

НОВЫЙ МЕТОД ИНДУКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ОДНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.И. Курапеев, М.М. Галагудза, В.О. Кабанов, В.К. Гребенник, В.В. Дорофейков, Т.А. Шешурина
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

A NEW METHOD OF MYOCARDIAL ISCHEMIC PRECONDITIONING DURING SURGERY UNDER CARDIOPULMONARY BYPASS: JUSTIFICATION AND DESIGN OF SINGLE-CENTER RANDOMIZED TRIAL

D.I. Kurapeev, M.M. Galagoudza, V.O. Kabanov, V.K. Grebennik, V.V. Dorofeykov, T.A. Sheshurina
V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Известно, что ишемическое preconditioning является мощным эндогенным кардиопротективным механизмом. Это было доказано в многочисленных экспериментальных работах. Однако трансляция данной методики в клиническую практику сопряжена с рядом трудностей, а результаты многих клинических исследований неоднозначны. Используемые методики чреваты развитием серьезных осложнений, таких как атероэмболии. В нашем исследовании мы оценили эффективность новой методики ишемического preconditioning во время операции аортокоронарного шунтирования, исключающей повторные пережатия аорты.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, защита миокарда, ишемическое preconditioning.

Ischemic preconditioning is known to be a powerful endogenous cardioprotective mechanism. This has been proven in numerous experimental studies. However, it is very difficult to translate this technique in clinical practice, and research results are controversial. The methods used are fraught serious complications, such as atheroembolism. In our study, we evaluated the effectiveness of a new method of ischemic preconditioning in coronary artery bypass surgery, which excludes repeated aortic cross-clamp.

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass, myocardial protection, ischemic preconditioning.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире. Золотым стандартом хирургического лечения ИБС является реваскуляризация миокарда путем выполнения чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Повреждение миокарда во время операции на сердце может быть связано с различными механизмами, но ведущим патогенетическим фактором является ишемия, обусловленная эпизодами аноксии во время пережатия аорты, и постишемическая реперфузия. К другим механизмам можно отнести системный воспалительный ответ аппарата искусственного кровообращения (АИК), перерастяжение левого желудочка, атероэмболию коронарных артерий, механическое повреждение миокарда в связи с позиционированием сердца [1]. Уменьшению

повреждения миокарда может способствовать декомпрессия сердца, тщательный интраоперационный мониторинг гемодинамических показателей, а также соблюдение осторожности во время манипуляций на сердце и магистральных сосудах. Несмотря на очевидные успехи в совершенствовании методов интраоперационной защиты миокарда, в частности оптимизации протоколов кардиopleгии, повреждающий эффект ишемии и реперфузии продолжает оставаться значимым и клинически проявляется в виде интраоперационного инфаркта миокарда, жизнеугрожающих нарушений ритма, синдрома малого выброса и пролонгированной сократительной дисфункции миокарда в послеоперационном периоде [2, 3]. Частота развития этих осложнений может быть дополнительно снижена за счет использования в кардиохирургии различных методов кондиционирования миокарда [3–5]. Наиболее изученным вариантом

кондиционирования является ишемическое preconditionирование (ИПК), которое проявляется повышением устойчивости миокарда к ишемическому повреждению после создания нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии [6–8]. Кроме прямого цитопротективного действия, ИПК ослабляет выраженность постишемической дисфункции эндотелия [9, 10]. Несмотря на значительный объем экспериментальных данных, доказывающих выраженную кардиопротективную эффективность ИПК [11, 12], до сих пор остается актуальным вопрос о трансляции данного защитного механизма в клиническую практику. К настоящему времени выполнено более двадцати одноцентровых клинических исследований эффективности ИПК в кардиохирургии, но результаты данных работ неоднозначны. Так, рядом авторов отмечено улучшение функции левого и правого желудочков (Wu и др. [13, 24], Laurikka и др. [15]), улучшение сердечного индекса после операции и уменьшение использования инотропных препаратов (Iles и др. [16], Wu и др. [17]), а также уменьшение уровня маркеров повреждения миокарда в крови (Teoh и др. [18], Li и др. [19], Ji и др. [20]) и уменьшение частоты эпизодов фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии (Wu и др. [21]). Другие авторы описывают отсутствие достоверных различий в уровнях тропонина и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) в исследуемых группах (Kaukoranta и др. [22], Cremer и др. [23], Wu и др. [24]), а также отсутствие достоверных различий в использовании инотропных препаратов у этих пациентов (Cremer и др. [23]). В некоторых исследованиях было показано, что применение ИПК приводит к увеличению продукции лактата и повышению уровня КФК МВ (Perrault и др. [25]).

