

На правах рукописи



Радовский Алексей Максимович

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Баутин Андрей Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Рыбка Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии; отделение анестезиологии и реанимации института кардиохирургии имени В. И. Бураковского, заведующий.

Ленькин Андрей Игоревич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского, доцент.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «20» июня 2022 г. в 13:30 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Пшениснов Константин Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смерти и инвалидизации во всем мире. Для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла тактикой выбора является операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ). При АКШ с использованием искусственного кровообращения (ИК) во время основного этапа операции сердце неминуемо подвергается ишемии, что ведёт к повреждению миокарда. Дополнительными факторами поражения являются запускаемая ИК системная воспалительная реакция, электролитные нарушения, термическое и физиологическое несовершенство кардиоплегии. Согласно четвертому универсальному определению ИМ, развившийся при аорто-коронарном шунтировании относится к 5 типу (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). Доказано, что повышение содержания маркеров повреждения миокарда в первые 24 часа после АКШ сопровождается 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 – «адьювантная кардиопротекция». Целью данного направления является поиск и исследование фармакологических агентов и немедикаментозных методик, обеспечивающих дополнительную защиту миокарда. Удаленное, или как его еще называют, дистантное ишемическое preconditionирование (ДИП), является одним из предметов изучения данного направления. Несмотря на то, что эффективность ДИП как метода кардиопротекции уже оценена 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.

Цель исследования

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

Гипотезы исследования

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

2. Тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве основного анестетика пропофола снижает кардиопротективную эффективность дистантного ишемического прекондиционирования 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 прекондиционирования, на фоне ингаляционной анестезии с использованием севофлурана.

2. Изучить влияние двукратного увеличения объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при применении дистантного ишемического прекондиционирования, 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

В исследовании впервые показано, что двукратное увеличение объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии (ИР) при выполнении 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 развития нарушений ритма сердца, требующих электроимпульсной терапии или медикаментозного лечения.

Впервые показано, что при использовании анестезии на основе пропофола 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 АКШ.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 применения протокола ДИП, на кардиопротективную эффективность ДИП: чем больший объем ткани задействован, тем более выражены кардиопротективные эффекты ДИП.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в том, что на основе полученных результатов мы разработали 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 им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ в период с июня 2017 по декабрь 2018 гг.

В исследование включали 119 пациентов, которым было выполнено изолированное АКШ в условиях ИК. Дизайн исследования предполагал учет большинства известных факторов, способных угнетать процессы ишемического preconditionирования, а также затруднять оценку кардиопротективных эффектов ДИП. В соответствии с дизайном исследования была выполнена рандомизация с формированием пяти групп, различающихся методикой выполнения ДИП и использованным методом анестезии.

Эффективность защиты миокарда оценивали на основании лабораторных данных (уровень тропонина I), гемодинамических показателей, а также клинических показателей периоперационного периода АКШ.

Положения, выносимые на защиту

1. Дистантное ишемическое preconditionирование обладает кардиопротективными эффектами при аорто-коронарном шунтировании, выполненном в условиях искусственного кровообращения.

2. Использование большего объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при применении дистантного ишемического preconditionирования, сопровождается более выраженным кардиопротективным действием.

3. При аорто-коронарном шунтировании, выполненном в условиях искусственного кровообращения, кардиопротективные эффекты дистантного ишемического preconditionирования значимо 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.12. – анестезиология и реаниматология.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ. Выработанные подходы используются в клинической деятельности отделений анестезиологии и реанимации для пациентов кардиохирургического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достаточное количество наблюдений и достигнутый методологический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности результатов и обоснованности выводов, положений 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, в том числе одна в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

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 и XIX съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов России» (г. Санкт-Петербург, 2018 г., г. Москва, 2021 г.); на «IV съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.).

Участие автора в получении результатов исследования

Автор непосредственно участвовал в составлении дизайна исследования, отборе и обследовании больных, подготовке к оперативному вмешательству, в проведении 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Отбор пациентов для включения в исследование, процедура рандомизации. Для включения в исследование рассматривались все пациенты, которым планировалось АКШ в условиях ИК. Были определены следующие критерии включения: наличие подписанного пациентом информированного согласия; возраст от 18 до 75 лет; планируемое изолированное АКШ с использованием ИК. Дизайн исследования предполагал учет факторов, способных угнетать органопротективные эффекты ишемического preconditionирования, а также затруднять оценку кардиопротективных эффектов ДИП. Таким образом, были сформированы следующие критерии невключения: хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%; сахарный диабет (СД) I и II типов; сепсис; инфекционный эндокардит; нарушение артериального кровоснабжения нижних конечностей выше I ст. (по А.В. Покровскому, 1978 г.); перенесенный до операции тромбоз глубоких вен нижних конечностей с формированием посттромбофлебитического синдрома; фибрилляция предсердий.

