоперационном периоде, объем групп был увеличен до 26 пациентов. Таким образом, запланированный общий объем выборки из пяти групп составил 130 пациентов.

#### **2.1.3.2. Включение пациентов в исследование**

Изначально, с целью поиска пациентов, соответствующих критериям включения в планируемое исследование, в рамках предоперационной подготовки было обследовано 517 пациентов (Рисунок 2.1, стр. 39). Всем пациентам выполнялся следующий перечень инструментальных исследований: ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, коронарография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, рентгенография органов грудной клетки, а также фиброгастродуоденоскопия. Кроме того проводилась лабораторная диагностика: клинический анализ крови, общий анализ мочи, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, общий холестерин, общий белок, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, тиреотропный гормон, определение группы крови и наличия антиэритроцитарных антител, а также скрининг на следующие инфекционные заболевания: сифилис, гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека. По результатам обследования в соответствии с критериями включения/невключения участие в исследовании было предложено 147 пациентам, однако 17 больных от участия в исследовании отказались. Таким образом, процедура рандомизации была выполнена для 130 больных (Рисунок 2.1, стр. 39).



Рисунок 2.1 - Схема отбора и включения пациентов в исследование.

### 2.1.3.3. Рандомизация

Рандомизация проводилась методом конвертов в день оперативного вмешательства. В ходе оперативного вмешательства 11 пациентов были исключены из исследования по следующим причинам: необходимость выполнения пластики митрального клапана (6), коронарное шунтирование без ИК (4), невозможность выполнения протокола ДИП вследствие экстренного начала операции (1). Таким образом, в пять сформированных групп вошли 119 пациентов (Рисунок 2.2, стр. 41). Ниже представлена характеристика групп исследования.

1. Группа «Контроль севофлуран» (КонтрСево) - ДИП не выполняли, в качестве общего анестетика использовали севофлуран - 24 пациента.

2. Группа «ДИП1 севофлуран» (ДИП1Сево) - выполняли ДИП с эпизодами ИР одной нижней конечности, в качестве общего анестетика использовали севофлуран - 26 пациентов.

3. Группа «ДИП2 севофлуран» (ДИП2Сево) - выполняли ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей, в качестве общего анестетика использовали севофлуран - 23 пациента.

4. Группа «Контроль пропофол» (КонтрПроп) - ДИП не выполняли, в качестве общего анестетика использовали пропофол - 22 пациента.

5. Группа «ДИП2 пропофол» (ДИП2Проп) - выполняли ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей, в качестве общего анестетика использовали пропофол - 24 пациента.

Для оценки влияния объема ткани, подвергаемого ИР во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективную эффективность методики планировалось выполнить межгрупповое сравнение групп 1, 2 и 3. Для оценки влияния пропофола на кардиопротективную эффективность методики ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей при АКШ планировалось сравнение групп 4 и 5.



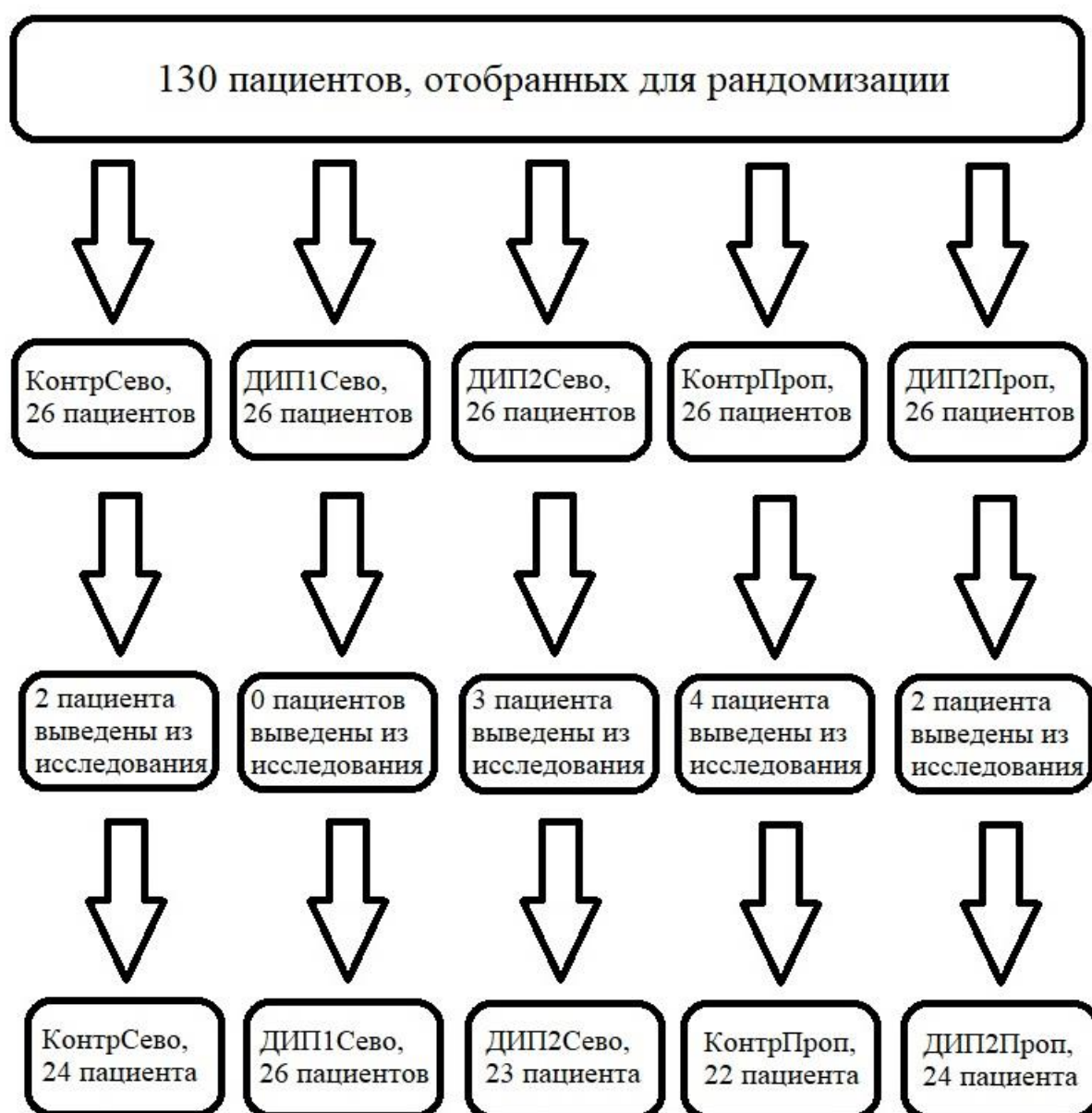


Рисунок 2.2 - Схема выполнения процедуры рандомизации и окончательного формирования пяти исследуемых групп.

## 2.2. Общая характеристика включенных в исследование пациентов и показателей интраоперационного течения аорто-коронарного шунтирования

В Таблице 2.1 представлены данные об исходных характеристиках пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2.1 - Данные об исходных характеристиках пациентов, включенных в исследование, n = 119

Показатель		Значение
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)		63 (58; 68)
Пол	Мужчины, абс. (%)	89 (74,8 %)
	Женщины, абс. (%)	30 (25,2%)
ППТ, М ± SD		1,96 ± 0,18
ГБ, абс., (%)		118 (99,2%)
Стенокардия напряжения, абс., (%)		113 (94,6%)
ИМ в анамнезе, абс., (%)		78 (65,5%)
ФВ ЛЖ, (%), медиана (Q1; Q3)		62 (55; 70)

ППТ – площадь поверхности тела; ГБ – гипертоническая болезнь; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Основные показатели, характеризующие интраоперационное течение выполненных оперативных вмешательств у пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 2.2 (стр. 43).

Результаты межгруппового сравнения показателей исходного состояния пациентов и основных показателей интраоперационного течения АКШ представлены в Главе 3 (Разделы 3.1.1 (стр. 55) и 3.2.1 (стр. 68)).

Таблица 2.2 – Основные показатели интраоперационного течения АКШ у пациентов, включенных в исследование, n = 119

Показатель	Значение
Время ИК, мин, $M \pm SD$	$92 \pm 26$
Время пережатия аорты, мин, $M \pm SD$	$54 \pm 16$
Количество шунтированных артерий, абс., медиана (Q1; Q3)	3 (3; 4)

ИК – искусственное кровообращение.

### 2.3. Методика применения удаленного ишемического прекондиционирования

В настоящем исследовании мы применяли протокол ДИП с ИР обеих нижних конечностей, впервые в мире предложенную нашим научным коллективом, запатентованную и используемую при операциях протезирования аортального клапана (Баутин А.Е. и соавт., 2014). Указанная методика ДИП с ИР обеих нижних конечностей ранее не применялась при операциях АКШ в условиях ИК, сравнительного анализа с методикой ИР одной нижней конечности не проводилось.

ДИП выполняли в условиях общей анестезии непосредственно перед оперативным вмешательством. Пациентам из групп ДИП2Сево и ДИП2Проп методику ДИП применяли по следующему протоколу: процедура выполнялась посредством наложения манжет для неинвазивного измерения АД на две нижние конечности с последующим нагнетанием воздуха до давления, превышающего систолическое АД на 40 мм рт. ст. Длительность ишемии составляла 5 минут, затем следовал 5-минутный интервал реперфузии. Подобный цикл повторялся трижды, таким образом, суммарная длительность протокола ДИП составляла 25 минут. Контроль эффективности эпизодов ИР осуществлялся пальпаторно, а также путем пульсоксиметрии второго пальца стопы: отсутствие пульсовой волны свидетельствовало об адекватной ишемии, в то время как её наличие

подтверждало адекватность реперфузии. Пациентам из группы ДИП1Сево манжета накладывалась на одну нижнюю конечность, производились эпизоды ИР одной нижней конечности. У пациентов из групп контроля (КонтрСево, КонтрПроп) методика ДИП не применялась.

Стоит отметить, что выполнение протокола ДИП не влияло на продолжительность анестезии, так как во время применения методики проводилась катетеризация центральной вены, а также укладка пациента для выполнения оперативного вмешательства.

## **2.4. Периоперационное сопровождение при аорто-коронарном шунтировании**

### **2.4.1. Анестезия**

Анестезиологическое обеспечение выполняли согласно внутреннему протоколу, утвержденному в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ. Премедикацию проводили в два этапа: вечером накануне операции пациенту назначался феназепам per os в дозировке 0,02 мг/кг, утром за 40 минут до поступления больного в операционную производилось внутримышечное введение диазепама в дозировке 0,1 мг/кг.

Во время операции использовали стандартный кардиоанестезиологический мониторинг: ЭКГ в 7 отведениях с анализом сегмента ST, пульсоксиметрия, инвазивное измерение АД, измерение назальной и ректальной температур, а также измерение центрального венозного давления (ЦВД), давления легочной артерии (ДЛА), температуры крови и показателей центральной гемодинамики с помощью катетера в легочной артерии (Swan-Ganz). Интраоперационный мониторинг осуществляли с помощью системы «Philips intellivue MX800» (Philips, Нидерланды). У всех пациентов применяли общую комбинированную или внутривенную анестезию по эндотрахеальной методике с анализом газового состава (углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ), кислорода ( $\text{O}_2$ ) и севофлурана) во вдыхаемой и выдыхаемой смеси. Для адекватной оксигенации применяли следующие параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ):  $\text{FiO}_2$  (fraction of inspired

oxygen), необходимое для достижения уровня  $SpO_2 > 98\%$  (сатурация), дыхательный объем (ДО) 6-8 мл/кг. Частоту дыхания (ЧД) устанавливали в соответствии с данными капнометрии с целевым значением 35-45 мм рт.ст. ИВЛ и ингаляционная анестезия осуществлялись с помощью наркозно-дыхательных аппаратов «Drager Zeus Infinity Empowered» (Drager, Германия).

При поступлении пациента в операционную выполняли постановку периферического венозного катетера. Далее с помощью катетера «Arteriofix» диаметром 22G (B Braun, Германия) с целью осуществления инвазивного мониторинга, а также забора проб крови для анализа газов и кислотно-основного состояния, выполняли катетеризацию лучевой артерии. Для индукции анестезии использовали следующие препараты: пропофол (в дозировке 1,5 мг/кг), фентанил (в дозировке 5 мкг/кг) и пипекурония бромид (в дозировке 0,8 мг/кг). Далее выполнялась интубация трахеи. В условиях общей анестезии по методу Сельдингера производили пункцию и катетеризацию внутренней яремной вены под контролем ультразвуковой диагностики. Для катетеризации использовали двухпросветный центральный венозный катетер «Certofix» диаметром 16G (B Braun, Германия), а также интродьюсер диаметром 8Fr (B Braun, Германия), через который устанавливали катетер Swan–Ganz в легочную артерию («Corodyn TD thermodilution balloon catheter» (B Braun, Германия)). С целью учета почасового диуреза выполняли катетеризацию мочевого пузыря. Поддержание анестезии осуществляли путем ингаляции севофлурана с целевой концентрацией 1 МАК, либо инфузии пропофола в дозировке 6 мг/кг/час. На этапе ИК севофлуран подавали в оксигенатор в концентрации 2,0 об.% с целевым уровнем концентрации на выходе из оксигенатора 1,7-1,9 об.%. Для подачи ингаляционного анестетика в оксигенатор использовали испаритель «Blease Datum Vaporizer Sevo» (Abbott, США) (Рисунок 2.3, стр. 46). Анализ концентрации севофлурана производили с помощью магистрали, подключенной к газоотводному выходу оксигенатора с одной стороны и наркозному аппарату с другой (Рисунок 2.4, стр. 47). С целью центральной анальгезии во время ИК осуществляли инфузию фентанила. Дозировка фентанила определялась видом

основного анестетика: 4 мкг/кг/час при использовании севофлурана, 6 мкг/кг/час на фоне анестезии пропофолом. Поддержание миоплегии в течение оперативного вмешательства осуществляли путем инфузии пипекурония бромид в дозировке 20 мкг/кг/час.



Рисунок 2.3 - Прямоточный испаритель севофлурана «Blease Datum Vaporizer Sevo» (Abbott, США) для ингаляционной анестезии на этапе ИК.

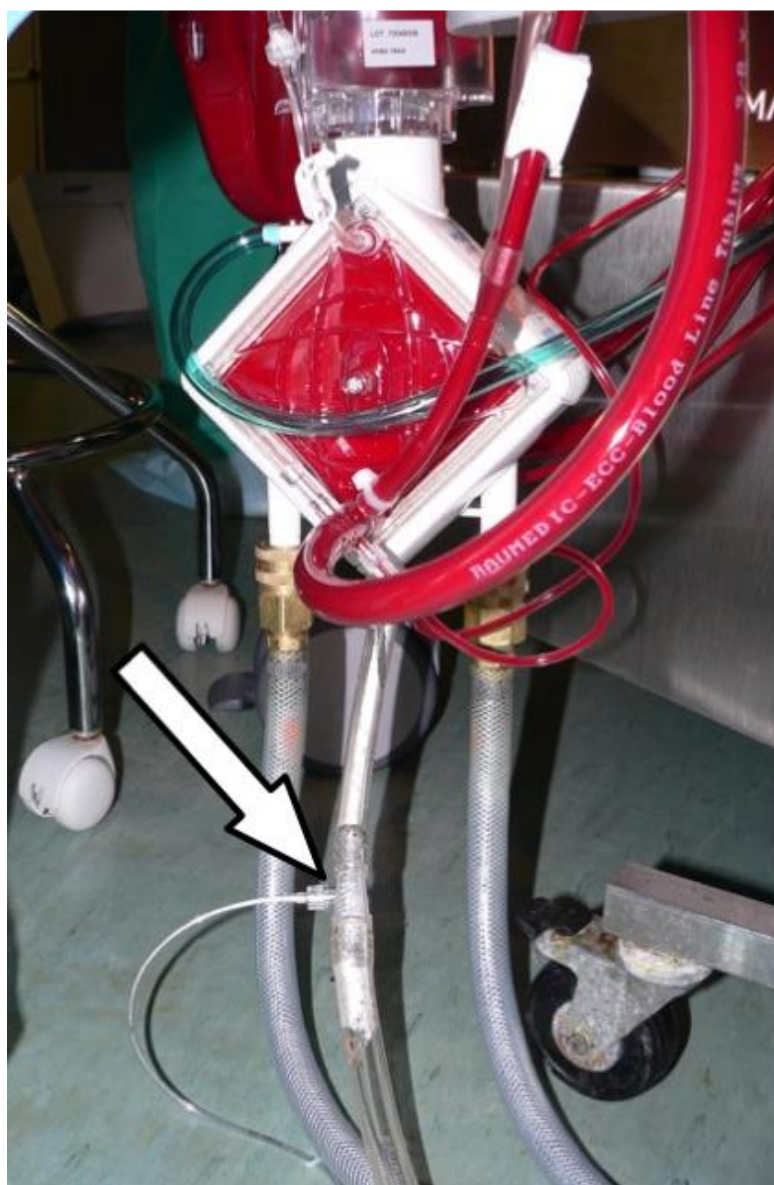


Рисунок 2.4 – Мониторная линия, присоединенная к контуру эвакуации газов из контура ИК (отмечена стрелкой) с целью анализа концентрации газов на выходе из оксигенатора.

Антибактериальная профилактика осуществлялась путем внутривенного введения цефуроксима в дозировке 1,5 гр. Первое введение выполнялось за 30 минут до начала оперативного вмешательства, далее препарат вводился каждые 8 часов в течение суток. Кроме того, антибиотик добавлялся в объем первичного заполнения контура аппарата ИК.

### 2.4.2. Искусственное кровообращение

Перфузиологическое обеспечение проводили в соответствии с протоколом, утвержденным в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ. Гипокоагуляция достигалась путем внутривенного введения гепарина в дозировке 300 Ед/кг. Контроль гипокоагуляции осуществляли путем измерения активированного времени свертывания (АСТ) крови с целевым значением  $> 480$  сек. Измерение производили с помощью аппарата «Medtronic ACT Plus» (Medtronic, США). ИК осуществлялось с использованием аппаратов «Stockert S5» (Sorin Group, Германия) в сочетании с мембранными оксигенаторами «Terumo» (Япония). С целью эффективной перфузии тканей среднее артериальное давление (АДср) поддерживали на уровне 50-80 мм рт.ст. Объемная скорость перфузии (ОСП) составляла 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. ИК проводили в нормотермическом режиме с целевой температурой  $36 \pm 0,5^{\circ}$  С. Адекватность перфузии оценивали по показателям кислотно-основного состояния и газового состава крови каждые 30 минут.