Во многом имеющиеся противоречия могут быть объяснены относительно небольшим количеством пациентов, включенных в упомянутые исследования. Кроме того, неоднозначные результаты клинических исследований также можно объяснить отсутствием единого протокола ИПК, неоптимальным подбором пациентов для исследований и различиями в самом дизайне исследования. Используя ранее протоколы индукции ИПК включают выполнение 1–2 эпизодов ишемии миокарда продолжительностью от 1 до 5 мин и, таким образом, сопровождаются повторными пережатиями аорты непосредственно перед этапом аноксии [14–25]. Применение такого инвазивного метода

индукции ИПК у пациентов с генерализованным атеросклерозом увеличивает риск развития атероэмболии [26]. Именно этот фактор сдерживает более широкое внедрение методики ИПК в хирургическую практику. В связи с этим разработка методики ИПК без многократных пережатий аорты имеет большое практическое значение. Таким образом, проведение дополнительных исследований по изучению кардиопротективного потенциала ИПК у кардиохирургических больных и поиску оптимальных протоколов его индукции остается актуальной задачей. При планировании данного исследования мы постарались обобщить и применить опыт предшествующих работ, а также предложить оригинальный протокол индукции ИПК во время операций в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭКК).

Материалы и методы

Цели исследования

Первой целью исследования является оценка влияния ИПК на уровень тропонина I и КФК МВ в послеоперационном периоде у больных ИБС, оперированных в условиях ЭКК. Второй целью работы является изучение влияния ИПК на течение раннего (7 суток) послеоперационного периода.

Дизайн исследования

Данная работа является контролируемым, рандомизированным, одноцентровым, двойным слепым исследованием, которое было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Исследование будет выполняться в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и принципами надлежащей клинической практики (UCL Good Clinical Practice Guidelines).

В исследование будут включены 150 пациентов, которым будет выполняться изолированное АКШ в условиях ЭКК.

Все пациенты будут рандомизированы на три группы исследования:

- 1 группа (контрольная № 1, n = 50) – стандартная операция АКШ в условиях ЭКК и изотермической кровяной кардиopleгии;
- 2 группа (контрольная № 2, n = 50) – перед пережатием аорты и введением кардиopleгического раствора проводится сеанс параллельного кровообращения длительностью 10 мин;
- 3 группа (ИПК, n = 50) – пациенты, которым проводится протокол индукции ИПК до основного этапа операции.

Критерии включения и исключения

Для включения пациента в исследование должны быть соблюдены следующие критерии:

1. Трехсосудистое поражение коронарного русла.

2. Возраст от 18 до 65 лет.

3. Плановое изолированное АКШ.

Критериями исключения являются:

1. Отказ больного от участия в исследовании.

2. Низкая фракция изгнания (<50%).

3. Нестабильная стенокардия.

4. Инфаркт миокарда в анамнезе менее чем за 3 месяца до операции, подтвержденный по ЭКГ и/или биохимическим критериям.

5. Сахарный диабет 1 и 2 типов.

6. Иные заболевания сердца и тяжелая экстракардиальная патология.

7. Применение катехоламинов до подключения АИК.

8. Технические трудности при постановке катетера для ретроградной кардиоплегии.

9. Сочетанные и симультанные операции.

10. Операция по поводу постинфарктной аневризмы левого желудочка.