Предварительно с помощью программы G-power был рассчитан объем выборки, составляющий 130 пациентов. Первоначально, для решения вопроса о возможности включения в исследование были обследованы 517 пациентов, которым планировалось АКШ в условиях ИК. С учетом наличия критериев включения и невключения участие в исследовании было предложено 147 пациентам, однако 17 из них отказались от этого (не подписали информированное согласие), в итоге процедура рандомизации была осуществлена для 130 больных. Предполагалось формирование пяти групп по 26 пациентов в каждой.

Рандомизация проводилась методом конвертов в день операции. В ходе АКШ 11 пациентов были исключены из исследования по следующим причинам: необходимость выполнения пластики митрального клапана (6), отказ от использования 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.

В исследование было включено 89 мужчин и 30 женщин, медиана возраста составила 63 года. Более подробно данные об исходных характеристиках пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 1.

Для оценки влияния объема ткани, подвергаемого ИР во время индукции ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП при АКШ выполнялось межгрупповое сравнение групп 1, 2 и 3. Для оценки влияния пропофола на кардиопротективную эффективность ДИП с ИР двух нижних конечностей при АКШ выполнялось сравнение групп 4 и 5.

Протокол ДИП. После индукции анестезии пациентам из групп ДИП2Сево и ДИП2Проп выполняли ДИП по следующему протоколу: на две нижние конечности в область средней трети бедра накладывались манжеты для неинвазивного измерения артериального давления (АД). Далее в манжеты нагнетался воздух до давления, превышающего систолическое АД на 40 мм рт. ст. Период ишемии длился 5 минут, затем следовал 5-минутный интервал реперфузии. Подобный цикл повторялся трижды. Пациентам из группы ДИП1Сево манжета накладывалась на одну нижнюю конечность, производились эпизоды ИР одной нижней конечности. У пациентов из групп контроля (КонтрСево, КонтрПроп) ДИП не применялось.

Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Во время операции использовался следующий мониторинг: электрокардиография, пульсоксиметрия,

инвазивное измерение АД, измерение назальной и ректальной температур, а также измерение центрального венозного давления, давления в легочной артерии, температуры крови и показателей центральной гемодинамики с помощью катетера Swan-Ganz. Осуществляли общую комбинированную анестезию по эндотрахеальной методике с использованием севофлурана и фентанила или тотальную внутривенную анестезию на основе пропофола и фентанила, в зависимости от групповой принадлежности. Индукция анестезии проводилась путем медленной инфузии пропофола в дозировке 1,5 мг/кг в комбинации с введением фентанила (5 мкг/кг) и пипекурония бромидом (0,8 мг/кг). Для поддержания анестезии использовалась ингаляция севофлурана в дозировке, необходимой для достижения 1 минимальной альвеолярной концентрации, либо инфузия пропофола в дозировке 6 мг/кг/час. Во время ИК в случае анестезии на основе севофлурана, анестетик подавался в оксигенатор в концентрации 2,0 об.%. Анальгетический компонент обеспечивался за счет введения фентанила в дозировке 4 мкг/кг/час на фоне анестезии севофлураном, 6 мкг/кг/час на фоне анестезии пропофолом. Поддержание миорелаксации в течение оперативного вмешательства осуществлялось путем инфузии пипекурония бромидом в дозировке 20 мкг/кг/час. После отключения от аппарата ИК продолжалась комбинированная анестезия севофлураном и фентанилом или внутривенная анестезия пропофолом и фентанилом в зависимости от групповой принадлежности.

Перфузиологическое обеспечение проводилось в соответствии с протоколом, принятым в НМИЦ им. В. А. Алмазова. ИК проводили с применением аппаратов «Stockert S5» (Sorin Group, Германия), с которыми использовали мембранные оксигенаторы «Tegimo» (Япония). С целью эффективной перфузии тканей среднее артериальное давление (АД_{ср}) поддерживалось на уровне 50 - 80 мм рт.ст. Объемная скорость перфузии составляла 2,5 л/мин/м². ИК осуществлялось в нормотермическом режиме с целевой температурой $36 \pm 0,5^{\circ} \text{C}$. Защита миокарда осуществлялась путем выполнения сеансов тепловой кровяной кардиоплегии.