Подключение к аппарату ИК осуществлялось следующим образом: после выполнения срединной стернотомии, выделения *arteria thoracica interna*, перикардотомии и достижения целевого уровня АСТ ( $> 480$  сек) производилась канюляция восходящего отдела аорты, а также канюляция правого предсердия двухступенчатой венозной канюлей. Для выполнения антеградной и ретроградной кардиopleгии выполнялась канюляция корня аорты и коронарного синуса соответственно. После запуска ИК и пережатия аорты проводили первый сеанс анте-ретроградной тепловой кардиopleгии, который предполагал введение 1100-1300 мл крови с добавлением раствора калия хлорида (KCl) в концентрации 20 ммоль/л. Далее каждые 15 минут выполняли сеансы ретроградной кардиopleгии, вводилось 700-900 мл крови с добавлением раствора KCl в концентрации 8 ммоль/л. С целью оценки адекватности кардиopleгии мониторировали давление в кардиopleгической магистрали в случае антеградной кардиopleгии и давление в коронарном синусе во время ретроградной кардиopleгии. Эффективность



кардиоплегии подтверждалась наличием асистолии по данным кардиомонитора, а также отсутствием тонуса миокарда. После формирования дистальных анастомозов производили реперфузию миокарда с дальнейшим снятием зажима с аорты и формированием проксимальных анастомозов. По окончании основного этапа хирургического вмешательства производилось отлучение от ИК, деканюляция правого предсердия и аорты, введение протамина сульфата с целью нейтрализации гепарина. Расчет дозировки протамина сульфата осуществлялся следующим образом: 1 мг протамина сульфата на 100 ед. введенного ранее гепарина.

### **2.4.3. Основной этап операции**

Хирургический доступ осуществлялся путем срединной стернотомии. После параллельного выделения левой внутренней грудной артерии и большой подкожной вены производилась перикардотомия. Затем выполнялась канюляция аорты и правого предсердия с дальнейшим подключением к аппарату ИК. Далее производилось пережатие аорты, последовательное формирование дистальных анастомозов, реперфузия, снятие зажима с аорты. После восстановления сердечной деятельности с применением бокового пережатия аорты формировали проксимальные анастомозы с последующим отлучением от ИК. Затем выполнялась постановка плеврального и перикардального дренажей. После выполнения хирургического гемостаза производилось послойное ушивание раны.

### **2.4.4. Сопровождение пациентов в послеоперационном периоде**

После окончания оперативного вмешательства все пациенты транспортировались в ОРИТ. Контроль основных жизненных показателей в ОРИТ осуществлялось с помощью системы мониторинга «Philips intellivue MX800» (Philips, Нидерланды). Мониторинг включал в себя непрерывную 7-канальную ЭКГ, инвазивное измерение гемодинамических показателей (АД, ДЛА, ЦВД), пульсоксиметрию, внутрисосудистую термометрию, а также термометрию в подмышечной впадине. Кроме того, производился почасовой учет диуреза и

дренажных потерь. Измерение показателей гемодинамики выполняли с помощью катетера Swan-Ganz, используя метод препульмональной термодилуции.

Регистрация ЭКГ производилась по приезду в ОРИТ и далее 1 раз в сутки. Рентгенография органов грудной клетки выполнялась через 1 час после поступления в ОРИТ и далее 1 раз в сутки или чаще при наличии показаний.

Забор проб крови для оценки газового и электролитного состава крови, показателей кислотно-основного состояния, уровня гемоглобина выполнялся непосредственно после поступления пациента в ОРИТ и далее каждые 4 часа. Анализ показателей свертывающей системы крови также производился сразу при поступлении пациента в ОРИТ. Далее забор проб крови для выполнения коагулограммы осуществлялся один раз в сутки, если не возникало потребности в более частой оценке данных показателей. Исследования основных биохимических показателей (АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий белок, креатинин, мочевины), а также показателей клинического анализа крови выполнялись один раз в сутки. Оценка динамики маркеров повреждения миокарда подробно описана в Разделе 2.5, стр. 51.

Респираторная поддержка в ОРИТ выполнялась с помощью аппаратов «Drager Evita 4» (Drager, Германия). В раннем послеоперационном периоде ИВЛ осуществлялась в принудительно-вспомогательных режимах (SIMV, BiPAP). Подбор параметров респираторной поддержки выполнялся на основании анализа газового состава крови. Экстубация производилась на фоне ясного сознания, самостоятельного дыхания, адекватного газообмена, удовлетворительного мышечного тонуса. После экстубации самостоятельное дыхание осуществлялось на фоне инсuffляции увлажненного кислорода через носовые канюли с потоком 3-5 л/мин.

Обеспечение стабильной гемодинамики осуществлялось на основании оценки таких параметров как сердечный индекс (СИ), АД, ЦВД, ДЛА, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС). При сниженной преднагрузке (ЦВД < 8 мм рт. ст., ДЗЛА < 10 мм рт. ст.) в сочетании с артериальной гипотензией (АДср < 65

мм рт. ст.) и нормальным ИОПСС проводили дополнительную инфузионную терапию. Инотропная поддержка инициировалась в случае артериальной гипотензии ( $\text{АДср} < 65$  мм рт. ст.) в сочетании со сниженным СИ ( $\text{СИ} < 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>), наличием признаков венозной десатурации ( $\text{SvO}_2 < 60\%$ ) при адекватной преднагрузке левого желудочка ( $\text{ДЗЛА} > 10$  мм рт.ст.). В качестве инотропного препарата первой линии назначали дофамин (дозировка 4-8 мкг/кг/мин). В случае неэффективности дофамина использовался эпинефрин (дозировка 0,03–0,1 мкг/кг/мин). При наличии артериальной гипотензии, вызванной системной вазоплегией, инициировали вазопрессорную поддержку норэпинефрином в дозировке, необходимой для поддержания  $\text{АДср} > 65$  мм рт. ст.

При стабильном клиническом на протяжении 4 часов наблюдения на фоне ясного сознания, спонтанного эффективного дыхания, стабильной гемодинамики без инотропной и вазопрессорной поддержки, адекватного диуреза пациент переводился в профильное отделение под наблюдение дежурного персонала.

## **2.5. Методология изучения результатов применения удаленного ишемического прекондиционирования**

### **2.5.1. Методы оценки защиты миокарда при применении удаленного ишемического прекондиционирования**

С целью оценки кардиопротективной эффективности ДИП производился анализ динамики концентрации маркера повреждения миокарда тропонина I (TnI). Концентрация TnI определялась в следующих точках: перед индукцией анестезии, через 30 минут, 12, 24, 36 и 48 часов после отлучения от ИК. Также производился расчет площади под кривой (AUC) динамики концентрации TnI и определение пиковых значений TnI. Измерение концентрации TnI выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Abbott Architect STAT Troponin-I Reagent Kit» на аппарате «Beckman coulter Access 2» (Beckman Coulter, США).

Кроме того, для оценки кардиопротективного воздействия ДИП методом препульмональной термодилуции выполнялось измерение следующих показателей центральной гемодинамики: СИ, индекс ударного объема (ИУО), АДср, ИОПСС, ЦВД, ДЗЛА, среднее давление легочной артерии (ДЛАСр), а также индекс легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС).

Измерение указанных показателей выполняли непосредственно перед оперативным вмешательством и далее через 30 минут, 12, 24, 36 и 48 часов после отлучения ИК.

### **2.5.2. Анализ клинических показателей периоперационного периода аорто-коронарного шунтирования**

С целью оценки кардиопротекции выполнялся учет следующих клинических показателей периоперационного периода АКШ:

- Характер восстановления ритма сердца после реперфузии и снятия зажима с аорты (самостоятельное восстановление, необходимость применения электроимпульсной терапии (ЭИТ), использование временной электрокардиостимуляции).
- Частоту возникновения нарушений ритма сердца, требующих ЭИТ или медикаментозной коррекции в раннем послеоперационном периоде АКШ.
- Потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке путем расчета инотропного (ИИ) и вазоактивного (ВИ) индексов.
- Наличие и структура осложнений.
- Длительность респираторной поддержки в послеоперационном периоде АКШ.
- Длительность нахождения в ОРИТ.
- Длительность госпитализации.
- Летальность.

## 2.6. Измерение объемов конечностей

Как было указано в Главе 1, в различных протоколах ДИП используют эпизоды ИР одной верхней или нижней конечности, в то время как наш коллектив впервые в мире предложил в клинической практике проводить ИР двух нижних конечностей. Следует отметить, что в доступной литературе отсутствуют данные об абсолютных значениях объемов тканей конечностей, подвергаемых эпизодам ИР, что затрудняет объективное сравнение используемых методик ДИП. С целью оценки соотношения объемов тканей, подвергаемых эпизодам ИР в различных протоколах ДИП, мы выполнили исследование значений объемов тканей верхних и нижних конечностей. В исследовании принимали участие молодые мужчины ( $n = 21$ ) в возрасте от 23,7 до 27,8 лет с диапазоном роста от 163 до 195 см и весом от 63 до 105 кг. Измерение объема конечностей производилось с использованием устройства, функционирующего по принципу закона Архимеда. Данное устройство представлено в виде двух емкостей с известной площадью сечения, выполненных в форме параллелепипедов, причем высота первой емкости соответствует длине нижней конечности, а второй – длине верхней конечности (Сазонов А.Б. и соавт., 2011 г.) (Рисунок 2.5, стр. 54).

Принцип работы устройства следующий: обе емкости наполняются водой до двух третей своего объема, как показано на Рисунке 2.5, стр. 54. Далее фиксируется исходный уровень водного столба в каждой емкости. Для измерения объема конечности испытуемый погружает ногу (до уровня тазобедренного сустава) или руку (до уровня плечевого сустава) в емкость. После стабилизации уровня жидкости фиксируется разница в показателях высоты водного столба до и после погружения конечности. Расчет искомого объема конечности происходит по следующей формуле:

$V_{\text{конечности}} (\text{см}^3) = S_{\text{сечения емкости}} (\text{см}^2) \times \Delta \text{ высоты вод.ст.} (\text{см})$ , где  $V_{\text{конечности}}$  – объем конечности,  $S_{\text{сечения емкости}}$  – площадь сечения емкости,  $\Delta \text{ высоты вод.ст.}$  – разница по модулю в показателях высоты водного столба до и после погружения конечности.

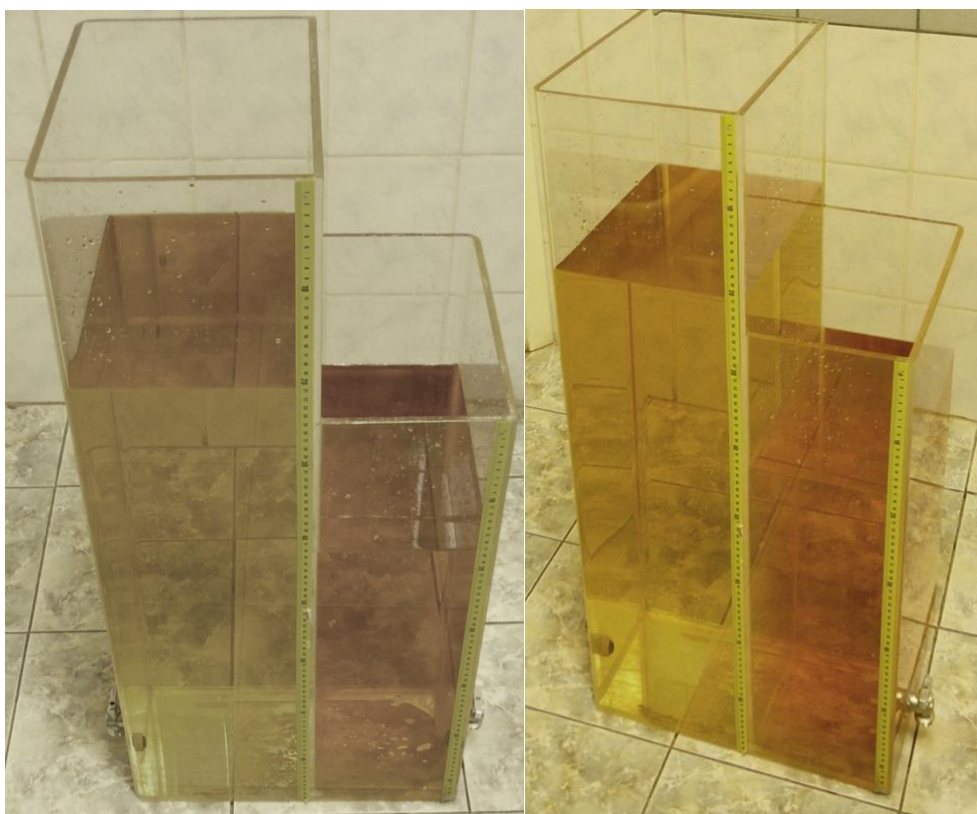


Рисунок 2.5 - Устройство для измерения объемов конечностей (Сазонов А.Б. и соавт., 2011 г.)

## 2.7. Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью программы Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) и U-критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Многогрупповое сравнение выполняли с помощью теста Ньюмана–Кейсла (Newman-Keuls test). Сравнения качественных показателей осуществляли с помощью критерия Хи-квадрат. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения, в виде медиана (Q1; Q3) при ненормальном распределении. Критическим уровнем значимости считали  $p=0,05$ .

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Оценка влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ишемии-реперфузии, на эффективность защиты миокарда при применении удаленного ишемического прекондиционирования

##### 3.1.1. Данные об исходном состоянии пациентов и основные показатели, характеризующие течение интраоперационного периода в исследуемых группах

Данные об исходном состоянии пациентов отображены в Таблице 3.1. Статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

Таблица 3.1 – Исходные характеристики пациентов в исследуемых группах, n = 73

Показатель		КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	ДИП2Сево (n = 23)
Возраст, лет, М ± SD		63 (59; 68,5)	62,5 (58; 68)	63 (58; 67)
Пол	Мужчины, абс. (%)	17 (70,8%)	20 (70,0%)	17 (73,9%)
	Женщины, абс. (%)	7 (29,2%)	6 (30,0%)	6 (26,1%)
ППТ, М ± SD		1,97 ± 0,21	1,97 ± 0,16	1,96 ± 0,17
ГБ, абс., (%)		24 (100%)	26 (100%)	23 (100%)
ИМ в анамнезе, абс., (%)		15 (62,5%)	17 (65,3%)	15 (65,2%)
Стенокардия напряжения, абс., (%)		22 (91,6%)	24 (92,3%)	22 (95,6%)
ФВ ЛЖ, (%), медиана (Q1; Q3)		63 (58; 71,5)	60 (57; 68)	62 (55; 68)

ППТ – площадь поверхности тела; ГБ – гипертоническая болезнь; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

При сравнении основных показателей, характеризующих течение интраоперационного периода АКШ, статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Основные показатели интраоперационного течения АКШ в исследуемых группах (анестезия севофлураном), n = 73

Показатель	КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	ДИП2Сево (n = 23)
Время ИК, мин, M $\pm$ SD	95,3 $\pm$ 23,4	92,5 $\pm$ 31,08	95,6 $\pm$ 32,7
Время пережатия аорты, мин, M $\pm$ SD	58,1 $\pm$ 10,3	53,0 $\pm$ 20,1	55,3 $\pm$ 18,4
Количество шунтированных артерий, абс., медиана (Q1; Q3)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4)

ИК – искусственное кровообращение.

Отсутствие статистически значимых различий между группами при сравнении данных об исходном состоянии пациентов, а также основных показателей, характеризующих течение интраоперационного периода АКШ, позволили перейти к следующему этапу исследования. Следующий этап исследования предполагал изучение показателей, характеризующих периоперационную кардиопротекцию.

### **3.1.2. Влияние удаленного ишемического preconditionирования на биохимические показатели повреждения миокарда**

Как следует из данных, представленных в Таблице 3.3 (стр. 57), было обнаружено закономерное увеличение концентрации TnI после выполнения основного этапа операции. Во всех исследуемых группах на протяжении всего периода наблюдения медианы показателей концентрации TnI значимо превышали исходные значения, причем максимальные показатели были отмечены в точке 12 часов. При межгрупповом анализе с использованием теста Ньюмана-Кейсла для многогруппового сравнения (Таблица 3.3, стр. 57) были получены следующие данные: при применении ДИП с использованием ИР двух конечностей (группа ДИП2Сево) уровень TnI был значимо ниже в точках 12, 24 и 36 часов по



сравнению с группой контроля (КонтрСево). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево, а также группами ДИП1Сево и ДИП2Сево статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 3.3 - Концентрация ТnI в исследуемых группах (анестезия севофлураном), медиана (Q1; Q3), n = 73

Этап	1 КонтрСево (n = 24)	2 ДИП1Сево (n = 26)	3 ДИП2Сево (n = 23)	Тест Ньюмана- Кейсла
Исходно	0,01 (0,01; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	$P_{1-2}=0,97$ $P_{1-3}=0,98$ $P_{2-3}=1,00$
30 минут	0,66 (0,33; 1,43)	0,60 (0,36; 0,84)	0,67 (0,29; 0,98)	$P_{1-2}=0,138$ $P_{1-3}=0,153$ $P_{2-3}=0,628$
12 часов	1,83 (1,3; 2,24)	1,55 (0,94; 2,06)	1,28 (0,75; 1,63)	$P_{1-2}=0,067$ $P_{1-3}=0,020$ $P_{2-3}=0,374$
24 часа	1,44 (0,98; 2,26)	1,21 (0,83; 1,65)	1,17 (0,55; 1,66)	$P_{1-2}=0,227$ $P_{1-3}=0,046$ $P_{2-3}=0,231$
36 часов	1,26 (0,86; 1,72)	0,94 (0,64; 1,33)	0,81 (0,47; 1,24)	$P_{1-2}=0,283$ $P_{1-3}=0,035$ $P_{2-3}=0,150$
48 часов	0,92 (0,55; 1,3)	0,67 (0,43; 0,92)	0,51 (0,32; 0,77)	$P_{1-2}=0,963$ $P_{1-3}=0,291$ $P_{2-3}=0,147$

В Таблице 3.4 (стр. 58) представлены данные о максимальных значениях ТnI, отмеченных у пациентов на этапах исследования (ТnIпик). Была обнаружена тенденция к меньшим значениям ТnIпик в группе использования ИР двух нижних

конечностей (ДИП2Сево), однако статистически значимых различий обнаружено не было.

Анализ значений показателя площади под кривой динамики концентрации TnI за 48 ч (AUCTnI) выявил статистически значимые различия между группами КонтрСево и ДИП2Сево, свидетельствующие о наличии кардиопротективного воздействия при использовании эпизодов ИР двух нижних конечностей (Рисунок 3.1, стр. 59). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево статистически значимых различий выявлено не было, что указывало на недостаточное кардиопротективное воздействие при выполнении эпизодов ИР только одной нижней конечности.