Протокол индукции ИПК

В нашем исследовании предлагается следующий протокол индукции ИПК, не требующий повторных наложений зажима на восходящую аорту: после подключения АИК, пережатия аорты и установки левого дренажа в корень аорты моделирование ишемии производится за счет работы гемодинамически разгруженного сердца в течение 3 мин на фоне работы левого дренажа со скоростью 50 мл/мин. После сеанса ишемии проводится реперфузия оксигенированной кровью с нормальным содержанием калия в течение 3 мин со скоростью 300 мл/мин в корень аорты с мониторингом давления. Данная процедура ишемии-реперфузии повторяется дважды, после чего выполняется стандартный протокол кровяной изотермической кардиоплегии.

Рандомизация

Для распределения пациентов по группам применяется метод конвертов, который является одним из наиболее распространенных и простых методов рандомизации. Процедура рандомизации осуществляется следующим образом. Сотрудник отдела статистики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России нумерует 150 конвертов (в соответствии с количеством больных, включаемых в исследо-

вание), помещает в каждый из них записку с номером группы от 1–3 и запечатывает.

При поступлении в клинику пациента, удовлетворяющего критериям включения, с ним проводится беседа, в которой предлагается стать участником исследования. В случае согласия пациент подписывает информированное согласие и с этого момента считается включенным в исследование. Непосредственно перед началом операции исследователь достает случайный конверт из коробки, открывает его и сообщает, к какой группе относится данный пациент.

Вскрытые конверты передаются сотруднику отдела статистики для подтверждения соответствия номера конверта номеру исследовательской группы, о чем составляется акт. Таким образом, осуществляется случайное распределение пациентов по группам и контроль за процедурой рандомизации.

Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования считается демонстрация более низких уровней маркеров повреждения миокарда в группе ИПК. Уровни тропонина I (TnI) и КФК-МВ оцениваются в венозной крови на различных этапах операции в следующих контрольных точках:

1) TnI – до начала операции, через 2, 6, 12, 24, 48 ч после операции и через 7 суток после операции.

2) КФК-МВ по массе – до начала операции, через 12, 48 ч после операции и через 7 суток после операции.

Вторичными конечными точками являются: длительность искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в реанимационном отделении, индекс инотропной поддержки (Ко и др. [27]), параметры центральной гемодинамики в течение пребывания в реанимационном отделении. Будут регистрироваться основные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация), в течение 30 суток после операции.

Статистический анализ

Все измеряемые параметры будут представлены в виде «среднее \pm стандартное отклонение». Значимость различий динамики кардиомаркеров и гемодинамических показателей между группами будет оцениваться с использованием дисперсионного анализа (ANOVA, общая линейная модель с повторными измерениями, апостериорный критерий Тьюки)

в программном пакете SPSS 20.0. Различия будут считаться значимыми при $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Имеющиеся в настоящее время клинические данные позволяют утверждать, что кардиопротективная эффективность ИПК у пациентов зависит от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния миокарда в предоперационном периоде и особенностей анестезиологического пособия. Очевидно, что подбор пациентов для клинического исследования является важной частью планирования работы и во многом может повлиять на ее результат. Известно, что в миокарде пожилых пациентов происходят значительные изменения на молекулярном и клеточном уровнях. В исследовании Wu и соавт. [28] ИПК применялось во время операций АКШ у пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла, разделенных на две возрастные группы – до 68 лет и свыше 68 лет. Исходно фракция выброса (ФВ) правого желудочка (ПЖ) и сердечный индекс (СИ) были одинаковыми в обеих группах. ФВ ПЖ уменьшалась после этапа ЭКК в обеих группах пациентов. ИПК ускоряло восстановление ФВ ПЖ и СИ после операции в группе пациентов до 68 лет, тогда как во второй группе пациентов (>68 лет) улучшения динамики данных показателей в послеоперационном периоде не наблюдалось. Кроме того, ИПК вызывало значимое снижение уровня тропонина I по сравнению с контролем только в группе пациентов не старше 68 лет. В связи с этим мы ограничили возраст пациентов, включенных в исследование, 65 годами.