Характеристика хирургического этапа. Хирургический доступ осуществлялся путем срединной стернотомии. После параллельного выделения левой внутренней грудной артерии и большой подкожной вены производилась перикардотомия с последующей канюляцией аорты и правого предсердия. После подключения к аппарату ИК, 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. После выполнения хирургического гемостаза производилось послойное ушивание раны.

Оценка кардиопротективной эффективности ДИП. С целью оценки кардиопротективной эффективности ДИП производился анализ динамики концентрации тропонина I (TnI). Концентрация TnI определялась перед индукцией анестезии, через 30 минут, 12, 24, 36 и 48 часов после отлучения от ИК, кроме того, производилось вычисление площади под кривой динамики концентрации TnI (AUCTnI) и определение пикового уровня TnI (TnI_{пик}) за время наблюдения. Также изучали изменения показателей центральной гемодинамики в течение 48 часов после оперативного вмешательства и проводили учет следующих клинических показателей периоперационного течения АКШ: характер восстановления сердечной деятельности, наличие аритмий в послеоперационном периоде, длительность послеоперационной респираторной поддержки, потребность в инотропной терапии, продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), наличие осложнений, а также длительность госпитализации и летальность.

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 $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходная характеристика пациентов и основные показатели, характеризующие интраоперационное течение АКШ в исследуемых группах. Основные данные об исходном состоянии пациентов в исследуемых группах представлены в Таблице 1. Мы не обнаружили статистически значимых различий между исследуемыми группами в исходных характеристиках пациентов.

Таблица 1 - Показатели исходного состояния пациентов в исследуемых группах, n = 119

Показатель		КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	ДИП2Сево (n = 23)	КонтрПроп (n = 22)	ДИП2Проп (n = 24)
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)		63 (59; 68,5)	62,5 (58; 68)	63 (58; 67)	63,5 (58; 67)	61,5 (55; 64)
Пол	Мужчины, абс. (%)	17 (70,8%)	20 (70,0%)	19 (74,0%)	17 (77,3%)	17 (70,9%)
	Женщины, абс. (%)	7 (29,2%)	6 (30,0%)	6 (26,0%)	5 (22,7%)	7 (29,1%)
ППТ, М ± SD		1,97 ± 0,21	1,97 ± 0,16	1,96 ± 0,17	1,97 ± 0,17	1,94 ± 0,20
ГБ, абс., (%)		24 (100%)	26 (100%)	23 (100%)	21 (95,5%)	24 (100%)
ИМ в анамнезе, абс., (%)		15 (62,5%)	17 (65,3%)	15 (65,2%)	15 (68,1%)	16 (66,6%)
ФВ ЛЖ, %		63 (58; 71,5)	60 (57; 68)	62 (55; 68)	59 (53; 70)	60 (51; 72)

По всем представленным показателям между группами не обнаружено статистически значимых различий. ГБ – гипертоническая болезнь; ППТ – площадь поверхности тела; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Анализ основных показателей, характеризующих интраоперационное течение АКШ, также не выявил статистически значимых различий между группами (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели, характеризующие интраоперационное течение АКШ в исследуемых группах, n = 119

Показатель	КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	ДИП2Сево (n = 23)	КонтрПроп (n = 22)	ДИП2Проп (n = 24)
Время ИК, мин, М ± SD	95,3 ± 23,4	92,5 ± 31,1	95,6 ± 32,7	92,9 ± 22,7	89,6 ± 24,5
Время ПА, мин, М ± SD	58,1 ± 10,3	53,0 ± 20,1	55,3 ± 18,4	53,2 ± 13,1	50,1 ± 15,1
Количество шунтов, абс., медиана (Q1; Q3)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	3,5 (3; 4)

По всем представленным показателям между группами не обнаружено статистически значимых различий. ИК – искусственное кровообращение; ПА – пережатие аорты.

Отсутствие статистически значимых различий между группами в исходных характеристиках пациентов, а также отсутствие статистически значимых различий в показателях интраоперационного течения, позволили продолжить исследование.