Таблица 3.4 - Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования, и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI в исследуемых группах (анестезия севофлураном), медиана (Q1; Q3), n = 73

Показатель	1 КонтрСево (n = 24)	2 ДИП1Сево (n = 26)	3 ДИП2Сево (n = 23)	Тест Ньюмана- Кейсла
TnI <sub>пик</sub> , нг/мл	1,84 (1,26; 2,46)	1,70 (1,00; 2,34)	1,33 (0,88; 1,71)	P <sub>1-2</sub> =0,480 P <sub>1-3</sub> =0,118 P <sub>2-3</sub> =0,199
AUCTnI, нг/мл/48 ч	64,8 (45,6; 93,2)	51,8 (33,6; 74,0)	44,1 (27,1; 65,3)	P <sub>1-2</sub> =0,133 P <sub>1-3</sub> =0,028 P <sub>2-3</sub> =0,228

TnI<sub>пик</sub> – максимальное значение TnI, отмеченное у пациентов на этапах исследования; AUCTnI – площадь под кривой динамики концентрации TnI.

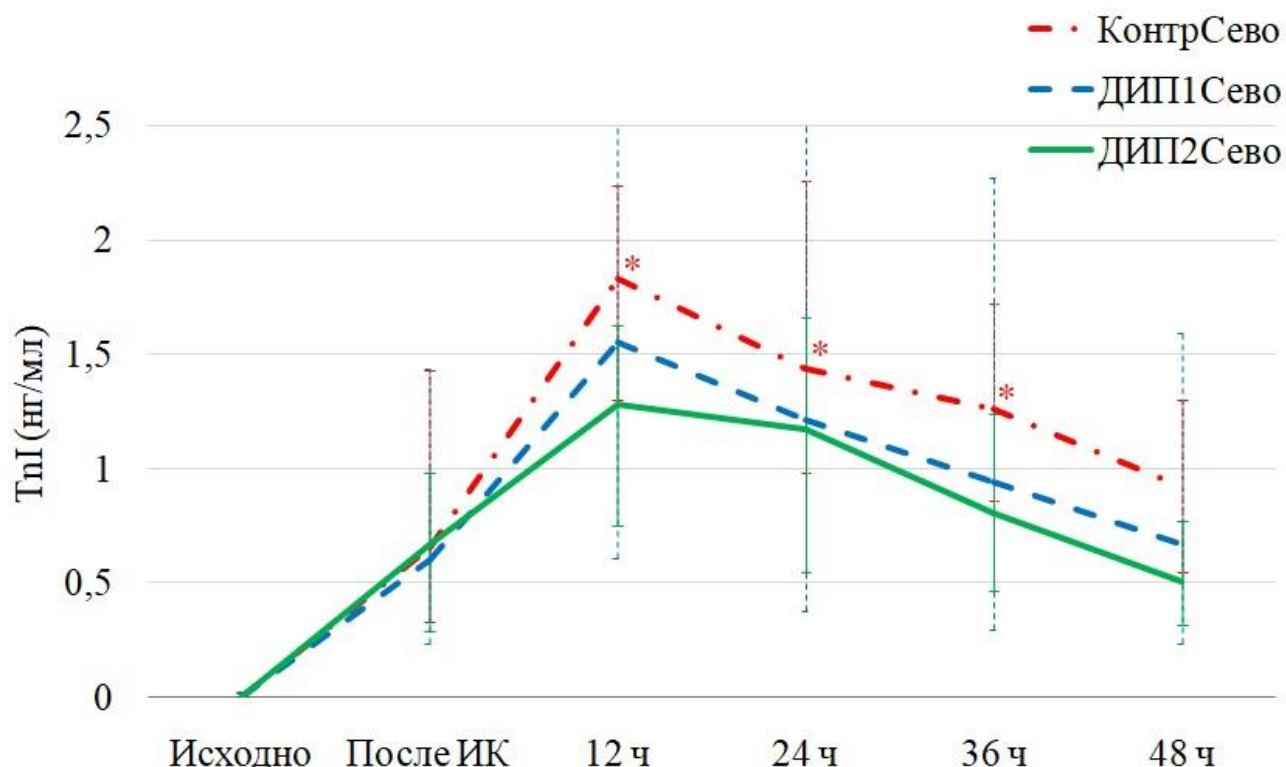


Рисунок 3.1 - Динамика концентрации TnI в исследуемых группах (анестезия севофлураном), медиана (Q1; Q3). \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой КонтрСево. ИК – искусственное кровообращение.

### 3.1.3. Изменения гемодинамики при применении удаленного ишемического preconditionирования

#### 3.1.3.1. Гемодинамика большого круга кровообращения

Анализ показателей гемодинамики большого круга кровообращения показал статистически значимое увеличение СИ в сравнении с предоперационными данными во всех исследуемых группах на протяжении всего периода мониторинга показателей центральной гемодинамики (Рисунок 3.2, стр. 60). Кроме того, исследование гемодинамических показателей выявило статистически значимое снижение ИОПСС по сравнению с предоперационным уровнем (Рисунок 3.3, стр. 61). Подобные гемодинамические изменения, по всей видимости, связаны с несколькими факторами, а именно: ограничением водного режима непосредственно перед операцией, ввиду чего у большинства пациентов исходно отмечались признаки гиповолемии, и, как следствие, наблюдались

сниженные показатели производительности сердца (СИ и ИУО). Рост производительности сердца в постперфузионном периоде, вероятно, был обусловлен созданием оптимальной преднагрузки на фоне назначения инфузионной терапии, реваскуляризацией миокарда, а также активацией системного воспалительного ответа (СВО). Статистически значимое снижение ИОПСС после отлучения от ИК, по всей видимости, также является следствием активации СВО.

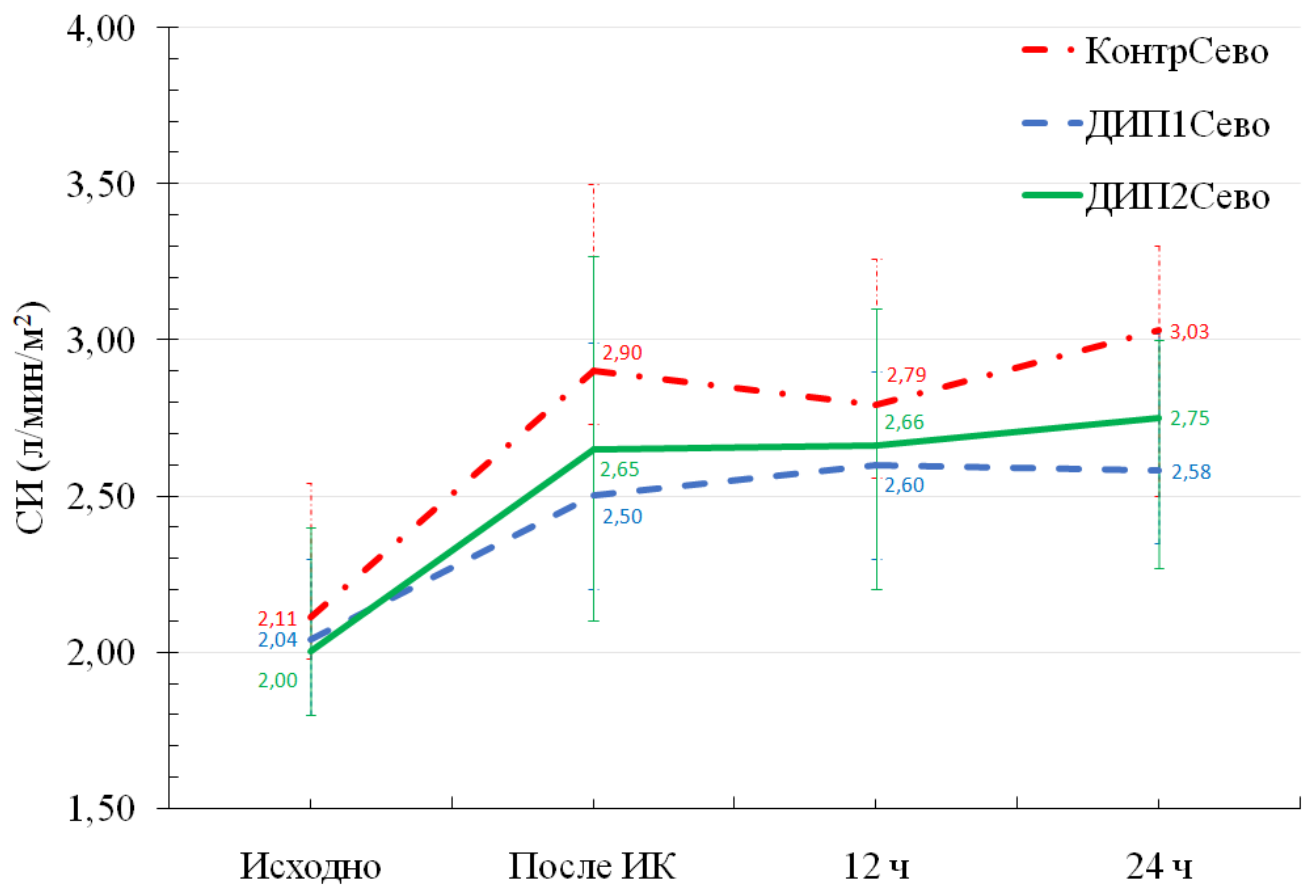


Рисунок 3.2 – Динамика СИ в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия севофлураном), (Q1; Q3).

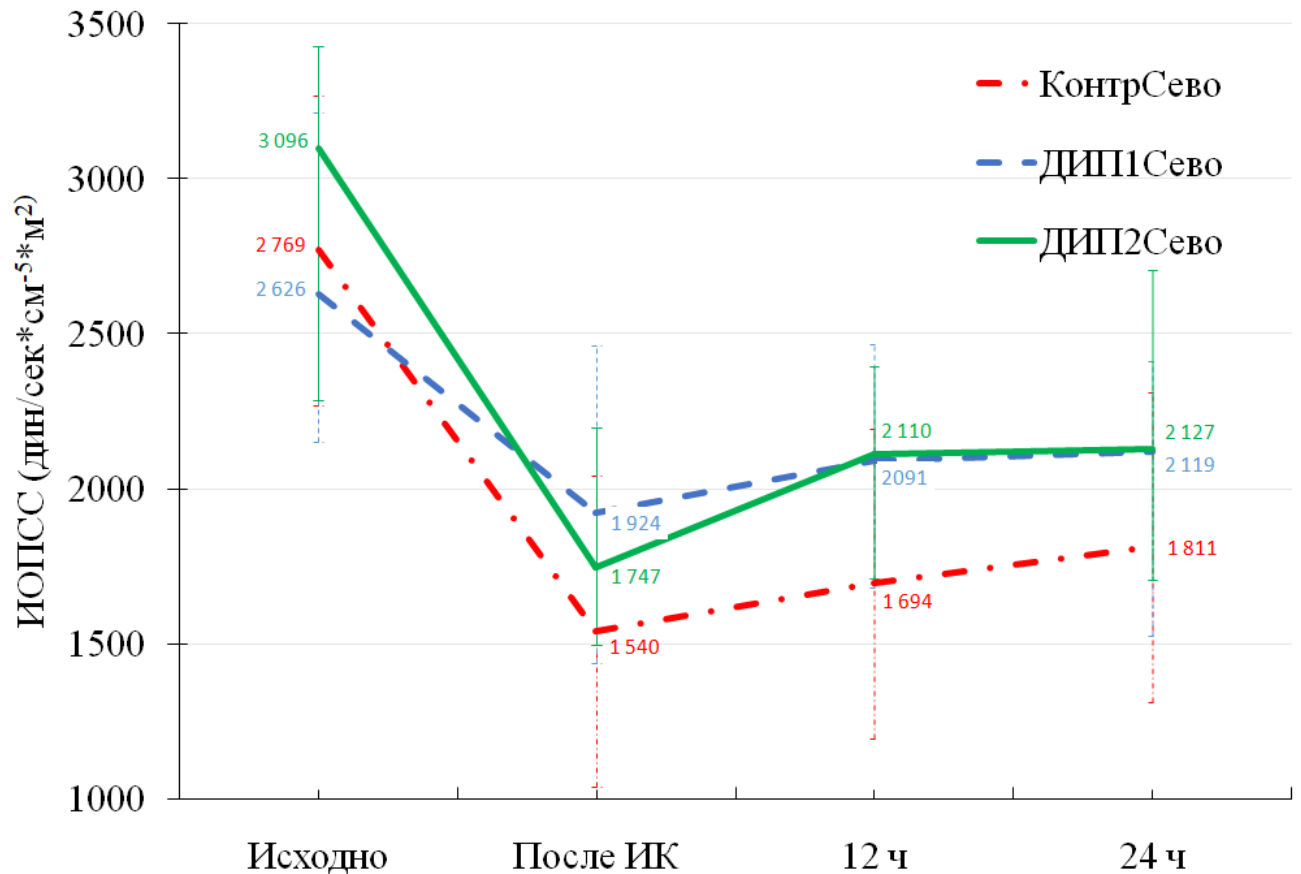


Рисунок 3.3 - Динамика ИОПСС в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия севофлураном), медиана (Q1; Q3). ИК – искусственное кровообращение.

Выполненный анализ не выявил статистически значимых различий между группами в показателях гемодинамики большого круга кровообращения на протяжении всего периода наблюдения (Таблица 3.5, стр. 62). Таким образом, ДИП (удаленное ишемическое прекондиционирование) не влияло на показатели производительности сердца, а также на ИОПСС.

Таблица 3.5 – Показатели, характеризующие гемодинамику большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном), n = 73

Показатель		Исходно	30 минут после ИК	12 часов после ИК	24 часа после ИК
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрСево	2,11 (1,98; 2,54)	2,90 (2,73; 3,50)*	2,79 (2,56; 3,26)*	3,03 (2,50; 3,30)*
	ДИП1Сево	2,04 (1,80; 2,30)	2,50 (2,20; 2,99)*	2,60 (2,30; 2,90)*	2,58 (2,35; 3,02)*
	ДИП2Сево	2,00 (1,80; 2,40)	2,65 (2,10; 3,27)*	2,66 (2,20; 3,10)*	2,75 (2,27; 3,0)*
ИУО, мл/м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрСево	33,4 (29,6; 36,7)	37,7 (34,1; 46,8)	34,8 (28,5; 39,9)	36,0 (28,5; 41,6)
	ДИП1Сево	34,7 (30,1; 40,5)	34,02 (28,8; 37,5)	32,7 (28,7; 36,6)	31,8 (28,6; 35,1)
	ДИП2Сево	34,0 (29,8; 43,4)	36,1 (32,5; 39,1)	32,3 (30,7; 38,7)	31,0 (28,8; 37,0)
ИОПСС, дин/сек*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрСево	2769 (2489; 2993)	1540 (1336; 2077)*	1694 (1274; 2314)*	1811 (1441; 2247)*
	ДИП1Сево	2626 (2150; 3215)	1924 (1436; 2463)*	2091 (1681; 2465)*	2119 (1526; 2412)*
	ДИП2Сево	3096 (2284; 3426)	1747 (1494; 2196)*	2110 (1709; 2393)*	2127 (1707; 2704)*
АДср, мм рт. ст., М ± SD	КонтрСево	82 ± 16	74 ± 10	79 ± 12	83 ± 8
	ДИП1Сево	80 ± 12	69 ± 11	78 ± 11	82 ± 14
	ДИП2Сево	81 ± 13	69 ± 10	81 ± 12	80 ± 6

\* -  $p < 0,05$ , при сравнении с исходными показателями. СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; АДср – среднее артериальное давление; ИК – искусственное кровообращение.

### **3.1.3.2. Гемодинамика малого круга кровообращения**

Анализ показателей, характеризующих гемодинамику малого круга кровообращения, не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах, однако отмечалась тенденция к росту ДЛАСр, ДЗЛА, ЦВД, а также снижению ИЛСС по сравнению с исходными показателями. Рост таких показателей как ЦВД и ДЗЛА, по всей видимости, был обусловлен уже упомянутыми обстоятельствами: гиповолемией в предоперационном периоде и адекватной преднагрузкой в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах. В свою очередь тенденция к росту ДЛАСр и снижению ИЛСС, вероятно, была обусловлена повышением интенсивности транспульмонального кровотока вследствие увеличения производительности сердца.

На протяжении всего периода мониторинга гемодинамики статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (Таблица 3.6, стр. 64). Таким образом, мы не обнаружили влияния ДИП на гемодинамику малого круга кровообращения.

Таблица 3.6 – Показатели, характеризующие гемодинамику малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном), n = 73

Показатель		Исходно	30 минут после ИК	12 часов после ИК	24 часа после ИК
ЦВД, мм рт. ст., медиана (Q1; Q3)	КонтрСево	5 (3; 7)	7,5 (4,5; 10,5)	8 (5; 11)	9,5 (8; 10)
	ДИП1Сево	5,5 (2; 9)	7,5 (3,5; 9)	7,0 (5,5; 9)	10 (9; 13)
	ДИП2Сево	5 (3; 7)	7 (3; 12)	8 (6; 9)	9,5 (6; 13)
ДЛАСр, мм рт. ст., медиана (Q1; Q3)	КонтрСево	14 (11; 15)	18 (15; 22)	15 (12; 17)	16,5 (13; 18)
	ДИП1Сево	15 (10; 19)	17 (11; 20)	16,5 (15; 20)	18,5 (15; 22,5)
	ДИП2Сево	15 (12; 20)	18 (10; 21)	16 (13; 20)	16,5 (15; 20)
ИЛСС, дин/сек*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup> , М ± SD	КонтрСево	235 ± 121	185 ± 84	179 ± 67	155 ± 60
	ДИП1Сево	228 ± 97	189 ± 73	183 ± 105	158 ± 68
	ДИП2Сево	259 ± 144	202 ± 50	188 ± 78	171 ± 46
ДЗЛА, мм рт. ст., медиана (Q1; Q3)	КонтрСево	7 (5; 9,5)	10 (8,5; 13,5)	10 (8; 11)	10,5 (8; 11)
	ДИП1Сево	8 (5; 11)	10 (6; 12)	10 (9; 14)	10 (8,5; 12,5)
	ДИП2Сево	8 (5; 10,5)	10 (6; 13)	10 (7; 12)	10 (9; 11)

ЦВД – центральное венозное давление; ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; ИК – искусственное кровообращение.