Не менее важен вопрос о кардиопротективной эффективности ИПК при сахарном диабете (СД), зачастую сопутствующем клиническому течению ИБС. Данные литературы по этому вопросу также неоднозначны и содержат как доказательства, так и опровержения наличия защитного эффекта ИПК при СД. Большинство предпринятых к настоящему времени экспериментальных исследований демонстрируют отсутствие значимого кардиопротективного эффекта ИПК у животных с СД 1 и 2 типов. При этом авторы работ, в которых был показан сохраняющийся эффект ИПК при СД, констатируют повышение порога реализации ИПК, требующее большего числа или продолжительности кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии для достижения эффекта [29, 30]. В исследовании Hassouna и др. было показано, что у пациентов

с СД 1 и 2 типов действительно ингибированы механизмы ИПК, что связано с дисфункцией митохондриальных калиевых АТФ-зависимых каналов, приводящей к оксидативному стрессу в кардиомиоцитах [31]. В исследовании Isihara и соавт. оценивалось влияние СД на эффективность ИПК у больных с первичным ИМ передней локализации, которым в течение первых 12 ч после появления клиники ИМ выполнялась коронарография. Из более чем 600 человек, вошедших в исследование, СД имел место у 121 пациента. Было показано, что предшествующий болевой приступ уменьшал зону инфаркта, усиливал восстановление функции ЛЖ и улучшал показатели летальности в группе пациентов без СД. Для больных с СД таких данных получено не было [32]. Учитывая эти данные, в планируемое исследование эффективности ИПК пациенты с СД 1 и 2 типов включены не будут.

Нестабильная стенокардия, предшествующая пролонгированному эпизоду ишемии миокарда, может обладать кардиопротективным эффектом. В одном из исследований Wu и соавт. данный феномен оценивался у пациентов, подвергшихся операции АКШ. Было показано, что у пациентов со стабильной стенокардией отмечалось снижение СИ через 1 ч и 6 ч после снятия зажима с аорты (89% и 97% от исходного уровня соответственно), в то время как у пациентов с нестабильной стенокардией, напротив, происходило увеличение СИ (до 104% и 122%, $p = 0,038$ и $0,036$ соответственно). Уровни TnI и креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ) через 6 ч после снятия зажима с аорты и в первой контрольной точке были ниже в группе пациентов с нестабильной стенокардией, чем в группе контроля ($5,6 \pm 2,9$ и $19 \pm 6,3$ мкг/л против $17,4 \pm 9,6$ и $25,8 \pm 2,3$ мкг/л, соответственно, $p = 0,0001$ и $0,039$). Таким образом, применение протоколов ИПК пациентам с нестабильной стенокардией перед операцией не приводило к улучшению функции сердца и снижению повреждающего воздействия ишемии-реперфузии, что послужило основанием для исключения данной категории пациентов из нашего исследования.

Известно, что кардиопротективный эффект ИПК может воспроизводиться рядом фармакологических агентов, используемых в терапии ИБС, а также в ходе премедикации и общей анестезии. В последнее время все чаще обсуждается концепция использования ингаляционных галогенсодержащих анестетиков в качестве миметиков preconditionирования. Метаанализ

27 клинических исследований, включавших 2979 пациентов, позволил сделать вывод о том, что использование ингаляционных анестетиков приводило к улучшению сократительной функции ЛЖ, снижению инотропной поддержки, сокращению времени ИВЛ и времени нахождения в отделении реанимации. Также снижались уровни биохимических маркеров повреждения миокарда (ТnI), хотя не было отмечено значимых изменений встречаемости периоперационного инфаркта миокарда и уровня летальности [33, 34]. Последующий метаанализ 32 клинических исследований (2841 пациент) показал, что ингаляционные анестетики способны уменьшать повреждение миокарда, но значимого улучшения клинических результатов получено не было [35]. Учитывая эти данные, мы решили не включать в наше исследование пациентов, которым проводится анестезия с применением изофлюрана и его аналогов.