Исследование влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ишемии-реперфузии во время индукции ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП. При анализе динамики концентрации ТnI с использованием теста Ньюмана-Кейсла для многогруппового сравнения были получены следующие данные: в группе ДИП2Сево уровень активности маркера повреждения миокарда был значимо ниже в точках 12, 24 и 36 часов после ИК при сравнении с группой КонтрСево (Таблица 3). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево, а также группами ДИП1Сево и ДИП2Сево статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 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)	$P_{1-2}=0,97$ $P_{1-3}=0,98$ $P_{2-3}=1$
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)	$P_{1-2}=0,067$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-3}=0,374$
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)	$P_{1-2}=0,283$ $P_{1-3}=0,035$ $P_{2-3}=0,15$
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 4 представлены данные о максимальных значениях TnI, отмеченных у пациентов на этапах исследования. Была обнаружена тенденция к меньшим значениям TnI_{пик} в группе использования ИР двух конечностей (ДИП2Сево), однако различия не получили статистического подтверждения.

Анализ показателя AUCTnI выявил статистически значимые различия между группами КонтрСево и ДИП2Сево, свидетельствующие о наличии кардиопротективного воздействия при использовании эпизодов ИР двух нижних конечностей (Рисунок 1). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево статистически значимых различий выявлено не было, что указывало на недостаточное кардиопротективное воздействие при применении эпизодов ИР только одной нижней конечности.

Таблица 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 _{пик} , нг/мл	1,84 (1,26; 2,46)	1,70 (1,00; 2,34)	1,33 (0,88; 1,71)	P ₁₋₂ =0,480 P ₁₋₃ =0,118
AUCTnI, нг/мл/48 ч	64,8 (45,6; 93,2)	51,8 (33,6; 74,0)	44,1 (27,1; 65,3)	P ₁₋₂ =0,133 P ₁₋₃ =0,028

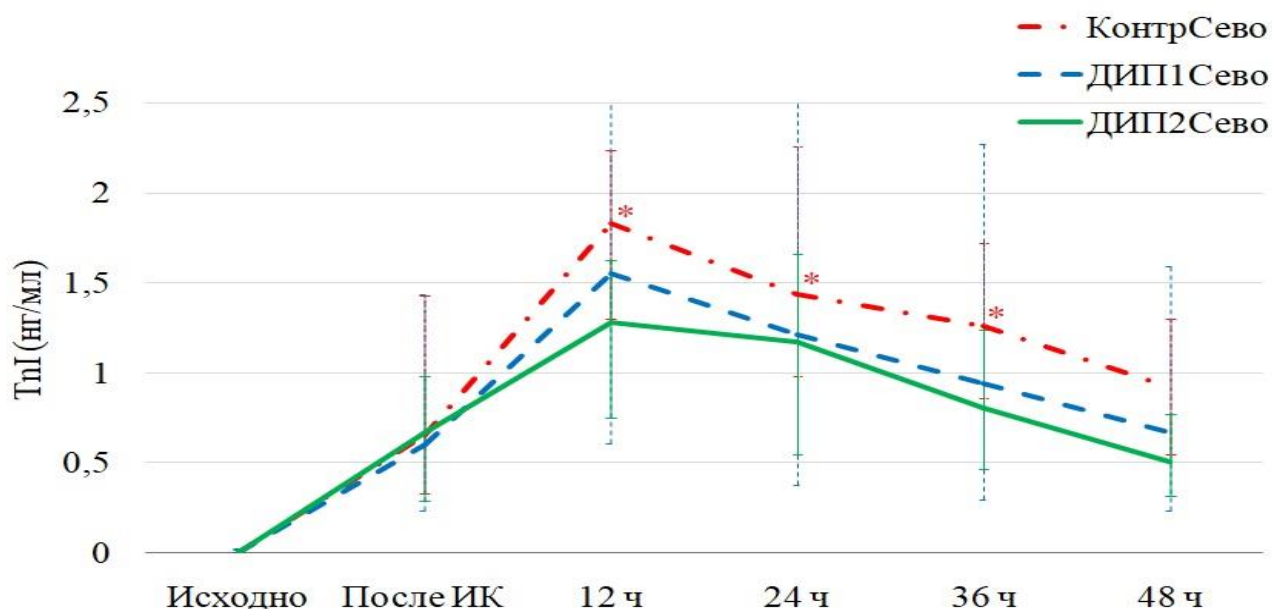


Рисунок 1 – Динамика концентрации TnI в исследуемых группах (анестезия севофлураном), медиана (Q1; Q3). * - $p < 0,05$ при сравнении с группой КонтрСево. ИК – искусственное кровообращение.