Проведенный анализ гемодинамики продемонстрировал закономерные изменения, характерные для АКШ, выполненного в условиях ИК, у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ, а именно: увеличение показателей производительности сердца и снижение общего периферического сопротивления. Нами не было обнаружено какого-либо влияния ДИП (удаленного ишемического прекондиционирования) на гемодинамику в периоперационном периоде АКШ.

### **3.1.4. Клинические показатели периоперационного периода аорто-коронарного шунтирования при применении удаленного ишемического прекондиционирования**

При сравнении клинических показателей периоперационного периода коронарного шунтирования с применением различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном (Таблица 3.7) была отмечена тенденция к меньшей длительности нахождения в ОРИТ пациентов, которым ДИП осуществлялось путем выполнения ИР двух нижних конечностей (группа ДИП2Сево). Кроме того, в этой группе было обнаружено статистически значимое различие с контрольной группой в частоте возникновения аритмий, требовавших электроимпульсной терапии или медикаментозного лечения (1 случай против 6,  $p = 0,047$ ).

Таблица 3.7 - Основные клинические показатели периоперационного периода АКШ у пациентов исследуемых групп (анестезия севофлураном),  $n = 73$

Показатель	КонтрСево (n=24)	ДИП1Сево (n=26)	ДИП2Сево (n=23)
Продолжительность ИВЛ, ч., $M \pm SD$	$14 \pm 5$	$16 \pm 6$	$16 \pm 5$
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч., медиана (Q1; Q3)	21 (18; 22)	22 (19; 24)	17 (9,5; 23)
ФЖ в операционной после ИК, абс. (%)	3 (12,5%)	2 (7,7%)	1 (4,3%)

Продолжение таблицы 3.7

Показатель	КонтрСево (n=24)	ДИП1Сево (n=26)	ДИП2Сево (n=23)
ФП, абс. (%)	2 (8,3%)	2 (7,7%)	0 (0%)
Нарушения ритма сердца, требующие ЭИТ или медикаментозной коррекции, абс. (%)	6 (25%)	4 (15,4 %)	1 (4,3%)*
Инотропная терапия, ИИ > 5, абс. (%)	0 (0%)	2 (7,7%)	1 (4,3%)
Вазопрессорная терапия, ВИ > 5, , абс. (%)	11 (45,8%)	11 (42,3%)	9 (39,1%)
ОНМК, абс. (%)	1 (4,1 %)	0 (0%)	0 (0%)
Делирий, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)
Дыхательная недостаточность, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8,6%)
ЗПТ, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Кровотечение, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Инфекции, абс. (%)	1 (4,1%)	1 (3,8%)	2 (8,6%)
Летальные исходы, абс.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Продолжительность госпитализации, сут., медиана (Q1; Q3)	16 (13,5; 19)	16 (14; 20)	19 (14; 22)

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой КонтрСево. ФЖ – фибрилляция желудочков; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ФП – фибрилляция предсердий; ИИ – инотропный индекс; ВИ – вазоактивный индекс; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ЭИТ – электроимпульсная терапия.

### 3.1.5. Изучение объемов конечностей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при индукции дистантного ишемического прекондиционирования

Антропометрические данные добровольцев, участвующих в исследовании, представлены в таблице 3.8. Выборка была представлена только молодыми мужчинами (от 23,7 до 27,8 лет) с диапазоном роста от 163 до 195 см и весом от 63 до 105 кг. Измерение объема конечностей производилось с использованием метода, основанного на законе Архимеда, подробно описанного в Разделе 2.6 (стр. 53). Полученные результаты измерений приведены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Результаты измерения объемов конечностей, которые могут быть использованы для индукции дистантного ишемического прекондиционирования,  $M \pm SD$ ,  $n = 21$

Показатель	Значение
Возраст, лет	$25,49 \pm 1,37$
Рост, см	$180,29 \pm 8,27$
Вес, кг	$78,52 \pm 12,57$
Площадь поверхности тела, $m^2$	$1,98 \pm 0,17$
Объем верхней конечности, $cm^3$	$3497,5 \pm 671,6$
Объем нижней конечности, $cm^3$	$10871,1 \pm 2221,38$
Отношение объема нижней конечности к объему верхней конечности, абс.	$3,13 \pm 0,48$
Отношение объема двух нижних конечностей к объему верхней конечности, абс.	$6,27 \pm 0,96$

Принимая во внимание ограничения исследования, связанные с незначительным объемом выборки и включением только добровольцев молодого возраста, можно утверждать, что при выполнении ДИП на нижней конечности объем тканей, подвергаемых эпизодам ИР, приблизительно в 3 раза превышает таковой при ДИП, выполняемом на верхней конечности.

В попытке повысить кардиопротективные эффекты ДИП мы впервые в мире применили протокол с эпизодами ИР двух нижних конечностей при АКШ, выполненном в условиях ИК. Учитывая тот факт, что в абсолютном большинстве исследования ДИП в кардиохирургии были выполнены с использованием ИР только одной верхней конечности, особенностью нашего протокола стало приблизительно шестикратное (Таблица 3.8) повышение объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР. Возможно, именно это обстоятельство определило достижение в нашем исследовании не только положительных лабораторных, но и благоприятных клинических результатов.

### **3.2. Влияние пропофола на защиту сердца при применении удаленного ишемического прекондиционирования с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей**

Следующий этап работы был направлен на изучение влияния используемого анестетика на кардиопротективную эффективность удаленного ишемического прекондиционирования. С этой целью на этапе рандомизации были сформированы две группы пациентов с применением анестезии на основе пропофола. В группе КонтрПроп ишемическое прекондиционирование не использовали, в то время как в группе ДИП2Проп применяли протокол ДИП с ИР двух нижних конечностей.

#### **3.2.1. Данные об исходном состоянии пациентов и основные показатели, характеризующие течение интраоперационного периода в исследуемых группах**

Данные об исходном состоянии пациентов представлены в Таблице 3.9 (стр. 69). Анализ исходных характеристик пациентов не выявил статистически значимых различий между группами. При сравнении показателей, характеризующих интраоперационное течение АКШ, статистически значимых различий между группой контроля (КонтрПроп) и группой ДИП с ИР двух нижних конечностей (ДИП2Проп) обнаружено не было (Таблица 3.10, стр. 69).

Таблица 3.9 – Исходные характеристики пациентов в исследуемых группах, n = 46

Показатель		КонтрПроп (n = 22)	ДИП2Проп (n = 24)
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)		63,5 (58; 67)	61,5 (55; 64)
Пол	Мужчины, абс. (%)	17 (77,3%)	18 (75%)
	Женщины, абс. (%)	5 (22,7%)	6 (25%)
ППТ, М ± SD		1,97 ± 0,17	1,94 ± 0,20
ГБ, абс., (%)		21 (95,5%)	24 (100%)
ИМ в анамнезе, абс., (%)		15 (68,1%)	16 (66,6%)
Стенокардия напряжения, абс., (%)		21 (95,4%)	24 (100%)
ФВ ЛЖ, (%), медиана (Q1; Q3)		59 (53; 70)	60 (51; 72)

ППТ - площадь поверхности тела; ГБ – гипертоническая болезнь; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3.10 - Основные показатели интраоперационного течения АКШ в исследуемых группах (анестезия пропофолом), n = 46

Показатель		КонтрПроп (n = 22)	ДИП2Проп (n = 24)
Время ИК, мин, М ± SD		92,9 ± 22,7	89,6 ± 24,5
Время пережатия аорты, мин, М ± SD		53,2 ± 13,1	50,1 ± 15,1
Количество шунтированных артерий, абс., медиана (Q1; Q3)		3 (3; 4)	3,5 (3; 4)

ИК – искусственное кровообращение.

Отсутствие статистически значимых различий между группами при сравнении данных об исходном состоянии пациентов, а также основных показателей, характеризующих течение интраоперационного периода АКШ, позволило перейти к следующему этапу исследования. Следующий этап исследования предполагал изучение показателей, характеризующих периоперационную кардиопротекцию.

### **3.2.2. Влияние удаленного ишемического preconditionирования на фоне анестезии пропофолом на биохимические показатели повреждения миокарда**

Как следует из представленных в Таблице 3.11 данных, мы обнаружили увеличение концентрации TnI после завершения периода ИК. В обеих группах медианы показателей концентрации TnI значимо превышали исходные значения на всех этапах исследования, причем максимальные показатели были отмечены в точке 12 часов. Проведенный межгрупповой анализ динамики концентрации TnI не выявил статистически значимых различий на всех этапах исследования между группой контроля (КонтрПроп) и группой ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом (Дип2Проп).

Таблица 3.11 - Концентрация TnI в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3), n = 46

Этап	КонтрПроп (n = 22)	Дип2Проп (n = 24)	Манна-Уитни U-тест
Исходно	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,01; 0,01)	p=0,72
30 минут	0,54 (0,40; 0,79)	0,67 (0,30; 1,37)	p=0,49
12 часов	1,79 (1,31; 2,10)	1,42 (0,99; 1,90)	p=0,20
24 часа	1,49 (0,93; 2,35)	1,06 (0,74; 1,63)	p=0,08
36 часов	1,14 (0,68; 2,10)	0,79 (0,50; 1,18)	p=0,13
48 часов	0,87 (0,39; 1,64)	0,60 (0,33; 1,10)	p=0,26

Мы не обнаружили статистически значимых различий между группой контроля и группой методики ДИП с ИР двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом при сравнении максимальных значениях TnI, отмеченных на этапах исследования (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3), n = 46

Этап	КонтрПроп (n = 22)	Дип2Проп (n = 24)	Манна-Уитни U-тест
TnI <sub>пик</sub> , нг/мл	2,11 (1,32; 2,89)	1,51 (0,99; 1,90)	p=0,09
AUC <sub>TnI</sub> , нг/мл/48 ч	60,6 (45,4; 99,6)	44,3 (34,4; 71,8)	p=0,09

TnI<sub>пик</sub> - максимальное значение TnI, отмеченное у пациентов на этапах исследования; AUC— площадь под кривой динамики концентрации TnI.

При сравнении площади под кривой динамики концентраций TnI не было выявлено статистически значимых различий между группами КонтрПроп и ДИП2Проп (Рисунок 3.4).

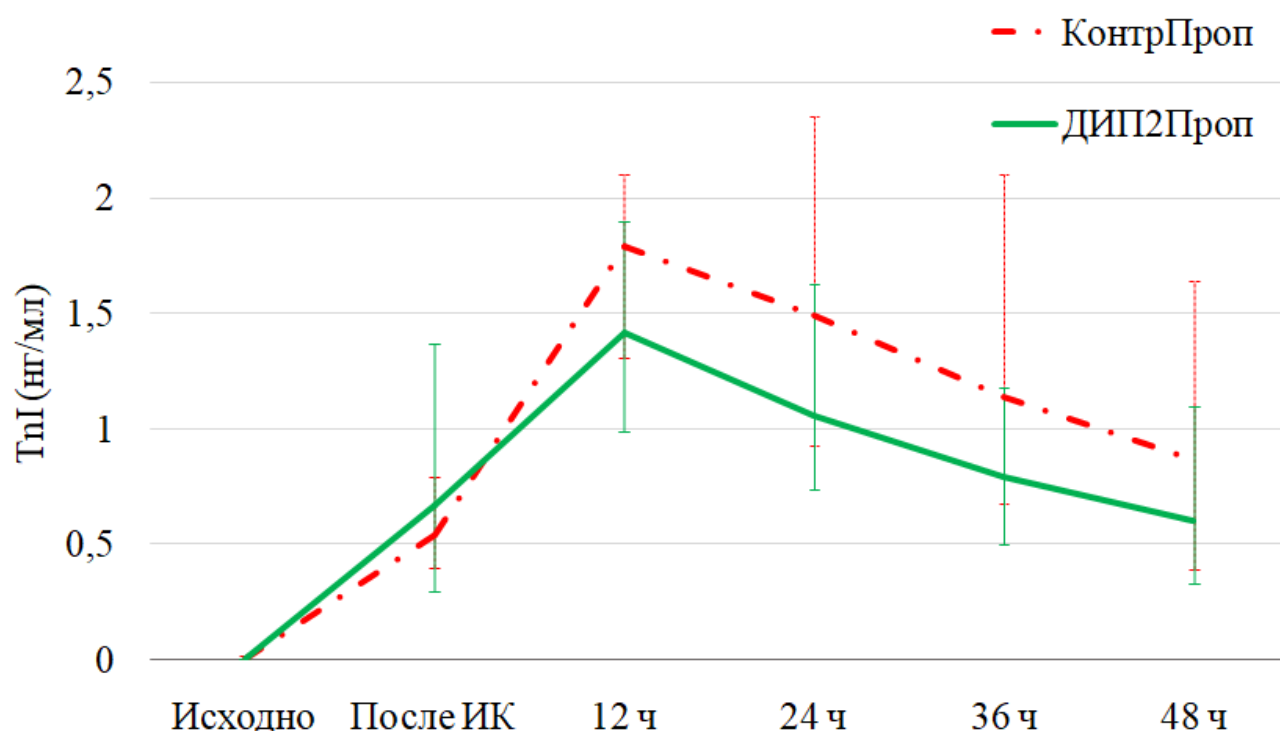


Рисунок 3.4 - Динамика концентрации TnI в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3). ИК – искусственное кровообращение.

Выполненное исследование показало, что использование большего объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР, не приводило к значимому росту кардиопротективного воздействия ДИП в случаях, когда методика применялась на фоне анестезии пропофолом. Следовательно, для увеличения кардиопротективного воздействия ДИП при АКШ в качестве основного анестетика должен использоваться севофлуран.

### **3.2.3. Изменения гемодинамики при применении удаленного ишемического preconditionирования на фоне анестезии пропофолом**

#### **3.2.3.1. Гемодинамика большого круга кровообращения**

Как и на предыдущем этапе исследования, анализ гемодинамических показателей большого круга кровообращения показал статистически значимое увеличение СИ, а также снижение ИОПСС в сравнении с исходными данными в двух исследуемых группах. Данные гемодинамические изменения отмечались уже через 30 минут после отлучения от ИК и сохранялись в течение всего периода мониторинга показателей центральной гемодинамики, как это показано на Рисунке 3.5 (стр. 73) и Рисунке 3.6 (стр. 74).



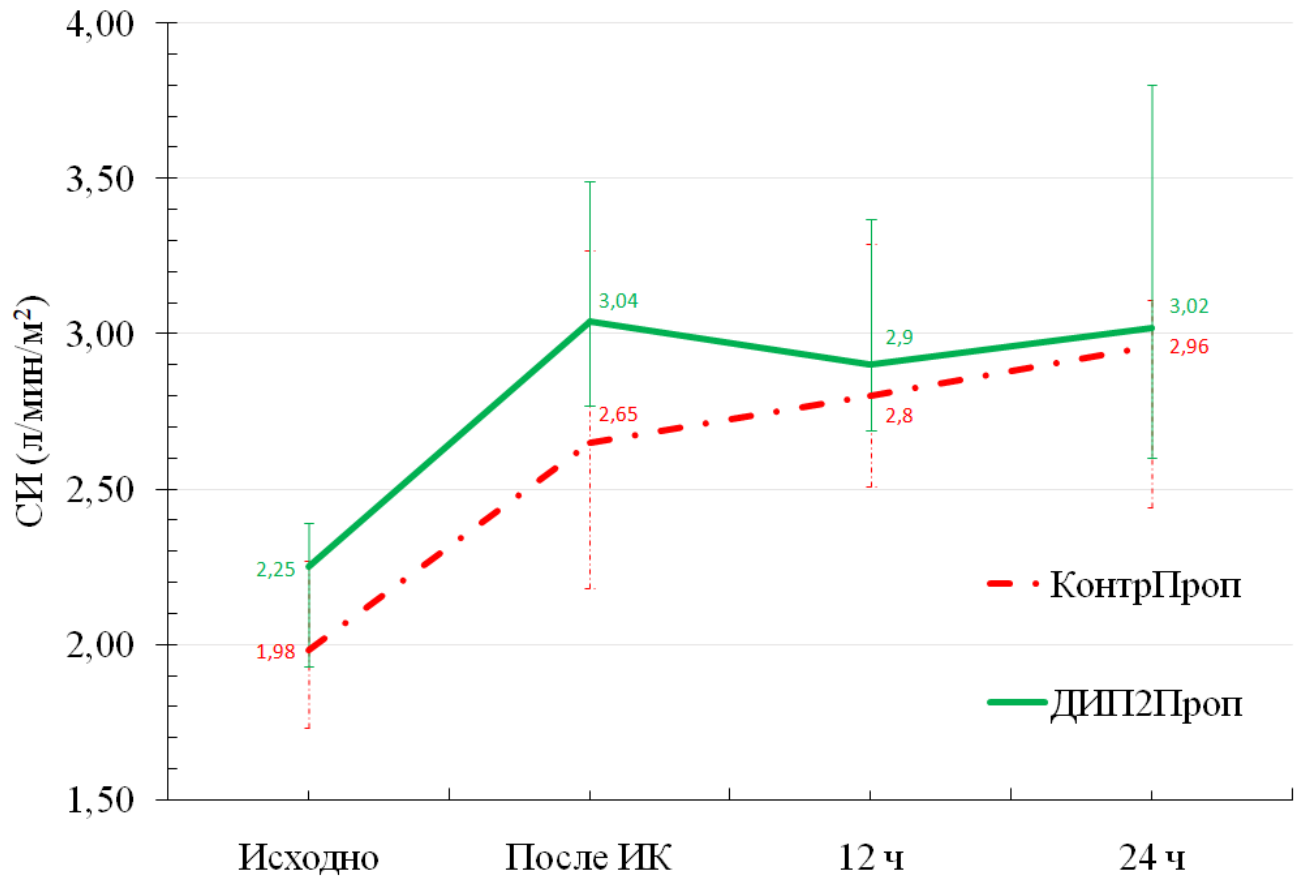


Рисунок 3.5 - Динамика СИ в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3).

Предполагаемые причины подобных изменений гемодинамики подробно описаны в Разделе 3.1.3 (стр. 59) и, вероятно, связаны с исходно сниженным волемическим статусом пациентов, созданием оптимальной преднагрузки в постперфузионном периоде, реваскуляризацией миокарда, а также активацией СВО.