Заслуживает обсуждения и тот факт, что preconditionирующим эффектом обладает сам процесс ЭКК. Так, в эксперименте на овцах Burns и соавт. показали, что ЭКК оказывает такой же кардиопротективный эффект, как и ИПК без ЭКК, причем preconditionирующий эффект ЭКК связан с активацией α -адренорецепторов и аденозиновых рецепторов [36]. В исследовании Gosh и Galinanes оценивался эффект ИПК у пациентов во время операций в условиях кардиopleгии, аноксической фибрилляции и на работающем сердце [37]. Было показано, что только у пациентов, подвергшихся операции на работающем сердце без ЭКК, сохранялся эффект ИПК. Помимо этого, биопсия тканей правого предсердия показала, что в образцах, взятых до ЭКК, в условиях *in vitro* может быть реализован протокол ИПК с хорошим кардиопротективным эффектом. Образцы же, полученные после периода ЭКК, уже отличались высоким индексом жизнеспособности клеток, так что дополнительное кардиопротективное воздействие уже не могло дать какого-либо значимого улучшения. Таким образом, авторы косвенно подтвердили, что ЭКК может обладать протективным эффектом. В качестве механизма индуцированной ЭКК кардиопротекции рассматривается системный воспалительный ответ, сопровождающийся увеличенной продукцией миокардом различных цитокинов [38]. Однако механизмы preconditionирования во время ЭКК требует дальнейшего изучения. Множество исследований, свидетельствующих о наличии кардиопротективного действия ИПК при АКШ, доказывает, что ЭКК не

препятствует реализации кардиопротективного потенциала ИПК.

Важным моментом является выбор конечных точек исследования. В отличие от экспериментальных работ, где конечной точкой, как правило, является размер инфаркта, в клинической практике необходимо ориентироваться на биохимические маркеры повреждения миокарда, обладающие максимально высокой чувствительностью и специфичностью.

К современным маркерам, рекомендуемым для диагностики ОИМ и ишемии миокарда, относятся тропонин I, тропонин T, КФК-МВ по массе.

Креатинфосфокиназа (КФК) – фермент, широко представленный в мышечной ткани человека. Изолированное определение в крови КФК для диагностики ИМ в настоящее время большинством экспертов признано нецелесообразным из-за высокого содержания этого фермента в скелетной мускулатуре и низкой специфичности в отношении некроза миокарда [39]. КФК состоит из М (мышечный тип) и В (мозговой тип) *фракций*. Эти подгруппы объединяют три возможные изоформы: ММ-КФК, ВВ-КФК и МВ-КФК. Последняя изоформа в больших концентрациях находится в *миокарде*, а низких концентрациях (около 3%), присутствует в гладкой и скелетной мускулатуре.

МВ-КФК – это гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. Среди традиционных маркеров именно определение активности МВ-КФК до двухтысячного года рассматривалось в качестве «золотого стандарта» в биохимической диагностике острого ИМ. МВ-КФК при ИМ появляется в сыворотке крови через 3–4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4–6 ч, а максимума – через 10–12 ч. Повышенный ее уровень сохраняется 48–72 ч. Доля МВ-КФК среди общей КФК, превышающая 5–6%, является специфичным признаком некроза миокарда [40]. Однако в результате последних исследований выяснилось, что кардиоспецифичность МВ-КФК не абсолютна, что обусловлено выходом изофермента из поврежденных скелетных мышц. При использовании МВ-КФК для диагностики ИМ необходимо неоднократное, динамическое определение концентрации этого маркера в крови, так как МВ-КФК обладает недостаточной чувствительностью в раннем (до 12 ч) и позднем (после 48 ч) периодах ИМ. Заметно улучшает характеристики этого маркера современная методика определения КФК-МВ по массе на автоматических

иммунохимических анализаторах. Преимуществом КФК-МВ перед тропонином является более высокая скорость выведения (клиренс) белка из кровотока, что позволяет использовать этот тест для точной диагностики повторных кардиальных событий.

Тропониновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах, состоит из трех субъединиц: Т – связана с тропомиозином, I – является ингибиторным протеином и С, которая соединяется с ионами кальция. Молекулярная масса ТnТ составляет 37 кДа, ТnI – 23,8 кДа. Сердечные тропонины и тропонины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность и отличаются между собой по антигенной структуре. Тропонин С одинаков для всех видов мышц и поэтому не может быть использован как маркер повреждения миокарда. В цитоплазме содержится 6–8% ТnТ и 2,8–4,1% ТnI, поэтому концентрация ТnТ в крови повышается в некоторых клинических случаях быстрее, чем ТnI [41].

При ИМ диагностически значимые уровни ТpТ и ТpI достигаются через 4–6 ч после начала начала болевого приступа и их повышенное содержание в крови сохраняется от 7 (ТpI) до 14 (ТpТ) суток, что делает их удобными для поздней диагностики ИМ [42]. Из-за высокой специфичности и чувствительности определение сердечных тропонинов стало в настоящее время «золотым стандартом» в биохимической диагностике ИМ. Современные иммунохимические высокочувствительные методики позволяют диагностировать некрозы миокарда минимальных размеров.

Как и другие биохимические маркеры некроза миокарда, уровень сердечных тропонинов в крови может повышаться при ряде заболеваний (миокардиты, эмболия коронарных сосудов при эндокардитах, ангиопластика, тромбоэмболия легочной артерии, протезирование клапанов сердца, вирусная инфекция (например, вирус Коксаки В), лучевая терапия, врожденная патология коронарных сосудов, кокаиновая интоксикация, гипергомоцистеинемия, диффузные заболевания соединительной ткани, травма грудной клетки, почечная недостаточность).

Диагностическая чувствительность тропонинов достигает 100% при их измерении не позднее 12–14 ч от начала проявления симптоматики ИМ. Возрастание концентрации тропонинов во время или после проведения процедур ангиопластики или стентирования коронарных артерий трактуется как ИМ.

В соответствии с действующими рекомендациями диагноз острого ИМ может быть поставлен на основании повышения тропонинов в крови выше 99-го перцентиля нормальных значений популяции при сочетании с любыми симптомами ишемии миокарда. В результате увеличилось количество диагностируемых небольших поражений ИМ, которые не могли быть выявлены при использовании КФК-МВ. Кроме того, согласно результатам многочисленных крупных исследований и нескольких метаанализов, показано отрицательное прогностическое значение повышенного уровня тропонинов. Так, в метаанализе, проведенном F. Ottani и др., установлено, что относительный риск смерти и развития ИМ в течение 30 дней оказался в 3,44 раза выше среди пациентов с положительным тропониновым тестом при сравнении с тропонин-негативными пациентами с нестабильной стенокардией [43]. В некоторых исследованиях показано, что наличие и размеры коронарного тромба прямо пропорциональны концентрации высокочувствительного тропонина в крови. Поэтому в настоящее время небольшое повышение уровня тропонинов может рассматриваться как маркер нестабильной атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарных артерий [43]. Интенсивная антикоагулянтная и антитромботическая терапия, а также раннее применение инвазивных вмешательств у тропонин-положительных больных ассоциируется с лучшими результатами лечения и прогнозом.

Как уже было отмечено, повышение уровня тропонинов в периферической крови у больных с ИМ регистрируется через 6 ч после начала ангинозного приступа, поэтому проведение теста в первые часы нецелесообразно. Оптимальным является двукратное определение уровня тропонинов через 6 и 12 ч от начала заболевания. В течение 1–2 недель от начала ИМ концентрация тропонина в крови постепенно возвращается к исходному уровню. В этот период информативность тропонинов для диагностики рецидивов ИМ может быть невысокой и требовать проведения повторных исследований в динамике.

