

ДАЦЕНКО С. В., БАУТИН А. Е.,  
ТАШХАНОВ Д. М., НИКИТИНА А. В.,  
МАРИЧЕВ А. О., ВАСИЛЬЕВА Е. Ю.,  
БАКАНОВ А. Ю., МАЛАЯ Е. Я., ГОРДЕЕВ М. Л.

## Кардиопротективный эффект дистантного ишемического прекодиционирования у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана

*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова,  
Санкт-Петербург  
e-mail: dacenkoserega@rambler.ru*

### Реферат

Цель исследования: оценить, насколько дистантное ишемическое прекодиционирование (ДИП) обладает кардиопротективным эффектом у пациентов, переносивших протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (ИК) при разных методах анестезии.

В проспективное рандомизированное исследование были включены 27 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет (медиана — 63 года, 25-й перцентиль — 56 лет и 75-й перцентиль — 68 лет), которым предстояло оперативное вмешательство по поводу стеноза аортального клапана. Было сформировано 4 группы пациентов: в 1 группе выполнялось ДИП на фоне анестезии с использованием пропофола и фентанила (ДИПпроп, n=8), во 2 группе ДИП проводилось во время анестезии севофлураном и фентанилом (ДИПсев, n=5), в 3 группе ДИП не использовалось, анестезия поддерживалась пропофолом и фентанилом (КОНТРОЛЬпроп, n=7), у пациентов 4 группы ДИП не выполнялось, проводилась анестезия севофлураном и фентанилом (КОНТРОЛЬсев, n=7). Уровень тропонина I (Tn I) оценивался в исходной точке, через 30 мин, 12, 24 и 48 часов после отключения аппарата искусственного кровообращения.

Не было обнаружено статистически значимых различий в уровне сTnI между контрольной и основной группами на всех этапах исследования. Когда концентрация TnI была проанализирована в случаях анестезии севофлураном, статистически значимые различия между группами ДИПсев и КОНТРОЛЬсев были обнаружены через 24 и 48 часов: ДИПсев — 1,58 (1,55; 2,15) нг/мл, КОНТРОЛЬсев — 5,46 (4,05; 6,49) нг/мл через 24 часа, p=0,03. ДИПсев — 1,4 (1,34; 4,52) нг/мл, КОНТРОЛЬсев — 3,23 (2,95; 3,64) нг/мл через 48 часов, p=0,02. Кроме того, при ДИП на фоне анестезии севофлураном обнаружена разница в площади под кривой TnI (сTnI AUC): ДИПсев — 69,0 (65,8; 97,5) нг/мл/48 часов, КОНТРОЛЬсев — 250,9 (250,4; 296,6) нг/мл/48 часов, p=0,02. На фоне анестезии пропофолом не было обнаружено различий в уровне сTnI между группами контроля и ДИП на всех этапах исследования.

Кардиопротективный эффект дистантного ишемического прекодиционирования следует оценивать с учетом используемого метода анестезии. ДИП на фоне анестезии севофлураном снижает повреждение миокарда у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана.

*Ключевые слова:* дистантное ишемическое прекодиционирование, тропонин I, кардиохирургия.

### Введение

Начало XXI в. характеризуется инновациями в хирургической технике, анестезиологическом обеспечении и методиках искусственного кровообращения при оперативных вмешательствах на сердце. Изменение клинических подходов, постоянное совершенствование технологий привело к улучшению результатов этих операций, в том числе к снижению летальности, которая в ведущих центрах не превышает 2 %.

Сегодня появилась возможность оказывать кардиохирургическую помощь лицам старческого возраста, пациентам с выраженной сопутствующей патологией и больным с крайне тяжелыми поражениями сердца.

Однако проблема интраоперационного повреждения миокарда остается такой же актуальной, как и в конце прошлого века. Об этом косвенно свидетельствуют высокая частота развития послеоперационной сердечной недостаточности и необходимость в применении инотропных препаратов, составляющая в различных клиниках от 30 до 75 %. Необходимо отметить, что принятая в настоящее время тактика терапии повреждений миокарда направлена на коррекцию уже развившихся нарушений и носит симптоматический характер.