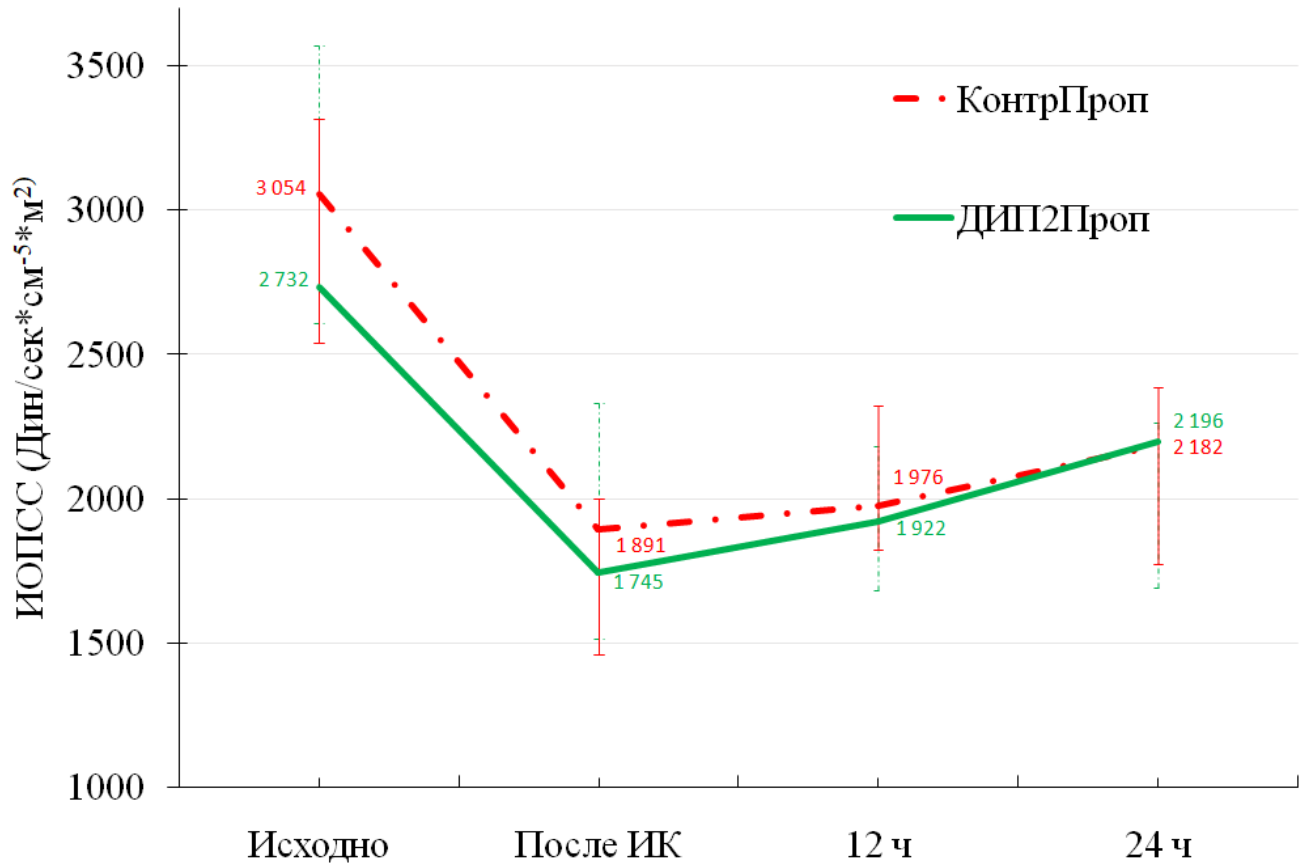


Рисунок 3.6 - Динамика ИОПСС в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3).

При сравнении групп КонтрольПроп и ДИП2Проп статистически значимых различий обнаружено не было (Таблица 3.13, стр. 75). Таким образом, полученные данные позволяют говорить об отсутствии влияния ДИП (удаленного ишемического preconditionирования) на гемодинамику большого круга кровообращения.

Таблица 3.13 - Показатели, характеризующие гемодинамику большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом), n = 46

Показатель		Исходно	30 минут после ИК	12 часов после ИК	24 часа после ИК
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрПроп	1,98 (1,73; 2,27)	2,65 (2,18; 3,27)*	2,80 (2,51; 3,29)*	2,96 (2,44; 3,11)*
	ДИП2Проп	2,25 (1,93; 2,39)	3,04 (2,77; 3,49)*	2,9 (2,69; 3,37)*	3,02 (2,6; 3,8)*
ИУО, мл/м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрПроп	29,5 (27,8; 37,7)	34,8 (25,9; 44,6)	34,4 (31,5; 37,2)	33,5 (21,8; 33,8)
	ДИП2Проп	30,7 (27,2; 36,8)	37,1 (31,6; 46,6)*	32,7 (30,8; 40,7)	33,1 (28,1; 39,6)
ИОПСС, дин/сек*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрПроп	3054 (2609; 3569)	1891 (1512; 2329)*	1976 (1682; 2182)*	2182 (1692; 2264)*
	ДИП2Проп	2732 (2538; 3313)	1745 (1461; 1999)*	1922 (1824; 2323)*	2196 (1771; 2383)*
АДср, мм рт. ст., М ± SD	КонтрПроп	84 ± 17	72 ± 7	82 ± 9	80 ± 7
	ДИП2Проп	83 ± 16	75 ± 7	82 ± 9	81 ± 11

\* - p < 0,05 при сравнении с исходными показателями. СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; АДср – среднее артериальное давление; ИК – искусственное кровообращение.

### 3.2.3.2. Гемодинамика малого круга кровообращения

Анализ показателей, характеризующих гемодинамику малого круга кровообращения, выявил статистически значимое повышение уровня ДЗЛА, ЦВД, ДЛАСр и снижение ИЛСС по сравнению с исходными данными (Таблица 3.14, стр. 77). Статистически значимая разница между исходными значениями ЦВД и ДЗЛА и последующими измерениями этих показателей, по всей видимости, связана с гиповолемией в доперфузионном периоде и адекватной преднагрузкой в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах. В свою очередь, рост ДЛАСр и снижение ИЛСС, вероятно, были обусловлены повышением интенсивности транспульмонального кровотока вследствие увеличения производительности сердца на фоне оптимальной преднагрузки.

При сравнении групп КонтрольПроп и ДИП2Проп статистически значимых различий обнаружено не было (Таблица 3.14, стр. 77). Таким образом, полученные данные позволяют говорить об отсутствии влияния ДИП (удаленного ишемического прекондиционирования) на гемодинамику малого круга кровообращения.

Таблица 3.14 - Показатели, характеризующие гемодинамику малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3), n = 46

Показатель		Исходно	30 минут после ИК	12 часов после ИК	24 часа после ИК
ЦВД, мм рт. ст.	КонтрПроп	5,5 (3; 7,5)	8 (5; 11)*	7 (4; 9,5)*	11 (10; 14)*
	ДИП2Проп	4,5 (6; 11)	8,5 (6; 11)*	9 (7; 11)*	12 (10; 13)*
ДЛАСр, мм рт. ст.	КонтрПроп	14,5 (11; 18)	17 (13,5; 20)*	18,5 (14; 21)*	22 (18; 28)*
	ДИП2Проп	15 (11; 17)	19 (15; 21,5)*	18 (15; 20)*	22 (21; 26)*
ИЛСС, дин/сек*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup>	КонтрПроп	241 (165; 347)	159 (126; 221)*	159 (110; 256)*	158 (131; 187)*
	ДИП2Проп	224 (179; 284)	147 (134; 214)*	160 (98,5; 226)*	159 (136; 183)*
ДЗЛА, мм рт. ст.	КонтрПроп	8 (5; 12)	12,5 (7; 14)*	13 (11; 14)*	13 (8,5; 17,5)*
	ДИП2Проп	7 (5; 10)	13 (8; 14)*	11 (9; 13)*	14 (10; 15)*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями. ЦВД – центральное венозное давление; ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; ИК – искусственное кровообращение.

### 3.2.4. Влияние удаленного ишемического preconditionирования на фоне анестезии пропофолом на клиническое течение периоперационного периода аорто-коронарного шунтирования

При сравнении клинических показателей периоперационного периода значимых различий между контрольной группой и группой ДИП на фоне анестезии с использованием пропофола выявлено не было (Таблица 3.15).

Учитывая данные, полученные в настоящем исследовании, можно утверждать, что для достижения наибольшего кардиопротективного воздействия ДИП перед АКШ должно включать эпизоды ИР двух нижних конечностей. Кроме того, в качестве основного анестетика должен использоваться севофлуран.

Таблица 3.15 - Основные клинические показатели периоперационного периода АКШ у пациентов исследуемых групп (анестезия пропофолом), n = 46

Показатель	КонтрПроп (n – 22)	ДИП2Проп (n – 24)
Продолжительность ИВЛ, ч., М ± SD	14 ± 6	13 ± 8
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч., медиана (Q1; Q3)	19 (15; 21)	21 (17; 22)
ФЖ в операционной после ИК, абс. (%)	3 (13,6%)	2 (8,3%)
ФП, абс. (%)	2 (9%)	0 (0%)
Нарушения ритма сердца, требующие ЭИТ или медикаментозной коррекции, абс. (%)	5 (22,7%)	2 (8,3%)
Инотропная терапия, ИИ > 5, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)
Вазопрессорная терапия, ВИ > 5, абс. (%)	9 (40%)	8 (33,3%)
ОНМК, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)
Делирий, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)
Дыхательная недостаточность, абс. (%)	0 (0%)	1 (4,1%)
ЗПТ, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 3.15

Показатель	КонтрПроп (n – 22)	ДИП2Проп (n – 24)
Кровотечение, абс. (%)	1 (4,5%)	0 (0%)
Инфекции, абс. (%)	1 (4,5%)	0 (0%)
Летальные исходы, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)
Продолжительность госпитализации, сут., медиана (Q1; Q3)	20 (15; 22)	20 (17; 22)

ФЖ – фибрилляция желудочков; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ФП – фибрилляция предсердий; ИИ – инотропный индекс; ВИ – вазоактивный индекс; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ЭИТ – электроимпульсная терапия.

### 3.3. Обсуждение полученных результатов

Выполненное нами исследование продемонстрировало кардиопротективную эффективность ДИП при АКШ, что было подтверждено не только на лабораторном, но и на клиническом уровне. Мы считаем, что причиной полученных результатов является выбранная стратегия повышения эффективности методики ДИП, которая была реализована следующими путями: усилением гуморального механизма ДИП за счет вовлечения большего объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР во время выполнения протокола методики ДИП, а также исключение факторов, угнетающих реализацию кардиопротективных эффектов исследуемого феномена.

В соответствии с критериями включения, в исследовании принимали участие пациенты с ИБС. Анализ литературы показал, что большинство работ, посвященных изучению кардиопротективной эффективности ДИП при АКШ, имели отрицательные результаты. Так, крупные исследования ERICCA и RIPHeart, в основном включавшие пациентов с длительно существующей ИБС, не выявили каких-либо преимуществ применения ДИП в отношении

кардиопротекции (MeuBohm P. et al., 2015; Hausenloy D. et al., 2015). Полученные результаты, по всей видимости, были связаны, в том числе с наличием ЛИП у данной группы пациентов, эффекты которого маскировали и, возможно, превосходили кардиопротекцию, вызываемую ДИП. Согласно данным многочисленных экспериментальных исследований в реализации кардиопротективных эффектов ДИП и ЛИП участвуют одни и те же клеточные структуры и молекулы, среди которых  $K_{ATP}$ -каналы, различные микроРНК, NO-синтетаза, а также ряд киназ (протеинкиназа-С, ERK, MEK, PI3K, Akt) (Нарыжная Н.В. и соавт., 2020). Однако также имеются сведения о том, что некоторые трансмиттеры, за счет которых реализуется обусловленная ДИП кардиопротекция, не играют существенной роли в инфаркт-лимитирующем эффекте ЛИП. Так, в экспериментальном исследовании на мышах показано, что фермент ГСК3 $\beta$ , ингибирование которого при применении ДИП сопровождается закрытием НМП в фазу реперфузии, не участвует в реализации кардиопротективных эффектов стенокардитического preconditionирования (McCarthy J. et al., 2011). Кроме того, не подтверждено участие в ЛИП протеинкиназы p38, C-Jun N-терминальной киназы, а также АМФ-активированной протеинкиназы – важнейших трансмиттеров ДИП (Xie S. et al., 2016; Нарыжная Н.В. и соавт., 2020). Таким образом, было получено теоретическое обоснование возможности дополнительной кардиопротекции с помощью ДИП у пациентов с ИБС. Для достижения указанного результата было необходимо разработать пути повышения кардиопротективной эффективности ДИП.

Один из предполагаемых способов повышения эффективности исследуемой методики заключался в усилении триггерной фазы ДИП. Нами была выдвинута гипотеза о том, что вовлечение большего объема ткани, подвергаемой эпизодам ИР во время применения ДИП, индуцирует более выраженный гуморальный ответ, что позволит превзойти кардиопротективные эффекты ЛИП. Стоит отметить, что в вышеупомянутых крупных исследованиях ДИП, а также в абсолютном большинстве работ, посвященных эффективности ДИП при АКШ,



протокол ДИП выполнялся путем выполнения эпизодов ИР одной верхней конечности, что по нашему мнению вызывало недостаточный гуморальный ответ, и как следствие, отсутствие кардиопротекции, обусловленной ДИП. Нам известно лишь о двух экспериментальных работах, посвященных изучению влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ИР во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективную эффективность методики. Результаты данных исследований носят противоречивый характер. Так, в эксперименте на крысах, выполненном под руководством Lieder H.R., было показано, что увеличение массива тканей повышает эффективность прекондиционирования (Lieder H.R. et al., 2019), в то время как в исследовании Johnsen J. и соавт. были получены противоположные данные (Johnsen J. et al. 2016). В нашей работе впервые на клиническом уровне была произведена оценка влияния объема тканей, подвергаемых ИР, на кардиопротективную эффективность ДИП. Учитывая тот факт, что в абсолютном большинстве исследования ДИП в кардиохирургии были выполнены с использованием ИР только одной верхней конечности, особенностью нашего протокола стало приблизительно шестикратное (Таблица 3.8, стр. 67) увеличение объема тканей, подвергаемых эпизодам ИР, что, по нашему мнению, и повлияло на результаты исследования. Таким образом, мы показали, что применение ДИП с ИР двух нижних конечностей обладает преимуществом перед протоколом ДИП, подразумевающим ИР одной нижней конечности, как на лабораторном, так и на клиническом уровне.

Следующий способ, направленный на усиление кардиопротекции, обусловленной применением ДИП, заключался в исключении факторов, угнетающих реализацию эффектов данного феномена. Как указано в Разделе 1.6 (стр. 27), такие факторы как пожилой возраст (старше 75 лет), СД, а также прием препаратов сульфонилмочевины негативно влияют на процессы прекондиционирования, ввиду чего дизайн исследования подразумевал возрастное ограничение от 18 до 75 лет (медиана составила 63 года (58; 68)), а также невключение пациентов, имеющих диагноз СД. Кроме того, учитывая имеющиеся данные об ингибирующем действии пропофола на ДИП, на первом

этапе исследования выполнялась анестезия на основе севофлурана. Таким образом, по нашему мнению, полученные на первом этапе исследования результаты были связаны с разработкой дизайна, учитывающего факторы, негативно влияющие на процессы прекондиционирования.

Второй этап работы предполагал оценку влияния пропофола на эффективность ДИП с ИР двух нижних конечностей. Об угнетающем действии пропофола на кардиопротективные эффекты ДИП при АКШ в условиях ИК сообщалось в ряде публикаций (Kottenberg E. et al., 2012; Zangrillo A. et al., 2015; Ney J. et al., 2018). Так, в работе, выполненной под руководством E. Kottenberg было доказано, что при АКШ на фоне анестезии пропофолом кардиопротективные эффекты ДИП не развивались (Kottenberg E. et al., 2012). Однако в данном исследовании во время выполнения протокола ДИП для эпизодов ИР использовалась одна верхняя конечность. Нами было сделано предположение о том, что общая комбинированная анестезия с использованием пропофола снижает кардиопротективные эффекты ДИП даже в случае применения эпизодов ИР двух нижних конечностей, при этом мы не исключали вероятность того, что увеличение объема ткани, подвергаемого эпизодам ИР во время выполнения протокола ДИП, позволит превзойти ингибирующее влияние пропофола. Тем не менее, результаты второго этапа исследования не показали преимуществ применения ДИП с ИР двух нижних конечностей на анестезии с использованием пропофола по сравнению с контрольной группой. Таким образом, применение ДИП на фоне тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола не рекомендовано. Стоит отметить, что в последние годы были проведены исследования, посвященные изучению механизма ингибирующего действия пропофола на феномен ишемического прекондиционирования. Так, в работе, выполненной под руководством S. Bunte было продемонстрировано влияние пропофола на триггерную фазу ДИП: переливание плазмы крыс, которым ДИП применялось на фоне инфузии пропофола, крысам из контрольной группы не сопровождалось уменьшением зоны инфаркта миокарда, в то время как переливание плазмы крыс, прекондиционированных на фоне анестезии

пентобарбиталом, вызывало выраженный кардиопротективный эффект (Bunte S. et al., 2018). Также сообщалось об ингибирующем действии пропофола на антиапоптотические эффекты ДИП за счет влияния анестетика на микровезикулярный транспорт микроРНК (Abel F. et al., 2020). Кроме того, в исследовании Chen K. и соавт. было доказано, что пропофол способен блокировать кардиальные TRPV-рецепторы (Chen K. et al., 2020), кардиопротективная роль которых также подтверждена результатами нескольких исследований (Randhawa P.K. et al., 2015; Hurt C.M. et al., 2016; Heymann H.M. et al., 2017).

Таким образом, выполненное исследование продемонстрировало наличие кардиопротективных свойств у ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей при АКШ, выполненном в условиях ИК, на фоне анестезии на основе севофлурана, причем кардиопротекция была подтверждена как на лабораторном (снижение концентрации TnI), так и на клиническом уровне (снижение частоты нарушений ритма сердца, требующих ЭИТ или медикаментозной коррекции). Применение ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей при АКШ, выполненном в условиях ИК, с использованием в качестве основного анестетика пропофола не сопровождалось значимыми кардиопротективными эффектами ни на лабораторном, ни на клиническом уровнях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным, предоставленным ВОЗ в 2019 году, ИБС по-прежнему остаётся основной причиной смертности во всем мире. Для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла тактикой выбора является операция АКШ. Несмотря на достижения современной кардиохирургии во время основного этапа АКШ, выполняемого в условиях ИК, сердце неминуемо подвергается ишемии, что ведёт к повреждению миокарда. Дополнительными факторами поражения являются запускаемая ИК системная воспалительная реакция, электролитные нарушения, термическое и физиологическое несовершенство кардиopleгии. Частота периоперационного повреждения миокарда, сопровождающегося повышением уровня тропонинов и креатинфосфокиназы, достигает 30%, что по данным литературы способствует увеличению среднего и долгосрочного риска смерти. Таким образом, периоперационная защита миокарда остается одной из основных проблем современной кардиохирургии.