Уровень сердечных тропонинов всегда повышается после оперативных вмешательств на сердце вследствие несовершенной кардиопротекции, реперфузионного повреждения миокарда и прямой травмы сердца во время операции. Однако повышение тропонинов необязательно свидетельствует о перипера-

ционном ИМ. Учитывая, что количество тропонинов, попадающих в кровоток, зависит от объема операции, регистрируемый уровень данного маркера не может служить надежным критерием ИМ. Диагноз «инфаркт миокарда» должен выставляться на основании комплексного клинико-инструментального исследования, включая ЭКГ и эхокардиографию. В то же время значения тропонина крови, в 5 и более раз превышающие уровень cut off, или по Американским рекомендациям 2012 г. – более чем 10-кратное увеличение выше 99 перцентилия, указывают на высокую вероятность периперационного ИМ. В исследованиях последних лет установлено, что независимо от наличия или отсутствия периперационного ИМ существует прямая связь между постперационным повышением тропонинов и увеличением смертности [44]. Термин «интраперационное повреждение» миокарда, предлагаемый в последних рекомендациях по ИМ 2012 г., менее конкретен, поскольку не объясняет механизм некроза кардиомиоцитов, но, по-видимому, более правилен для целого ряда ситуаций в плановой кардиохирургии.

Таким образом, наибольшей специфичностью для сердечной мышцы обладают тропонины Т и I, а так же КФК-МВ по массе. При этом, целесообразно проводить несколько заборов крови для определения динамики изменения концентрации маркеров повреждения миокарда и сравнения их с исходными значениями до операции АКШ.

Заключение

Предлагаемый метод ИПК является легко исполнимым, позволяет избежать серьезных осложнений, связанных с атероэмболией, значимо не увеличивает время хирургического вмешательства. Подбор пациентов для данного исследования позволяет выделить группу больных с прогнозируемым эффектом от проводимой процедуры.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-2359.2012.7).

Литература

1. Wheatley, D.J. Protecting the damaged heart during coronary surgery / D.J. Wheatley // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 367–368;
2. Masse, L. Low cardiac output syndrome: identification and management / L. Masse,

M. Antonacci // Crit. Care Nurs. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 17. – № 4. – P. 375–383.

3. Thygesen, K. On behalf of the Joint ESC/ACCF/ANA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 2020–2035.

4. Шляхто, Е.В. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты / Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов, М.М. Галагудза // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 4–10.

5. Hausenloy, D.J. Cardioprotection during cardiac surgery / D.J. Hausenloy, E. Boston-Griffiths, D.M. Yellon // Cardiovasc Res. – 2012. – Vol. 94. – № 2. – P. 253–265.

6. Valen, G. Pre- and postconditioning during cardiac surgery / G. Valen, J. Vaage // Basic Res Cardiol. – 2005. – Vol. 100. – № 3. – P. 179–186.

7. 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. – № 74. – P. 1124–1136.

8. Шляхто, Е.В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов, М.М. Галагудза // Креативная кардиология. – 2007. – № 1/2. – С. 75–102.

9. Laude, K. Endothelial protective effects of preconditioning. / K. Laude [et al.] // Cardiovasc Res. – 2002. – Vol. 55. – № 3. – P. 466–473.

10. Петрищев, Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31–35.

11. Galagudza, M.M. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets / M.M. Galagudza [et al.] // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2008. – Vol. 8. – № 1. – P. 47–65.

12. Галагудза, М.М. Влияние локального и дистантного прекодиционирования на частоту возникновения и выраженность экспериментально индуцированных ишемических тахикардитов / М.М. Галагудза // Вестник РАМН. – 2007. – № 4. – С. 12–17.

13. Галагудза, М.М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического пре-