Влияние дистантного ишемического preconditionирования на клиническое течение периоперационного периода АКШ. Сравнение клинических показателей периоперационного периода АКШ при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном выявило тенденцию к меньшей длительности нахождения в ОРИТ в группе ДИП2Сево с использованием ИР двух нижних конечностей. Кроме того, в этой группе было обнаружено статистически значимое различие с контрольной группой в частоте развития нарушений ритма сердца, требовавших электроимпульсной терапии или медикаментозного лечения (1 случай против 6, $p = 0,047$).

Таблица 5 – 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 ± 5	16 ± 6	16 ± 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%)
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.

Влияние ДИП на гемодинамику. Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния двух изученных методик ДИП на параметры гемодинамики большого и малого кругов кровообращения. При многогрупповом сравнении групп КонтрСево, ДИП1Сево и ДИП2Сево значимых различий обнаружено не было.

Во всех группах наблюдалось закономерное увеличение производительности сердца и снижение сопротивления сосудов большого и малого кругов кровообращения после отключения от ИК, что, по всей видимости, обусловлено реваскуляризацией миокарда, а также активацией системного воспалительного ответа.

Исследование влияния пропофола на кардиопротективные эффекты ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей. Проведенный анализ динамики концентрации TnI при использовании методики ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом не выявил статистически значимых различий в сравнении с контрольными наблюдениями (Таблица 6).

Таблица 6 – 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

При сравнении площади под кривой динамики концентраций TnI значимых различий между группами контроля и методики ДИП с эпизодами ИР двух нижних конечностей при использовании анестезии пропофолом выявлено не было (Рисунок 2). Не было обнаружено статистически значимых различий в TnI_{пик}, отмеченных у пациентов на этапах исследования (Таблица 7).

Таблица 7 - 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 _{пик} , нг/мл	2,11 (1,32; 2,89)	1,51 (0,99; 1,90)	p=0,09
AUC _{TnI} , нг/мл/48 ч	60,6 (45,4; 99,6)	44,3 (34,4; 71,8)	p=0,09

TnI_{пик} – максимальное значение TnI, отмеченное у пациентов на этапах исследования; AUC – площадь под кривой динамики концентрации TnI.