Одним из методов патогенетического воздействия на интраоперационные процессы повреждения миокарда стало клиническое использование феномена прекодиционирования.

Обнаруженный в конце прошлого столетия феномен ишемического прекондиционирования [20] получил убедительные доказательства в экспериментальных работах и, как казалось, открывал совершенно новые и широкие возможности в клинической кардиопротекции.

В настоящее время превалирует представление об ишемическом прекондиционировании как о биохимическом каскаде, включающем в себя триггеры, внутриклеточные медиаторы и собственно эффекторы [1, 2]. Роль триггеров отводится выделяющимся в ходе ишемии аденозину, брадикинину и эндорфинам; внутриклеточными медиаторами считается большой класс фосфолипаз и протеинкиназ, основные из которых — фосфолипаза С и протеинкиназа С. Ранее роль главных эффекторов ишемического прекондиционирования отводилась АТФ-зависимым калиевым каналам [23]. Считалось, что активация этих структур способствует укорочению потенциала действия кардиомиоцита, снижению его метаболической активности, что в условиях будущей ишемии ведет к снижению распада АТФ и скорости нарастания ацидоза [9, 22].

В последнее время появились глубокие биохимические обоснования и экспериментальные подтверждения ключевой роли функциональной активности митохондриальных пор, регулирующих проницаемость (МППП), как эффектора прекондиционирования [10, 11]. Данные структуры представляют собой мультипротеиновые комплексы, которые формируют потенциалзависимые неселективные каналы во внутренней мембране митохондрии.

Во время ишемии МППП находятся в закрытом состоянии; процесс их открытия запускается в раннем постперфузионном периоде вследствие повышения внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  и быстрой нормализации рН [7, 8]. Открытие МППП вызывает немедленную полную деполяризацию мембранного потенциала митохондрии, приводя к потере электрохимического градиента. В результате митохондрии превращаются из энергопродуцирующих органелл в энергопотребляющие.

Длительное открытое состояние МППП сопровождается поступлением воды в матрикс митохондрии и его отеком, который может спровоцировать разрыв наружной мембраны митохондрии, что приводит к высвобождению в цитозоль различных проапоптотических молекул. При минимальной активации МППП возможно сохранение жизнеспособности клеток и восстановление их функциональной активности. При средних степенях активации МППП клетки погибают через апоптоз, а при генерализованном открытии МППП наиболее вероятным исходом является некроз [12, 16]. В экспериментальных работах убедительно доказана возможность предупреждения открытия МППП в фазу реперфузии в случаях выполнения ишемического прекондиционирования [10, 11].

Известна тактика проведения кардиохирургических вмешательств по специальному протоколу, с использованием локального ишемического прекондиционирования. В этих случаях после начала параллельного искусственного кровообращения вы-

полнялось два цикла 3-минутной глобальной ишемии миокарда с помощью временного пережатия аорты с последующими 2-минутными периодами реперфузии за 10 мин до глобальной ишемии миокарда.

Описанная тактика кардиопротекции приводила к уменьшению выраженности интраоперационного повреждения миокарда [5]. Недостатком локального ишемического прекондиционирования является необходимость повторных пережатий аорты, что повышает опасность методики, поскольку травмирование атеросклеротически измененной аорты может сопровождаться эмболией различных артериальных бассейнов.

Данное обстоятельство ограничило применение локального ишемического прекондиционирования в клинической практике и стимулировало поиск альтернативных методик интраоперационной кардиопротекции, одной из которых стало дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП).

В 2013 г. исполнилось 20 лет с момента публикации первого экспериментального исследования, показавшего возможность кардиопротекции с помощью ДИП [24]. Последовавший за этим период глубокого изучения в экспериментальных и клинических работах позволил применять метод в кардиохирургической практике. Первое исследование было выполнено M. Cheung et al. в 2006 г., результаты показали эффективность кардиопротекции с помощью ДИП в детской кардиохирургии [4].