- кондиционирования при экспериментальном сахарном диабете / М.М. Галагудза [и др.] // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. – № 3. – С. 284–291.
14. Wu, Z.K. Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations / Z.K. Wu [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2003. – № 76. – P. 528–534.
15. Laurikka, J. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting / J. Laurikka [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1183–1189.
16. Illes, R.W. Prospective, randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia / R.W. Illes, K.D. Swoyer // Ann Thorac Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 748–752.
17. Wu, Z.K. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization / Z.K. Wu [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3091–3096.
18. Teoh, L.K. A comparison between ischemic preconditioning, intermittent cross-clamp fibrillation and cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery / L.K. Teoh [et al.] // Cardiovasc Surg. – 2002. – Vol. 10. – P. 251–255.
19. Li, G. Ischemic preconditioning improves preservation with cold blood cardioplegia in valve replacement patients / G. Li [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 1999. – Vol. 15. – P. 653–657.
20. Ji, B. Evaluation by cardiac troponin I: the effect of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent blood cardioplegia on coronary artery bypass grafting / B. Ji [et al.] // Card Surg. – 2007. – Vol. 22. – P. 394–400.
21. Wu, Z.K. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization / Z.K. Wu [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3091–3096.
22. Kaukoranta, P.K. Myocardial protection during antegrade versus retrograde cardioplegia / P.K. Kaukoranta [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1998. – Vol. 66. – P. 755–761.
23. Cremer, J. Ischemic preconditioning prior to myocardial protection with cold blood cardioplegia in coronary surgery / J. Cremer [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 1997. – Vol. 12. – P. 753–758.
24. Wu, Z.K. Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coronary artery bypass grafting operation / Z.K. Wu [et al.] // Scand Cardiovasc J. – 2000. – Vol. 34. – P. 247–253.
25. Perrault, L.P. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution / L.P. Perrault [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – Vol. 112. – P. 1378–1386.
26. Vaage, J. Preconditioning and cardiac surgery / J. Vaage, G. Valen // Ann Thorac Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 709–714.
27. Ko, W.J. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock / W.J. Ko [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol. 73. – P. 538–545.
28. Wu, Z.K. The Protective Effects Of Preconditioning Decline in aged patients undergoing CABG / Z.K. Wu [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 122. – P. 972–978.
29. Tsang, A. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation / A. Tsang [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – № 8. – P. 2360–2364.
30. Sivaraman, V. Preconditioning the diabetic human myocardium / V. Sivaraman [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2010. – Vol. 14. – № 6B. – P. 1740–1746.
31. Hassouna, A. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition human myocardium / A. Hassouna [et al.] // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 69. – P. 450–458.
32. Ishihara, M. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction / M. Ishihara [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1007–1011.
33. De Hert, S. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients / S. De Hert, S. Cromheecke, P. ten Broecke // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 99. – P. 314–323.
34. Landoni, G. protection by volatile anaesthetics: a review / G. Landoni, O. Fochi, G. Torri // Curr Vasc Pharmacol. – 2008. – Vol. 6. – P. 108–111.
35. Yu, C.H. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis / C.H. Yu, W.S. Beattie // Can J Anaesth. – 2006. – Vol. 53. – P. 906–918.
36. Burns, P.G. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning? / P.G. Burns [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92(II). – P. 447–451.
37. Ghosh, S. Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery: role of cardiopulmonary bypass / S. Ghosh, M. Galinanes // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Vol. 126. – P. 133–142.

38. Gasz, B. Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine network and myocardial cytokine production / B. Gasz [et al.] // Clin Cardiol. – 2006. – Vol. 29. – P. 311–315.

39. Чарная, М.А. Тромбозы в клинической практике / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 224 с.

40. Ibañez, J.I. Use of troponin-I, CPK-MB and myoglobin in the diagnosis of myocardial infarct and processes of muscular necrosis of non-cardiac origin / J.I. Ibañez [et al.] // An. Sist. Sanit. Navar. – 2001. – Vol. 24. – № 1. – P. 15–23.

41. Wu, A.H. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes / A.H. Wu,

Y.J. Feng // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 25–29.

42. Coudrey, L. The troponins / L. Coudrey // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – №11. – P. 1173–1180.

43. Ottani, F. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes / F. Ottani [et al.] // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 140. – P. 917–927.

44. Lehrke, S. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery / S. Lehrke [et al.] // Clin. Chemistry. – 2004. – Vol. 50. – P. 1560–1567.

В.О. Кабанов

Тел.: +7-921-773-96-42

e-mail: kabanov_vo@mail.ru