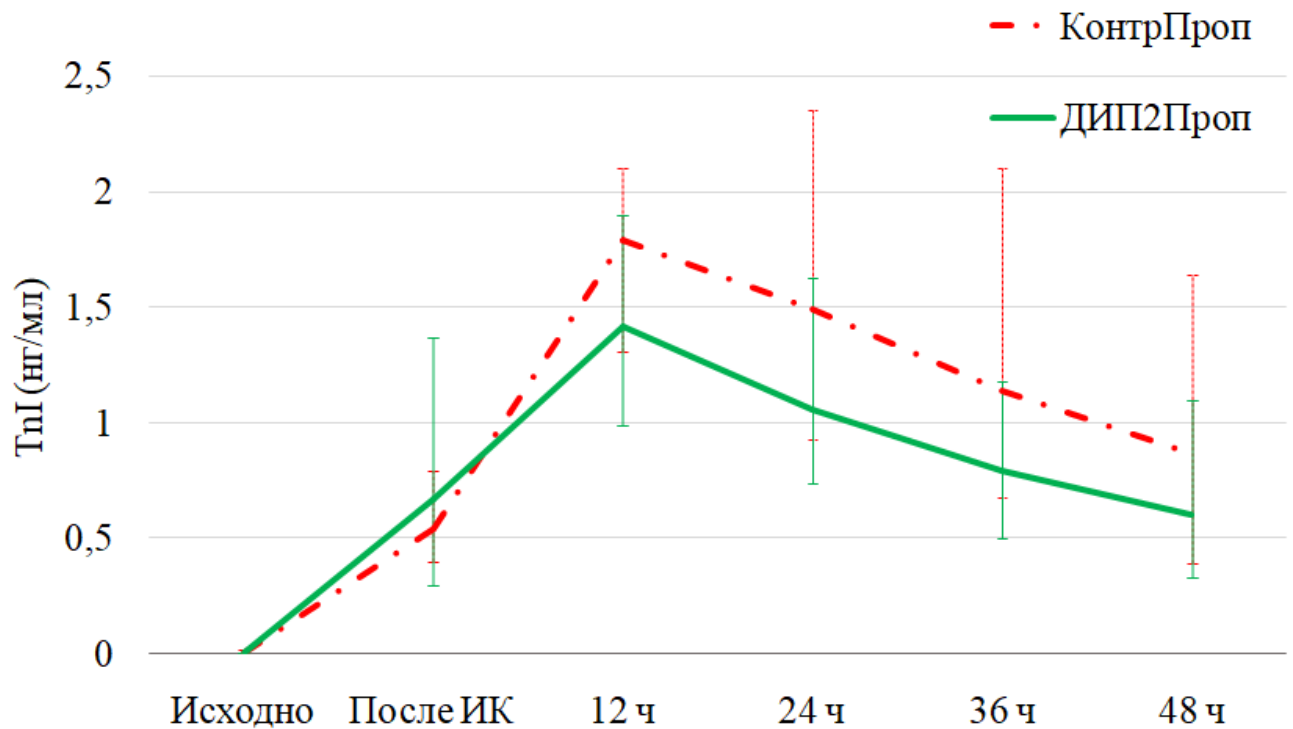


Рисунок 2 – Динамика концентрации ТnI в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3). ИК – искусственное кровообращение.

Таким образом, использование увеличенного 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 должно выполняться на фоне анестезии севофлураном.

Влияние дистантного ишемического preconditionирования на клиническое течение периоперационного периода АКШ. При сравнении клинических показателей периоперационного периода АКШ значимых различий между контрольной группой и группой ДИП на фоне анестезии пропофолом выявлено не было (Таблица 8).

Влияние ДИП на гемодинамику. Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния ДИП, выполненного на фоне анестезии пропофолом на параметры гемодинамики. При сравнении групп КонтрольПроп и ДИП2Проп статистически значимых различий обнаружено не было. В группах наблюдалось закономерное увеличение производительности сердца и снижение сопротивления сосудов большого и малого кругов кровообращения после отключения от ИК.

Таблица 8 – Основные клинические показатели периоперационного периода АКШ у пациентов исследуемых групп (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3), 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%)
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.

Учитывая данные, полученные в выполненном исследовании, можно утверждать, что 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 прекондиционирования 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, а также уменьшение площади под кривой динамики концентрации тропонина I в сравнении с контрольными наблюдениями.

2. Дистантное ишемическое прекондиционирование 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 прекондиционирование 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 прекондиционирование 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 кардиоплегии 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

Подтвержденная нами возможность защиты миокарда путем применения ДИП позволяет предположить пути дальнейшего исследования этой методики. Так, нам представляется рациональным изучить возможность использования ДИП у пациентов высокого кардиохирургического риска, например, при многоклапанном протезировании, при повторных вмешательствах на клапанном аппарате сердца, а также у пациентов со сниженными функциональными резервами. Необходимо продолжить изучение механизмов развития кардиопротективных эффектов ДИП. Подобные исследования могут способствовать поиску новых точек приложения для дальнейшей разработки фармакологических кардиопротективных методов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Отрицательные результаты рандомизированных исследований дистантного ишемического прекондиционирования – неэффективность методики или несовершенство дизайна? / А.М. Радовский, А.Е. Баутин, Л.И. Карпова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2017. – Том 12, № 2 – С. 103-107.
2. Повышение эффективности дистантного ишемического прекондиционирования как метода кардиопротекции при аорто-коронарном шунтировании / А.М. Радовский, Л.И. Карпова, В.А. Щеглова [и др.] // Тезисы Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения 2018». – 2018. – С. 119.
3. О влиянии объема ткани, подвергаемого эпизодам ишемии-реперфузии, на кардиопротективную эффективность дистантного ишемического прекондиционирования / А.М. Радовский, А.Е. Баутин, Л.И. Карпова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2019. – Том 14, № 3 – С. 22-27.
4. Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического прекондиционирования при кардиохирургических вмешательствах / А.М. Радовский, А.Е. Баутин, Л.И. Карпова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2022. – Том 19, № 1 – С. 41-52.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДср	– среднее артериальное давление
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование
ВИ	– вазоактивный индекс
ДИП	– дистантное ишемическое прекондиционирование
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИИ	– инотропный индекс
ИК	– искусственное кровообращение
ИМ	– инфаркт миокарда
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПА	– пережатие аорты
ППТ	– площадь поверхности тела
СД	– сахарный диабет
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ЭИТ	– электроимпульсная терапия
AUCTnI	– площадь под кривой динамики концентрации TnI
NYHA	– New-York Heart Association
TnI	– тропонин I
TnIпик	– пиковый тропонин I