На сегодняшний день проведено 13 рандомизированных исследований и 4 метаанализа, посвященных дистантному ишемическому прекондиционированию [13, 19, 21]. Большинство из них подтвердило кардиопротективный эффект ДИП. Вероятно поэтому методика упомянута в рекомендациях Американской ассоциации сердца, по выполнению аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в 2011 г., при этом ДИП присвоен класс клинических рекомендаций Ib с уровнем доказательности B [6]. Однако несколько недавно проведенных хорошо организованных рандомизированных исследований показали, что ДИП не снижало уровень активности маркеров повреждения миокарда, не влияло на гемодинамику и исходы операций на сердце [3, 14, 17, 18, 25]. Таким образом, клиническое значение ДИП для кардиохирургических пациентов до сих пор не определено.

Одним из нерешенных вопросов остается влияние метода анестезиологического обеспечения на кардиопротективные эффекты ДИП. В недавно опубликованной работе E. Kottenberg et al. [15] было показано, что кардиопротективный эффект ДИП развивался на фоне анестезии изофлураном, но отсутствовал при анестезии пропофолом. Противоположной точки зрения придерживается E. Lucchinetti, поскольку выполненные под ее руководством исследования не выявили каких-либо кардиопротективных эффектов ДИП на фоне анестезии изофлураном [18]. Таким образом, до сих пор нет ясного понимания взаимоотношений между анестетическим прекондиционированием и ДИП. Указанные выше спорные аспекты применения ДИП при оперативных вмешательствах на сердце определили **цель** нашего

исследования: оценить кардиопротективный эффект дистантного ишемического preconditionирования на фоне разных методов анестезии.

### Материал и методы исследования

Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. Мы определили следующие критерии включения: наличие информированного согласия, возраст пациентов от 50 до 75 лет, отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, вмешательство на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) по поводу стеноза аортального клапана.

Критериями исключения являлись ХСН IV (NYHA), ФВ менее 40 %, сахарный диабет I и II типов, сепсис, инфекционный эндокардит, нарушение артериального кровоснабжения нижних конечностей выше I ст. (по А. В. Покровскому, 1978).

В проспективное исследование были включены 27 пациентов в возрасте 65 (56; 68) лет, которым планировалось оперативное вмешательство по поводу стеноза аортального клапана, все пациенты подписали добровольное согласие. После простой рандомизации было сформировано 4 группы: 2 группы дистантного ишемического preconditionирования (ДИПпроп (n=8), ДИПсев (n=5)) и 2 контрольных группы (КОНТРОЛЬпроп (n=7), КОНТРОЛЬсев (n=7)). В группах ДИПсев и КОНТРОЛЬсев проводилась анестезия с использованием севофлурана и фентанила, а в группах ДИПпроп и КОНТРОЛЬпроп для поддержания анестезии применялись пропофол и фентанил.

После индукции в анестезию пациентам групп ДИПсев и ДИПпроп выполнялось ДИП по следующему протоколу. На левую и правую нижние конечности в области средней трети бедра накладывали манжеты для измерения неинвазивного артериального давления. Далее одновременно раздували манжеты воздухом, давление в них контролировали по показаниям манометров. Воздух нагнетали до давления, превышающего систолическое артериальное давление, измеренное инвазивным методом, на 40 мм рт. ст. При этом врач убеждался в отсутствии пульса на артериях тыла правой и левой стоп как пальпаторно, так и по отсутствию пульсовой волны на экране монитора пульсоксиметра (датчик размещался на втором пальце стопы). Период ишемии нижних конечностей составлял 5 минут, после чего следовало сдувание манжет и интервал восстановления кровоснабжения, составляющий также 5 минут. Проводилось три таких эпизода ишемии и реперфузии нижних конечностей.