Актуальность периоперационной защиты миокарда стала поводом для создания нового направления – «адьювантная кардиопротекция». Целью данного направления является поиск и исследование фармакологических агентов и немедикаментозных методик, обеспечивающих дополнительную кардиопротекцию. Удаленное, или как его еще называют, ДИП, является одним из предметов изучения данного направления. Несмотря на то, что эффективность ДИП как метода кардиопротекции уже доказана в значимом числе исследований, остается достаточное количество нерешенных вопросов относительно реализации органопротективных свойств данного изучаемого феномена.

Вследствие того, что значимость открытой реваскуляризации миокарда как эффективного и распространенного метода лечения ИБС остается высокой, применение адьювантных способов кардиопротекции, в частности ДИП, несомненно, является актуальной проблемой, требующей внимания кардиоанестезиологов.

Указанные выше обстоятельства побудили нас к разработке путей повышения эффективности ДИП как метода кардиопротекции при операциях АКШ. С этой целью было проведено проспективное, рандомизированное исследование, протокол которого был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ (выписка №73 от 15.05.2017 г.).

В соответствии с целью и задачами работы для участия в исследовании были сформированы следующие критерии включения:

1. Наличие добровольного информированного согласия, подписанного пациентом.
2. Возраст от 18 до 75 лет.
3. Планируемое изолированное АКШ с использованием ИК.

При определении критериев невключения учитывались факторы, угнетающие кардиопротективную эффективность ДИП. Также мы учитывали состояния, способные затруднять оценку эффективности методики. Таким образом, были сформулированы следующие критерии невключения:

1. Хроническая сердечная недостаточность IV ФК (классификация NYHA).
2. ФВ ЛЖ менее 40%.
3. Сахарный диабет I и II типов.
4. Сепсис.
5. Инфекционный эндокардит.
6. Хроническая ишемия нижних конечностей (выше I ст. по классификации А. В. Покровского, 1978 г.).
7. Перенесенный до операции тромбоз глубоких вен нижних конечностей с формированием посттромбофлебитического синдрома.
8. Фибрилляция предсердий.

Рандомизация была выполнена для 130 больных. Предполагалось формирование пяти групп по 26 пациентов в каждой. Рандомизация проводилась методом конвертов в день оперативного вмешательства. В ходе оперативного вмешательства 11 пациентов были исключены из исследования по следующим причинам: необходимость выполнения пластики митрального клапана (6),

коронарное шунтирование без ИК (4), невозможность выполнения протокола ДИП вследствие экстренного начала операции (1). Таким образом, в пять сформированных групп вошли 119 пациентов:

1. Группа «Контроль севофлуран» (КонтрСево) - ДИП не выполняли, в качестве общего анестетика использовали севофлуран - 24 пациента.

2. Группа «ДИП1 севофлуран» (ДИП1Сево) - выполняли ДИП с эпизодами ИР одной нижней конечности, в качестве общего анестетика использовали севофлуран - 26 пациентов.

3. Группа «ДИП2 севофлуран» (ДИП2Сево) - выполняли ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей, в качестве общего анестетика использовали севофлуран - 23 пациента.

4. Группа «Контроль пропофол» (КонтрПроп) - ДИП не выполняли, в качестве общего анестетика использовали пропофол - 22 пациента.

5. Группа «ДИП2 пропофол» (ДИП2Проп) - выполняли ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей, в качестве общего анестетика использовали пропофол - 24 пациента.

Для оценки влияния объема ткани, подвергаемого ИР во время применения методики ДИП, на кардиопротективную эффективность методики планировалось выполнить межгрупповое сравнение групп 1, 2 и 3. Для оценки влияния пропофола на кардиопротективную эффективность методики ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей при АКШ планировалось сравнение групп 4 и 5.

Интраоперационный мониторинг включал ЭКГ в 7 отведениях с анализом сегмента ST, пульсоксиметрию, инвазивное измерение АД, измерение назальной и ректальной температур, а также измерение ЦВД, ДЛА, температуры крови и показателей центральной гемодинамики с помощью катетера Swan-Ganz.

У всех пациентов применялась общая комбинированная или внутривенная анестезия с инвазивной ИВЛ. Поддержание анестезии осуществлялось путем ингаляции севофлурана с целевой концентрацией 1 МАК, либо инфузии пропофола в дозировке 6 мг/кг/час в зависимости от групповой принадлежности. На этапе ИК севофлуран подавался в оксигенатор в концентрации 2,0 об.% с

целевым уровнем концентрации на выходе из оксигенатора 1,7-1,9 об.%. С целью центральной анальгезии во время ИК осуществляли инфузию фентанила. Дозировка фентанила определялась видом основного анестетика: 4 мкг/кг/час при использовании севофлурана, 6 мкг/кг/час на фоне анестезии пропофолом. Поддержание миоплегии в течение оперативного вмешательства осуществлялось путем инфузии пипекурония бромид в дозировке 20 мкг/кг/час.

С целью эффективной перфузии тканей АДср поддерживалось на уровне 50-80 мм рт.ст. с ОСП 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. ИК осуществлялось в нормотермическом режиме с целевой температурой  $36 \pm 0,5^{\circ}$  С. С целью защиты миокарда применялась кровяная тепловая кардиолегия.

Обеспечение стабильной гемодинамики осуществлялось на основании оценки таких параметров как СИ, АД, ЦВД, ДЛА, ДЗЛА и ИОПСС. При сниженной преднагрузке (ЦВД < 8 мм рт. ст., ДЗЛА < 10 мм рт. ст.) в сочетании с артериальной гипотензией (АДср < 65 мм рт. ст.) и нормальным ИОПСС проводили дополнительную инфузионную терапию. Инотропная поддержка инициировалась в случае артериальной гипотензии (АДср < 65 мм рт. ст.) в сочетании со сниженным СИ (СИ < 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>), наличием признаков венозной десатурации ( $SvO_2 < 60\%$ ) при адекватной преднагрузке левого желудочка (ДЗЛА > 10 мм рт.ст.). В качестве инотропного препарата первой линии назначали дофамин (дозировка 4-8 мкг/кг/мин). В случае неэффективности дофамина использовался эпинефрин (дозировка 0,03–0,1 мкг/кг/мин). При наличии артериальной гипотензии, вызванной системной вазоплегией, инициировали вазопрессорную поддержку норэпинефрином в дозировке, необходимой для поддержания АДср > 65 мм рт. ст.

С целью оценки кардиопротективной эффективности ДИП производился анализ динамики концентрации TnI. Концентрация TnI определялась в следующих точках: перед индукцией анестезии, через 30 минут, 12, 24, 36 и 48 часов после отлучения от ИК. Также производился расчет AUCTnI и определение TnIпик. Вместе с тем изучали изменения показателей центральной гемодинамики, измеренных методом препульмональной термодилуции, и проводили учет

параметров клинического течения, таких как характер восстановления сердечной деятельности, наличие аритмий в послеоперационном периоде, длительность послеоперационной респираторной поддержки, потребность в инотропной терапии, продолжительность нахождения в ОРИТ, наличие осложнений, а также длительность госпитализации и летальность.

Анализ исходных характеристик пациентов и основных показателей интраоперационного течения коронарного шунтирования не обнаружил статистически значимых различий между группами (Таблицы 3.1 (стр. 55), 3.2 (стр. 56), 3.9 (стр. 69), 3.10 (стр. 69)).

Первый этап работы предполагал оценку влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ИР во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективную эффективность ДИП. Были обнаружены статистически значимые различия в концентрации TnI между группами КонтрСево и группой ДИП2Сево в точках 12, 24 и 36 часов: КонтрСево 1,83 (1,3; 2,24) нг/мл, ДИП2Сево 1,28 (0,75; 1,63) нг/мл через 12 часов ( $p = 0,02$ ), КонтрСево 1,44 (0,98; 2,26) нг/мл, ДИП2Сево 1,17 (0,55; 1,66) нг/мл через 24 часа ( $p = 0,046$ ), КонтрСево 1,26 (0,86; 1,72) нг/мл, ДИП2Сево 0,81 (0,47; 1,24) нг/мл через 36 часов ( $p = 0,035$ ). Статистически значимых различий между группами КонтрСево и ДИП1Сево, ДИП1Сево и ДИП2Сево в концентрации TnI обнаружено не было. При сравнении показателей гемодинамики статистически значимых различий между группами не выявлено. В группе ДИП2Сево значимо реже возникали нарушения ритма, требующие ЭИТ или медикаментозной терапии по сравнению с группой КонтрСево (1 случай против 6) ( $p = 0,047$ ). Других значимых различий в клинических показателях периоперационного периода АКШ выявлено не было.

На втором этапе работы была выполнена оценка влияния пропофола на кардиопротективные эффекты ДИП с ИР двух нижних конечностей при АКШ в условиях ИК. Были получены следующие данные: при сравнении групп КонтрПроп и ДИП2Проп значимых различий в концентрации TnI, в показателях гемодинамики, а также в клиническом течении послеоперационного периода обнаружено не было.



Таким образом, на основании результатов выполненного исследования удалось разработать модифицированный протокол ДИП с повышенным кардиопротективным действием для операций АКШ. Для достижения наибольшего кардиопротективного воздействия ДИП перед АКШ должно включать эпизоды ИР двух нижних конечностей и выполняться на фоне анестезии севофлураном.

## ВЫВОДЫ

1. При выполнении дистантного ишемического preconditionирования с эпизодами ишемии-реперфузии одной нижней конечности перед аорто-коронарным шунтированием в условиях анестезии севофлураном концентрация тропонина I в послеоперационном периоде значимо не отличается от контрольных наблюдений. В случае двукратного увеличения объема тканей (выполнение эпизодов ишемии-реперфузии двух нижних конечностей) отмечено значимое снижение концентрации тропонина I через 12, 24 и 36 часов, а также уменьшение площади под кривой динамики концентрации тропонина I в сравнении с контрольными наблюдениями.

2. Дистантное ишемическое preconditionирование с эпизодами ишемии-реперфузии одной нижней конечности перед аорто-коронарным шунтированием в условиях анестезии севофлураном не приводит к значимым различиям в гемодинамике и клинических показателях периоперационного периода при сравнении с контрольными наблюдениями. В случае двукратного увеличения объема тканей (выполнение эпизодов ишемии-реперфузии двух нижних конечностей) не выявлено значимых различий в показателях гемодинамики, однако отмечено значимое снижение частоты возникновения нарушений ритма сердца, требующих электроимпульсной терапии или медикаментозного лечения, с 25% до 4,3%, при сравнении с контрольными наблюдениями.

3. В случае применения анестезии на основе пропофола дистантное ишемическое preconditionирование с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, выполненное перед аорто-коронарным шунтированием, не сопровождается значимым снижением концентрации тропонина I.

4. В случае применения анестезии на основе пропофола дистантное ишемическое preconditionирование с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, выполненное перед аорто-коронарным шунтированием, не

сопровождается значимыми изменениями гемодинамики и клинических показателей периоперационного периода.

5. Для достижения наибольшего кардиопротективного воздействия дистантное ишемическое прекондиционирование перед аорто-коронарным шунтированием должно включать эпизоды ишемии-реперфузии двух нижних конечностей и выполняться на фоне анестезии севофлураном.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При операциях открытой реваскуляризации миокарда в условиях кардиopleгии для уменьшения выраженности ишемического повреждения кардиомиоцитов и улучшения клинических результатов рекомендуется применять дистантное ишемическое прекондиционирование по предложенной модифицированной методике.

2. Рекомендуется учитывать клинические обстоятельства, значительно уменьшающие способность удаленного прекондиционирования снижать выраженность интраоперационного повреждения миокарда. К таким факторам относятся пожилой возраст (старше 75) лет и сахарный диабет.

3. Учитывая наличие выраженных неприятных ощущений при прекращении артериального кровотока в нижних конечностях, протокол дистантного ишемического прекондиционирования рекомендовано выполнять в условиях общей анестезии.

4. При использовании в качестве базисного анестетика пропофола дистантное ишемическое прекондиционирование малоэффективно в отношении снижения выраженности повреждения кардиомиоцитов. Для повышения степени защиты миокарда и улучшения клинических результатов методику дистантного прекондиционирования необходимо применять на фоне ингаляции севофлурана.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Доказанная нами возможность усиления кардиопротекции за счет применения методики ДИП позволяет предложить пути дальнейшего изучения данного феномена. По нашему мнению, необходимо изучение применения ДИП при сложных кардиохирургических вмешательствах, включающих одновременную коррекцию патологий разных клапанов сердца, возможно, в сочетании с коронарным шунтированием. Кроме того, необходимо продолжить изучение механизмов реализации кардиопротективных эффектов ДИП. Подобные исследования могут способствовать поиску новых точек приложения для дальнейшей разработки фармакологических методов кардиопротекции.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
АДср	– среднее артериальное давление
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АМФ	– аденозинмонофосфат
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТФ	– аденозинтрифосфат
АФК	– активные формы кислорода
ВИ	– вазоактивный индекс
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГСКЗ $\beta$	– гликогенсинтетаза киназа $\beta$
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии
ДИП	– дистантное ишемическое прекондиционирование
ДЛА	– давление легочной артерии
ДЛАСр	– среднее давление легочной артерии
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДО	– дыхательный объем
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИИ	– инотропный индекс
ИК	– искусственное кровообращение
ИЛСС	– индекс легочного сосудистого сопротивления
ИМ	– инфаркт миокарда
ИОПСС	– индекс общего периферического сосудистого сопротивления
ИР	– ишемия-реперфузия
ИУО	– индекс ударного объема

ЛИП	– локальное ишемическое прекондиционирование
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МикроРНК	– микросомальная рибонуклеиновая кислота
НМП	– неспецифическая митохондриальная пора
ОАМ	– общий анализ мочи
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	– острое повреждение почек
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСП	– объемная скорость перфузии
ППТ	– площадь поверхности тела
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
СВО	– системный воспалительный ответ
СД	– сахарный диабет
СИ	– сердечный индекс
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
Ф-ГСК3 $\beta$	– фосфорилированная (неактивная) форма гликогенсинтетазы киназы 3 $\beta$
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧД	– частота дыхания
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭИТ	– электроимпульсная терапия
ЭКГ	– электрокардиография
АСТ	– активированное время свертывания
АКТ	– протеинкиназа В-альфа

AUCTnI	– площадь под кривой динамики концентрации тропонина I
BiPAP	– biphasic positive airway pressure (двухфазное положительное давление в дыхательных путях)
Ca <sup>2+</sup>	– кальций
CO <sub>2</sub>	– углекислый газ
ERK	– extracellular signal-regulated kinase (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа)
JAK	– janus kinase (янус-киназа)
KCl	– калия хлорид
K <sub>АТФ</sub>	– АТФ-зависимые калиевые каналы
MAP	– mitogen-activated protein kinase (митоген-активированная протеинкиназа)
NO	– оксид азота
NYHA	– Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
O <sub>2</sub>	– кислород
PI3K	– фосфоинозитид-3-киназа
PKC	– протеинкиназа C
RISK	– reperfusion-induced salvage kinase
SAFE	– survivor activating factor enhancement
SIMV	– synchronized intermittent mandatory ventilation (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция)
STAT3	– сигнальный белок и активатор транскрипции 3
SvO <sub>2</sub>	– насыщение кислородом гемоглобина смешанной венозной крови
TnI	– тропонин I
TnI <sub>пик</sub>	– максимальное значение тропонина I за время наблюдения
TRPV	– transient receptor potential channels



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Искусственное кровообращение в Российской Федерации — 2018 год / Л.А. Бокерия, Е.Б. Миливская, А.И. Скопин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2019. — Т. 61 № 4. — С. 255–264.
2. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана / А.Е. Баутин, М.М. Галагудза, С.В. Даценко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 3. — С. 11–17.
3. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация / А.Е. Баутин, Л.И. Карпова, А.О. Маричев [и др.] // Трансляционная медицина. — 2016. — № 3, Т.1. — С.50–62.
4. Адьювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных / А.Е. Баутин, А.А. Еременко, Т.В. Клыпа [и др.]; под ред. И.А. Козлова и А.Г. Яворовского. — М: ФармЭтика, 2017. — 226 с.
5. Патент. № 103716 Российская Федерация, МПК А61В 5/103. Емкость для измерения объема нижней конечности / А.Б. Сазонов, К.В. Китаев, Ф.Ф. Агаев [и др.] // опубл. 27.04.2011, БИ № 12.
6. РОЛЬ микроРНК, по-синтаз, киназ, катф-каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к гипоксии / Н.В. Нарыжная, Н.С. Воронков, А.А. Скрябина [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2019. — № 106, Т. 1. — С. 3–16.
7. Феномен дистантного preconditionирования сердца и его основные проявления / Л.Н. Маслов, Ю.К. Подоксенов, С.Ю. Цибульников // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2016. — Т. 102, № 4. — С. 398–410.
8. Шумков, К.В. Результаты и исходы после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного

- кровообращения. Преимущества и недостатки методик, по данным рандомизированных исследований / К.В. Шумков // Креативная кардиология. — 2018. — Т. 12, № 1. — С. 22–30.
9. Экспрессия протеинкиназы с при дистантном ишемическом preconditionировании во время кардиохирургических вмешательств / А.Е. Баутин, М.М. Галагудза, Д.М. Ташханов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2015. — Т. 60, № 6. — С. 4–8.
  10. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery / P. Meybohm, B. Bein, O. Brosteanu [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2015. — №15. — P. 1397–1407.
  11. A murine model of inducible, cardiac-specific deletion of STAT3: its use to determine the role of STAT3 in the upregulation of cardioprotective proteins by ischemic preconditioning / R. Bolli, A.B. Stein, Y. Guo // Cell Cardiol. — 2011. — Vol. 50. — P. 589–597.
  12. A(1) or A(3) adenosine receptors induce late preconditioning against infarction in conscious rabbits by different mechanisms / H. Takano, R. Bolli, R.G. Black Jr // Circ Res. — 2001. — Vol. 88, № 5. — P. 520–528.
  13. ACh and adenosine activate PI3-kinase in rabbit hearts through transactivation of receptor tyrosine kinases / T. Krieg, Q. Qin, E.C. McIntosh [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2002. — Vol. 283, № 6. — P. H2322–30.
  14. Acute adenosine preconditioning is mediated by p38 MAPK activation in discrete subcellular compartments / C. Ballard-Croft, G. Kristo, Y. Yoshimura // 2005. — Vol. 288, № 3. — H1359–66.
  15. Additive effect on survival of anaesthetic cardiac protection and remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials / A. Zangrillo, M. Musu, T. Greco [et al.] // PLoS One. — 2015. — №7. — P. e0134264.
  16. Adenosine A(1) receptor induced delayed preconditioning in rabbits: induction of p38 mitogen-activated protein kinase activation and Hsp27 phosphorylation via a tyrosine kinase- and protein kinase C-dependent mechanism / A. Dana, M. Skarli,

- J. Papakrivopoulou, D.M. Yellon. — *Circ Res.* — 2000. — Vol. 86, № 9. — P. 989–997.
17. Adenosine A(1) receptor mediates late preconditioning via activation of PKC-delta signaling pathway / M. Kudo, Y. Wang, M. Xu [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2002. — Vol. 283, № 1. — P. H296–301.
  18. Adenosine-enhanced ischemic preconditioning provides enhanced cardioprotection in the aged heart / J.D. McCully, M. Uematsu, R.A. Parker, S. Levitsky // *Ann Thorac Surg.* — 1998. — Vol. 66, № 6. — P. 2037–2043.
  19. Adenosine enhanced ischemic preconditioning: adenosine receptor involvement during ischemia and reperfusion / J.D. McCully, Y. Toyoda, M. Uematsu [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2001. — P. 280. — P. H591–H602.
  20. Age and Surgical Complexity impact on Renoprotection by Remote Ischemic Preconditioning during Adult Cardiac Surgery: A Meta analysis / C. Zhou, H. Bulluck, N. Fang [et al.] // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 215.
  21. Age-associated differences in activation of Akt/GSK-3beta signaling pathways and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening in the rat heart / J. Zhu, M.J. Rebecchi, M. Tan [et al.] // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences Medical Sciences.* — 2010. — № 6. — P. 611–619.
  22. Age-associated differences in the inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by cyclosporine / L. Liu, J. Zhu, P.R. Brink [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* — 2011. — №5. — P. 622–630.
  23. Age-related loss of cardiac preconditioning: impact of protein kinase A / R. Huhn, N. Weber, B. Preckel [et al.] // *Experimental Gerontology.* — 2012. — № 1. — P. 116–121.
  24. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with post-conditioning / K. Przyklenk, M. Maynard, C.E. Darling, P. Whittaker // *Journal of American College of Cardiology.* — 2008. — №14. — P. 1393–1398.
  25. AMP-activated protein kinase mediates preconditioning in cardiomyocytes by regulating activity and trafficking of sarcolemmal ATP-sensitive K(+) channels /

- A. Sukhodub, S. Jovanović, Q. Du [et al.] // *J Cell Physiol.* — 2007. — Vol. 210. — P. 224–236.
26. Apoptosis and myocardial infarction / P. Anversa, W. Cheng, Y. Liu [et al.] // *Basic Res Cardiol.* — 1998. — Vol. 93, Suppl 3. — P. 8–12.
  27. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery / M.J. Domanski, K. Mahaffey, V. Hasselblad [et al.] // *Journal of the American Medical Association.* — 2011. — Vol. 305, № 6. — P. 585–591.
  28. Association of preceding angina with in-hospital life-threatening ventricular tachyarrhythmias and late potentials in patients with a first acute myocardial infarction / K. Tamura, H. Tsuji, T. Nishiue [et al.] // *American heart journal.* — 1997. — Vol. 133, № 3. — P. 297–301.
  29. Baxter, G.F. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels mediate the delayed cardioprotective effect of adenosine A<sub>1</sub> receptor activation / G.F. Baxter, D.M. Yellon // *J Mol Cell Cardiol.* — 1999. — Vol. 31, № 5. — P. 981–989.
  30. Bell, R.M. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway / R.M. Bell, D.M. Yellon // *J Am Coll Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 508–515.
  31. Bell, R.M. Bradykinin limits infarction when administered as an adjunct to reperfusion in mouse heart: the role of PI3K, Akt and eNOS / R.M. Bell, D.M. Yellon // *J Mol Cell Cardiol.* — 2003. — Vol. 35. — P. 185–193.
  32. Boengler, K. Loss of cardioprotection with ageing / K. Boengler, R. Schulz, G. Heusch // *Cardiovascular Research.* — 2009. — № 2. — P. 247–261.
  33. Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms. R. Sharma, P.K. Randhawa, N. Singh, A.S. Jaggi // *Eur J Pharmacol.* — 2015. — Vol. 768. — P. 58–70.
  34. Cardiac protective effects of remote ischaemic preconditioning in children undergoing tetralogy of fallot repair surgery: a randomized controlled trial / Q. Wu, T. Wang, S. Chen [et al.] // *Eur Heart J.* — 2018. — Vol. 39, № 12. — P. 1028–1037.

35. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA / I. Eitel, T. Stiermaier, K. Rommel [et al.] // *Eur Heart J.* — 2015. — Vol. 36, № 44. — P. 3049–3057.
36. Cardioprotection by Humoral Factors Released After Remote Ischemic Preconditioning Depends on Anesthetic Regimen / S. Bunte, F. Behmenburg, F. Eckelskemper [et al.] // *Crit Care Med.* — 2019. — Vol. 47, № 3. — P. e250–e255.
37. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurons / S. Mastitskaya, N. Marina, A. Gourine [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2012. — Vol. 95, № 4. — 487–494.
38. Cardioprotection from remote preconditioning involves spinal opioid receptor activation / G.T. Wong, Y. Lu, B. Mei [et al.] // *Life Sci.* — 2012. — Vol. 91, № 17–18. — P.860–865.
39. Cardioprotection of the aged rat heart by GSK-3beta inhibitor is attenuated: age-related changes in mitochondrial permeability transition pore modulation / J. Zhu, M.J. Rebecchi, P.S. Glass [et al.] // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* — 2011. — Vol. 300, №3. — P. 922–930.
40. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial / M. Thielmann, E. Kottenberg, P. Kleinbongard [et al.] // *Lancet.* — 2013. — Vol. 382, № 9892. — P. 597–604.
41. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery / T. Baehner, O. Boehm, C. Probst [et al.] // *Der Anaesthesist.* — 2012. — Vol. 61, № 10. — P. 846–856.
42. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions / J.P. Headrick, K.J. Ashton, R.B. Rose'meyer, J.N. Peart // *Pharmacol Ther.* — 2013. — Vol. 140, № 1. — P. 92–111.

43. Cell biology of ischemia/reperfusion injury / T. Kalogeris, Ch. P. Baines, M. Krenz, R.J. Korthuis // International review of cell and molecular biology. — 2012. — Vol. 298. — P. 229–317.
44. Cheung, C.X. Remote preconditioning and cardiac surgery: regrouping after Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart) and Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery (ERICCA) / C.X. Cheung, D.A. Healy, S.R. Walsh // J Thorac Dis. — 2016. — Vol. 8, № 3. — P. E197–199.
45. Chronic intermittent hypoxia induces cardiac hypertrophy by impairing autophagy through the adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase pathway / S. Xie, Y. Deng, Y.Y. Pan [et al.] // Arch Biochem Biophys. — 2016. — Vol. 606. — P. 41–52.
46. Classic ischemic but not pharmacologic preconditioning is abrogated following genetic ablation of the TNFalpha gene / R.M. Smith, N. Suleman, J. McCarthy, M.N. Sack // Cardiovasc Res. — 2002. — Vol. 55, № 3. — P. 553–560.
47. Cohen, M.V. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel / M.V. Cohen, C.P. Baines, J.M. Downey // Annu Rev Physiol. — 2000. — Vol. 62. — P. 79–109.
48. Collard, C.D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C.D. Collard, S. Gelman // Anesthesiology. — 2001. — Vol. 94, № 6. — P. 1133–1138.
49. Conditioning-induced cardioprotection: Aging as a confounding factor / P.K. Randhawa, A. Bali, J.K. Viridi, A.S. Jaggi // Korean J Physiol Pharmacol. — 2018. — Vol. 22, № 5. — P. 467–479.
50. Confounders of cardioprotection by remote Ischemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass grafting / P. Kleinbongard, M. Neuhauser, M. Thielmann [et al.] // Cardiology. — 2016. — Vol. 133. — P. 128–133.
51. Crimi, G. Remote ischemic post-conditioning of lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior

- myocardial infarction / G. Crimi, S. Pica, C. Raineri [et al.] // *JAZZ Cardiovasc Interv.* — 2013. — Vol. 6, № 10. — P. 1055–1063.
52. Delayed adaptation of the heart to stress: late preconditioning / A.B. Stein, X.L. Tang, Y. Guo // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, Suppl 1. — P. 2676–2679.
53. Diabetes abolish cardioprotective effects of remote ischemic conditioning: evidences and possible mechanisms / S. Tyagi, N. Singh, J.K. Viridi, A.S. Jaggi // *J Physiol Biochem.* — 2019. — Vol. 75, № 1. — P. 19–28.
54. Diabetes abolishes the cardioprotection induced by sevoflurane postconditioning in the rat heart in vivo: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and its upstream pathways / W. Tai, E. Shi, L. Yan [et al.] // *The Journal of Surgical Research.* — 2012. — №1. — P. 96–104.
55. Diabetes blockade of sevoflurane postconditioning is not restored by insulin in the rat heart: phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3- and phosphatidylinositol 3-kinase-mediated inhibition / B. Drenger, I.A. Ostrovsky, M. Barak [et al.] // *Anesthesiology.* — 2011. — № 6. — P. 1364–1372.
56. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial / D. Hong, E. Lee, H. Kim [et al.] // *European Heart Journal.* — 2014. — № 3. — P. 176–183.
57. Effect of remote ischemic preconditioning in the elderly patients with coronary artery disease with diabetes mellitus undergoing elective drug-eluting stent implantation / X. Xu, Y. Zhou, S. Luo [et al.] // *Angiology.* — 2014. — № 8. — P. 660–666.
58. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomized controlled clinical trial / L. Candilio, A. Malik, C. Ariti [et al.] // *Heart.* — 2015. — № 3. — P. 185–192.
59. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Outcomes in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Studies / J. Xie, X. Zhang, J. Xu [et al.] // *Anesth Analg.* — 2018. — Vol. 127, № 1. — P. 30–38.

60. Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts / R. Lange, J.S. Ingwall, S.L. Hale [et al.] // Basic research in cardiology. — 1984. — Vol. 79, № 4. — P. 469–478.
61. Effects of Remote Ischemic Preconditioning in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery / H. Wang, Y. Lyu, Q. Liao [et al.] // Front Physiol. — 2019. — Vol. 10. — P. 495.
62. Weidenbach, R. Enhanced reduction of myocardial infarct size by combined ACE inhibition and AT(1)-receptor antagonism / R. Weidenbach, R. Schulz, P. Gres // Br J Pharmacol. — 2000. — Vol. 131, № 1. — P. 138–144.
63. Essential role of EGFR in cardioprotection and signaling responses to A1 adenosine receptors and ischemic preconditioning / G. Williams-Pritchard, M. Knight, L.S. Hoe [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2011 — Vol. 300, № 6. — P. H2161–8.
64. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning / A. Nakano, G.S. Liu, G. Heusch [et al.] // J Mol Cell Cardiol. — 2000. — Vol. 32, № 7. — P. 1159–1167.
65. Expression of microRNA-1 and microRNA-21 in different protocols of ischemic conditioning in an isolated rat heart model / X. Duan, B. Ji, X. Wang [et al.] // Cardiology. — 2012. — Vol. 122. — P. 36–43.
66. Extracellular vesicles isolated from patients undergoing remote ischemic preconditioning decrease hypoxia-evoked apoptosis of cardiomyoblasts after isoflurane but not propofol exposure / F. Abel, F. Murke, M. Gaida [et al.] // PLoS One. — 2020. — Vol. 15, № 2. — P. e0228948.
67. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) European Heart Journal / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // Circulation. — 2018. — Vol. 138, № 20. — P.e618-e651.
68. Fudulu, D. Oxidative Stress after Surgery on the Immature Heart [Электронный ресурс] / D. Fudulu, G. Angelini // Oxidative medicine and cellular longevity. — 2016. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2016/1971452>.



69. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences / F. Faul, E. Erdfelder, A.G. Lang, A. Buchner // *Behav Res Methods*. — 2007. — Vol. 39, № 2. — P. 175–191.
70. Genetic depletion of cardiac myocyte STAT-3 abolishes classical preconditioning / R.M. Smith, N. Suleman, L. Lacerda [et al.] // *Cardiovasc Res*. — 2004. — Vol. 63, № 4. — P. 611–616.
71. Germack, R. Adenosine triggers preconditioning through MEK/ERK1/2 signalling pathway during hypoxia/reoxygenation in neonatal rat cardiomyocytes / R. Germack, J.M. Dickenson // *J Mol Cell Cardiol*. — 2005. — Vol. 39, № 3. — P. 429–442.
72. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore / M. Juhaszova, D.B. Zorov, S.H. Kim [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 2004. — Vol. 113, № 11. — P. 1535–1549.
73. Hausenloy, D.J. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // *Heart Failure Reviews*. — 2007. — № 3. — P. 217–234.
74. Hausenloy, D.J. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning / D.J. Hausenloy, A. Tsang, D.M. Yellon // *Trends Cardiovasc Med*. — 2005. — Vol. 15. — P. 69–75.
75. Hausenloy, D.J. Ischaemic conditioning and reperfusion injury / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // *Nat Rev Cardiol*. — 2016. — Vol. 13, № 4. — P. 193–209.
76. Hausenloy, D.J. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // *Cardiovasc Res*. — 2006. — Vol. 1. — Vol. 70, № 2. — P. 240–253.
77. Hayashi, H. Pathogenesis and the role of Ca<sup>2+</sup> overload during myocardial ischemia/reperfusion / H. Hayashi // *Nagoya J Med Sci*. — 2000. — Vol. 63, № 3–4. — P. 91–98.
78. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. — 2019. — Vol. 139, № 10. — P. e56-e528.

79. Heusch, G. Cardioprotection: nitric oxide, protein kinases, and mitochondria / G. Heusch, K. Boengler, R. Schulz // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118, № 19. — P. 1915–1919.
80. Heusch, G. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection / G. Heusch, K. Boengler, R. Schulz // *Basic Res Cardiol*. — 2010. — Vol. 105, № 2. — P. 151–154.
81. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / G. Heusch // *Circ Res*. — 2015. — Vol. 116, № 4. — P. 674–699.
82. Heusch, G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective / G. Heusch // *Nat Rev Cardiol*. — 2020. — Vol. 17, № 12. — P. 773–789.
83. Hide, E.J. Endothelin-1-induced reduction of myocardial infarct size by activation of ATP-sensitive potassium channels in a rabbit model of myocardial ischaemia and reperfusion / E.J. Hide, J. Piper, C. Thiemermann // *Br J Pharmacol*. — 1995. — Vol. 116, № 6. — P. 2597–2602.
84. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2 / B. Dawn, Y. Xuan, Y. Guo [et al.] // *Cardiovasc. Res*. — 2004. — Vol. 64, № 1. — P. 61–71.
85. Impact of Anesthetic Regimen on Remote Ischemic Preconditioning in the Rat Heart In Vivo / F. Behmenburg, P. van Caster, S. Bunte [et al.] // *Anesth Analg*. — 2018. — Vol. 126, № 4. — P. 1377–1380.
86. Impact of Cardiovascular Interventions on the Quality of Life in the Elderly / J.A. Figueiredo Neto, L.M. Reis, M.R. Veras [et al.] // *Braz J Cardiovasc Surg*. — 2015. — Vol. 30, № 6. — P. 626–630.
87. Impact of cardiovascular risk factors and medication use on the efficacy of remote ischemic conditioning: post hoc subgroup analysis of randomised controlled trial / A. Sloth, M. Schmidt, K. Munk [et al.] // *BMJ Open*. — 2015. — Vol. 5, № 4. — P. e006923.

88. Improved cardioprotection using a novel stepwise ischemic preconditioning protocol in rabbit heart / K. Yamakawa, W. Zhou, Y. Ko [et al.] // *J Surg Res.* — 2014. — Vol. 188, № 2. — P. 381–386.
89. Influence of Hyperglycemia and Diabetes on Cardioprotection by Humoral Factors Released after Remote Ischemic Preconditioning (RIPC) / C. Torregroza, L. Gnaegy, A. Raupach [et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2021. — Vol. 22, № 16. — P. 8880.
90. Interaction of  $\delta$  and  $\kappa$  opioid receptors with adenosine A1 receptors mediates cardioprotection by remote ischemic preconditioning / H. Surendra, R.J. Diaz, K. Harvey [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* — 2013. — Vol. 60. — P. 142–150.
91. Interactions of GSK-3 $\beta$  with mitochondrial permeability transition pore modulators during preconditioning: age-associated differences / J. Zhu, M.J. Rebecchi, P.S. Glass [et al.] // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences Medical Sciences.* — 2013. — № 4. — P. 395–403.
92. Is remote ischaemic preconditioning of benefit to patients undergoing cardiac surgery? / J. Marczak, R. Nowicki, J. Kulbacka, J. Saczko // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* — 2012. — Vol. 14, № 5. — P. 634–639.
93. Ischaemic postconditioning protects against reperfusion injury via the SAFE pathway / L. Lacerda, S. Somers, L.H. Opie, S. Lecour // *Cardiovasc Res.* — 2009. — Vol. 84, № 2. — P. 201–208.
94. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 / Y. Cheng, P. Zhu, J. Yang, X. Liu [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2010. — Vol. 87. — P. 431–439.
95. Ischemic preconditioning — an unfulfilled promise / T. Williams, R. Waksman, K. De Silva [et al.] // *Cardiovasc Revasc Med.* — 2015. — Vol. 16, № 2. — P. 101–108.
96. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon. Its relation to adenosine and bradykinin / R. Schulz, H. Post, C. Vahlhaus, G. Heusch // *Circulation.* — 1998. — P. 1022–1029.

97. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo / R. Kharbanda, M. Peters, B. Walton [et al.] // *Circulation*. — 2001.
98. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion / D.J. Hausenloy, A. Tsang, M.M. Mocanu, D.M. Yellon // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2005. — Vol. 288. — P. H971–H976.
99. Isoflurane-induced post-conditioning in senescent hearts is attenuated by failure to activate reperfusion injury salvage kinase pathway / D.J. Chang, C.H. Chang, S.J. Kim [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2012. — № 7. — P. 896–903.
100. Thygesen, K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White, // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116, № 22. — P. 2634–2653.
101. Landoni, G. Remote Ischemic Preconditioning and Cardiac Surgery / G. Landoni, M.B. Redaelli, C.D. Votta // *New England Journal of Medicine*. — 2016. — № 5. — P. 489.
102. Lecour, S. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement(SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? / S. Lecour // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. — 2009. — № 1. — P. 32–40.
103. Liang, B.T. Adenosine and ischemic preconditioning / B.T. Liang, K.A. Jacobson // *Curr Pharm Des*. — 1999. — Vol. 5, № 12. — P. 1029–1041.
104. Loss of the miR-144/451 cluster impairs ischaemic preconditioning-mediated cardioprotection by targeting Rac-1 / X. Wang, H. Zhu, X. Zhang [et al.] // *Cardiovasc Res*. — 2012. — Vol. 94. — P. 379–390.
105. Lu, H.R. Does the antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning in rats involve the L-arginine nitric oxide pathway? / H.R. Lu, P. Remeysen, F. De Clerck // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. — 1995. — Vol. 25. — P. 524–530.

106. MAP kinase is a mediator of ischemic preconditioning in pigs / R. Schulz, S. Belosjorow, P. Gres [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2002. — Vol. 55. — P. 690–700.
107. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection / L. Singh, R. Kulshrestha, N. Singh, A.S. Jaggi // *Korean J Physiol Pharmacol.* — 2018. — Vol. 22, № 3. — P. 225–234.
108. MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs / Z.V. Varga, A. Zvara, N. Faragy [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2014. — Vol. 307. — P. H216–H227.
109. Mitochondria as a target of cardioprotection in models of preconditioning / M. Jašová, I. Kancirová, I. Waczulíková, M. Ferko // *J Bioenerg Biomembr.* — 2017. — Vol. 49, № 5. — P. 357–368.
110. Mitochondrial and mitochondrial-independent pathways of myocardial cell death during ischaemia and reperfusion injury / S.M. Davidson, A. Adameová, L. Barile [et al.] // *J Cell Mol Med.* — 2020. — Vol. 24, № 7. — P. 3795–3806.
111. Mocanu, M.M. PI3 kinase and not p42/p44 appears to be implicated in the protection conferred by ischemic preconditioning / M.M. Mocanu, R.M. Bell, D.M. Yellon // *J Mol Cell Cardiol.* — 2002. — Vol. 34. — P. 661–668.
112. Morris, S.D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors potentiate preconditioning through bradykinin B2 receptor activation in human heart / S.D. Morris, D.M. Yellon // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29. — P. 1599–1606.
113. Murphy, E. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury / E. Murphy, C. Steenbergen // *Physiol Rev.* — 2008. — Vol. 88, № 2. — P. 581–609.
114. Murphy, E. Preconditioning: the mitochondrial connection / E. Murphy, C. Steenbergen // *Annual review of physiology.* — 2007. — Vol. 69. — P. 51–67.
115. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation.* — 1986. — Vol. 74, № 5. — P. 1124–1136.

116. Myocardial preconditioning factors evoke mesenteric ischemic tolerance via opioid receptors and K(ATP) channels / E.W. Dickson, R.J. Tubbs, W.A. Porcaro [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2002. — № 283, № 1. — P. H22–8.
117. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue / B.C. Gho, R.G. Schoemaker, M.A. van den Doel [et al.] // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94, № 9. — P. 2193–2200.
118. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation / E. Kottenberg, M. Thielmann, P. Kleinbongard [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2014. — № 4. — P. 453–462.
119. Neuhof, C. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury / C. Neuhof, H. Neuhof // *World J Cardiol*. — 2014. — Vol. 6, № 7. — P. 638–652.
120. No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine / H. Post, R. Schulz, M. Behrends [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. — 2000. — Vol. 32. — P. 725–733.
121. Peart, J.N. Opioid-induced preconditioning: recent advances and future perspectives / J.N. Peart, E.R. Gross, G.J. Gross // *Vascul Pharmacol*. — 2005. — Vol. 42, № 5–6. — P. 211–218.
122. Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction / M.D. Bagatini, C.C. Martins, V. Battisti [et al.] // *Heart and Vessels*. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 55–63.
123. Pharmacological preconditioning with tumor necrosis factor-alpha activates signal transducer and activator of transcription-3 at reperfusion without involving classic prosurvival kinases (Akt and extracellular signal-regulated kinase) / S. Lecour, N. Suleman, G.A. Deuchar [et al.] // *Circulation*. — Vol. 112, № 25. — P. 3911–3918.
124. Phosphorylation of glycogensynthase kinase-3beta during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective /

- H. Tong, K. Imahashi, C. Steenbergen, E. Murphy // *Circ Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 377–379.
125. PKC $\epsilon$  promotes cardiac mitochondrial and metabolic adaptation to chronic hypobaric hypoxia by GSK3 $\beta$  inhibition / J. McCarthy, A. Lochner, L.H. Opie // *J Cell Physiol.* — 2011. — Vol. 226, № 9. — P. 2457–2468.
  126. Possible involvement of caveolin in attenuation of cardioprotective effect of ischemic preconditioning in diabetic rat heart / P. Ajmani, H.N. Yadav, M. Singh, P.L. Sharma // *BMC Cardiovascular Disorders.* — 2011. — № 12. — P. 43.
  127. Postconditioning cardioprotection against infarct size and post-ischemic systolic dysfunction is influenced by gender / C. Penna, F. Tullio, A. Merlino [et al.] // *Basic Res Cardiol.* — 2009. — Vol. 104, № 4. — P. 390–402.
  128. Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection / C. Darling, P. Solari, C. Smith [et al.] // *Basic Research in Cardiology.* — 2007. — № 3. — P. 274–278.
  129. Preconditioning ischemia time determines the degree of glycogen depletion and infarct size reduction in rat hearts / V. Barbosa, R.E. Sievers, C.E. Zaugg, C.L. Wolf // *Am. Heart J.* — 1996. — Vol. 131. — P. 224–230.
  130. PREVENT IV Investigators. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting 104 [from PRoject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection (PREVENT) IV] / J.M. Yau, J.H. Alexander, G. Hafley [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2008. — Vol. 102. — P. 546–551.
  131. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol — a clinical trial / E. Kottenberg, M. Thielmann, L. Bergmann [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* — 2012. — № 1. — P. 30–38.
  132. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol — a clinical trial / E. Kottenberg, M. Thielmann, L. Bergmann [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* — 2012. — № 1. — P. 30–38.

133. Protection Conferred by Preinfarct Angina is Manifest in the Aged Heart: Evidence from the TIMI 4 Trial / R. Kloner, K. Przyklenk, T. Shook [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. — 1998. — № 5. — P. 89–92.
134. Protection of reoxygenated cardiomyocytes against osmotic fragility by nitric oxide donors / K.D. Schlüter, G. Jakob, M. Ruiz-Meana [et al.] // Am J Physiol. — 1996. — Vol. 271(2 Pt 2). — H428–34.
135. Protective effect of remote ischemic pre-conditioning on patients undergoing cardiac bypass valve replacement surgery: A randomized controlled trial / X. Jin, L. Wang, L. Li, X. Zhao // Exp Ther Med. — 2019. — Vol. 17, № 3. — P. 2099–2106.
136. Randhawa, P.K. TRPV1 and TRPV4 channels: potential therapeutic targets for ischemic conditioning-induced cardioprotection / P.K. Randhawa, A.S. Jaggi // Eur J Pharmacol. — 2015. — Vol. 746. — P. 180–185.
137. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans / M. Cheung, R. Kharbanda, I. Konstantinov [et al.] // Journal of American college cardiology. — 2006. — № 11. — P. 2277–2282.
138. Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Preoperative factors associated with worsening in health-related quality of life following coronary artery bypass grafting in the Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial / M. Bishawi, B. Hattler, G.H. Almassi [et al.] // Am Heart J. — 2018. — Vol. 198. — P. 33–38.
139. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize [et al.] // Circulation. — 1993. — Vol. 87, № 3. — P. 893–899.
140. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients / R.V. Jensen, N.B. Støttrup, S.B. Kristiansen, H.E. Bøtker // Basic Research in Cardiology. — 2012. — № 5. — P. 285.



141. Remote ischaemic preconditioning does not alter perioperative cytokine production in high-risk cardiac surgery / J.M. Williams, P. Young, J. Pilcher [et al.] // Heart Asia. — 2012. — Vol. 4, № 1. — P. 97–101.
142. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery) / C. Benstoem, C. Stoppe, O.J. Liakopoulos [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. — 2017. — Vol. 5, № 5. — P. CD011719.
143. Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / S. Le Page, T. Bejan-Angoulvant, D. Angoulvant, F. Prunier // Basic Research in Cardiology. — 2015. — № 2. — P. 11–21.
144. Remote ischemic conditioning / G. Heusch, H. Bøtker, K. Przyklenk [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2015. — Vol. 65, №2. — P. 177–195.
145. Remote Ischemic Preconditioning and Clinical Outcomes in On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 14 Randomized Controlled Trials / B. Yi, J. Wang, D. Yi [et al.] // Artif Organs. — 2017. — Vol 41, № 12. — P. 1173–1182.
146. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery / D. Hausenloy, L. Candilio, R. Evans [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2015. — № 15. — P. 1408–1417.
147. Remote Ischemic Preconditioning Does Not Affect the Release of Humoral Factors in Propofol-Anesthetized Cardiac Surgery Patients: A Secondary Analysis of the RIPHeart Study / J. Ney, K. Hoffmann, P. Meybohm [et al.] // Int J Mol Sci. — 2018. — Vol. 19, № 4. — P. 1094.
148. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial / S.R. Walsh, S.A. Nouraei, T.Y. Tang [et al.] // Vascular and endovascular surgery. — 2010. — Vol. 44, № 6. — P. 434–439.
149. Remote ischemic preconditioning for pediatric patients undergoing congenital cardiac surgery: a meta-analysis / H.T. Tie, M.Z. Luo, Z.H. Li [et al.] // Int J Cardiol. — 2014. — Vol. 177, № 2. — P. 551–553.

150. Remote Ischemic Preconditioning has a Cardioprotective Effect in Children in the Early Postoperative Phase: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / W. Tan, C. Zhang, J. Liu [et al.] // *Pediatr Cardiol.* — 2018. — Vol. 39, № 3. — P. 617–626.
151. Remote ischemic preconditioning in patients undergoing cardiovascular surgery: Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials / P.Sardar, S. Chatterjee, A. Kundu // *Int J Cardiol.* — 2016. — Vol. 221. — P. 34–41.
152. Remote preconditioning and major clinical complications following adult cardiovascular surgery: systematic review and meta-analysis / D.A. Healy, W.A. Khan, C.S. Wong [et al.] // *International journal of cardiology.* — 2014. — Vol. 176, № 1. — P. 20–31.
153. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway / C. Weinbrenner, M. Nelles, N. Herzog [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2002. — Vol. 55, № 3. — P. 590–601.
154. Role of adenosine receptor activation in antioxidant enzyme regulation during ischemia-reperfusion in the isolated rat heart / E. Hochhauser, O. Kaminski, H. Shalom [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 335–344.
155. Role of hydrogen sulfide in the cardioprotection caused by ischemic preconditioning in the rat heart and cardiac myocytes / J.S. Bian, Q.C. Yong, T.T. Pan [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2006. — Vol. 316, № 2. — P. 670–678.
156. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning / M. Donato, B. Buchholz, M. Rodríguez [et al.] // *Exp Physiol.* — 2013. — Vol. 98, № 2. — P. 425–434.
157. Ruiz-Meana, M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship / M. Ruiz-Meana // *Cardiovasc Res.* — 2012. — Vol. 96, № 2. — P. 157–159.

158. SB 203580, an inhibitor of p38 MAPK, abolishes infarct-limiting effect of ischemic preconditioning in isolated rabbit hearts / A. Nakano, M.V. Cohen, S. Critz, J.M. Downey // *Basic Res Cardiol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 466–471.
159. Schoemaker, R.G. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance / R.G. Schoemaker, C.L. van Heijningen // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2000. — Vol. 278, № 5. — P. H1571–6.
160. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfused tissue mass is for remote ischemic preconditioning / H. Lieder, A. Irmert, M. Kamler [et al.] // *Physiological reports.* — 2019.
161. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfused tissue mass is for remote ischemic preconditioning / H.R. Lieder, A. Irmert, M. Kamler [et al.] // *Physiol Rep.* — 2019. — Vol. 7, № 12. — P. e14146.
162. Simkhovich, B.Z. Role of protein kinase C as a cellular mediator of ischemic preconditioning: a critical review / B.Z. Simkhovich, K. Przyklenk, R.A. Kloner // *Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 40. — P. 9–22.
163. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart / D.A. Liem, P.D. Verdouw, H. Ploeg [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2002. — P. 283, № 1. — P. H29–37.
164. Smith, M.A. Calpains, mitochondria, and apoptosis / M.A. Smith, R.G. Schnellmann // *Cardiovasc Res.* — 2012. — Vol. 96, № 1. — P. 32–37.
165. Sodium influx via a non-selective pathway activated by the removal of extracellular divalent cations: possible role in calcium paradox / S. Bosteels, P. Matejovic, W. Flameng, K. Mubagwa // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 43, № 2. — P. 417–425.
166. Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic postconditioning in primary coronary intervention: a systematic review of 10 randomized trials / C. Zhou, Y. Yao, Z. Zheng [et al.] // *European Heart Journal.* — 2012. — № 24. — P. 3070–3077.

167. Survival kinases-dependent pathways contribute to gender difference in the response to myocardial ischemia-reperfusion and ischemic post-conditioning / A. Giocci, S. Scuri, L. Gonzalez [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* — 2018. — Vol. 33. — P. 19–26.
168. The diabetic heart: too sweet for its own good? / H.J. Whittington, G.G. Babu, M.M. Mocanu [et al.] // *Cardiology Research and Practice.* — 2012. — P. 1–15.
169. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury / S.B. Ong, P. Samangouei, S.B. Kalkhoran, D.J. Hausenloy // *J Mol Cell Cardiol.* — 2015. — Vol. 78. — P. 23–34.
170. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection / J. Johnsen, K. Pryds, R. Salman [et al.] // *Basic Res Cardiol.* — 2016. — Vol. 111, № 2. — P. 10.
171. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans / I. Konstantinov, S. Arab, R. Kharbanda [et al.] // *Physiol. Genomics.* — 2004. — Vol. 19. — № 1. — P. 143–150.
172. The timing of propofol administration affects the effectiveness of remote ischemic preconditioning induced cardioprotection in rats / K. Chen, J. Yu, Q. Wang [et al.] // *J Cell Biochem.* — 2020. — Vol. 121, № 11. — P. 4535–4541.
173. Transient receptor potential vanilloid 1 inhibitors block laparotomy- and opioid-induced infarct size reduction in rats / H.M. Heymann, Y. Wu, Y. Lu [et al.] // *Br J Pharmacol.* — 2017. — P. 174, № 24. — P. 4826–4835.
174. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Regulates Mitochondrial Membrane Potential and Myocardial Reperfusion Injury / C.M. Hurt, Y. Lu, C.M. Stary [et al.] // *J Am Heart Assoc.* — 2016. — Vol. 5, № 9. — P. e003774.
175. Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect / R.G. Katare, M. Ando, Y. Kakinuma [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2009. — Vol. 137, № 1. — P. 223–231.
176. Weerateerangkul, P. Roles of the nitric oxide signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury /

- P. Weerateerangkul, S. Chattipakorn, N. Chattipakorn // *Med Sci Monit.* — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. RA44–52.
177. Wolff, G. Extracellular Adenosine Formation by Ecto-5'-Nucleotidase (CD73) Is No Essential Trigger for Early Phase Ischemic Preconditioning / G. Wolff, R. Truse, U. Decking // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, № 8. — P. :e0135086.
178. World Health Organization Mortality Database [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
179. Yellon, D.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology / D.M. Yellon, J.M. Downey // *Physiol Rev.* — 2003. — Vol. 83, № 4. — P. 1113–1151.
180. Ytrehus, K., Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation / K. Ytrehus, Y. Liu, J.M. Downey // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266, № 35. — P. 1145–1152.
181. Zhao, T.C. Adenosine-induced late preconditioning in mouse hearts: role of p38 MAP kinase and mitochondrial K(ATP) channels / T.C. Zhao, D.S. Hines, R.C. Kukreja // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 3. — P. H1278–85.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1.1 - Схема биохимического каскада ишемического preconditionирования.

Рисунок 1.2 - РКИ эффективности ДИП при кардиохирургических вмешательствах, выполненные в период 2006 – 2021 гг.

Рисунок 2.1 - Схема отбора и включения пациентов в исследование.

Рисунок 2.2 - Схема выполнения процедуры рандомизации и окончательного формирования пяти исследуемых групп.

Рисунок 2.3 - Прямоточный испаритель севофлурана «Blease Datum Vaporizer Sevo» (Abbott, США) для ингаляционной анестезии на этапе ИК.

Рисунок 2.4 - Мониторная линия, присоединенная к контуру эвакуации газов из контура ИК (отмечена стрелкой) с целью анализа концентрации газов на выходе из оксигенатора.

Рисунок 2.5 - Устройство для измерения объемов конечностей.

Рисунок 3.1 - Динамика концентрации  $TnI$  в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Рисунок 3.2 – Динамика СИ в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Рисунок 3.3 - Динамика ИОПСС в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Рисунок 3.4 - Динамика концентрации  $TnI$  в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

Рисунок 3.5 - Динамика СИ в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

Рисунок 3.6 - Динамика ИОПСС в периоперационном периоде АКШ в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

## СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 2.1 – Данные об исходных характеристиках пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2.2 - Основные показатели интраоперационного течения АКШ у пациентов, включенных в исследование.

Таблица 3.1 - Исходные характеристики пациентов в исследуемых группах.

Таблица 3.2 - Основные показатели интраоперационного течения АКШ в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Таблица 3.3 - Концентрация TnI в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Таблица 3.4 - Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования, и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Таблица 3.5 - Показатели, характеризующие гемодинамику большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Таблица 3.6 - Показатели, характеризующие гемодинамику малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном).

Таблица 3.7 - Основные клинические показатели периоперационного периода АКШ у пациентов исследуемых групп (анестезия севофлураном).

Таблица 3.8 – Результаты измерения объемов конечностей, которые могут быть использованы для индукции дистантного ишемического прекондиционирования.

Таблица 3.9 - Исходные характеристики пациентов в исследуемых группах.

Таблица 3.10 - Основные показатели интраоперационного течения АКШ в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

Таблица 3.11 - Концентрация TnI в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

Таблица 3.12 - Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

Таблица 3.13 - Показатели, характеризующие гемодинамику большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

Таблица 3.14 - Показатели, характеризующие гемодинамику малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом).

Таблица 3.15 - Основные клинические показатели периоперационного течения АКШ у пациентов исследуемых групп (анестезия пропофолом).