Во всех случаях проводилась общая комбинированная анестезия по эндотрахеальной методике с использованием севофлурана и фентанила или пропофола и фентанила. Индукция осуществлялась медленной внутривенной инфузией пропофола (6 минут) в дозе 1,5 мг/кг в комбинации с введением фентанила (5 мкг/кг) и пипекурония бромидом (0,15 мг/кг). Для поддержания анестезии в группах ДИПпроп и КОНТРОЛЬпроп использовалась постоянная инфузия пропофола в дозе 6 мг/кг/час, анальгетический

компонент обеспечивался инфузией фентанила в дозе 8 мкг/кг/час. В группах ДИПсев и КОНТРОЛЬсев для поддержания анестезии применялась ингаляция севофлурана с концентрацией в конечно-выдыхаемой смеси 1,0–2,5 %. Во время периода ИК севофлуран в концентрации 1,5 % подавался в оксигенатор АИК. Анальгетический компонент обеспечивался инфузией фентанила в дозе 5 мкг/кг/час.

После восстановления самостоятельного кровообращения продолжалась комбинированная анестезия севофлураном и фентанилом или пропофола и фентанила, в зависимости от распределения по группам, по описанной выше методике. Перфузия и кардиоплегия проводились у всех пациентов по стандартной методике в соответствии с принятым в ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова протоколом. ИК осуществлялось в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры  $36,0 \pm 0,5$  °С. Объемная скорость перфузии составляла 2,4–2,6 л/мин/м<sup>2</sup>.

Адекватность ИК оценивали по уровню среднего артериального давления (60–80 мм рт. ст.), центрального венозного давления (8–10 мм рт. ст.), газового состава крови, КОС, а также по наличию или отсутствию температурных градиентов.

Хирургический доступ и доступ для подключения АИКа обеспечивались посредством срединной стернотомии. При достижении целевого уровня гипокоагуляции (ACT 450 с) проводилась канюляция восходящего отдела аорты, канюляция верхней полых и нижней полых вен с помощью ступенчатой канюли. Жажим на аорту накладывали выше места отхождения коронарных артерий. Проксимальнее зажима в корень аорты устанавливали канюлю для проведения антеградной кардиopleгии, а также производилась установка катетеров для дренирования левых камер сердца и проведения ретроградной кардиopleгии через коронарный синус.

После пережатия аорты проводилась первая анте-ретроградная кардиopleгия. Использовали кровяную кардиopleгию раствором, содержащим 20 ммоль/л KCl. Для проведения повторной плегии каждые 15 минут использовали раствор KCl с концентрацией 8 ммоль/л. При наличии аортальной недостаточности первичное введение кардиopleгического раствора производилось непосредственно в устья коронарных артерий. После окончания работы хирургической бригады на открытом сердце проводили реперфузию коронарных артерий в соответствии с длительностью пережатия аорты.

Для оценки степени повреждения миокарда определяли уровень тропонина I (TnI) в исходной точке, через 30 мин, 12, 24, 48 часов после отключения АИКа. Показатели центральной гемодинамики измерялись методом пульмональной термодилуции с использованием катетера Swan-Ganz с помощью мониторинговой системы Datex Ohmeda S/5

Статистический анализ проведен с помощью пакета «Statistica 10.0» (Statsoft Inc., USA). Учитывая малый объем выборки и ненормальность распределения, достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости считали  $p < 0,05$ .

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Данные исследования представлены в виде медиан (25-й процентиль; 75-й процентиль)

### Результаты исследования

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

Не было обнаружено значимых различий в основных показателях течения интраоперационного периода (табл. 1; 2). Мы обнаружили значительное повышение концентрации сTnI над исходным уровнем с максимальными значениями в точке 12 часов в случаях, когда выполнялось ДИП, и через 24 часа в контрольных наблюдениях (табл. 3). Однако мы не получили статистически значимых различий в уровне сTnI между контрольными наблюдениями и случаями прекондиционирования на всех этапах исследования, а также в значении площади под

кривой (рис. 1). Когда концентрация TnI была проанализирована в случаях анестезии севофлураном, статистически значимые различия между группами ДИПсев и КОНТРОЛЬсев были обнаружены через 24 и 48 часов. (табл. 4). Кроме того, при ДИП на фоне анестезии севофлураном обнаружена разница в значении площади под кривой (рис. 1). Нами не было обнаружено значимых различий в уровне сTnI между группами ДИПпроп и КОНТРОЛЬпроп на всех этапах исследования, равно как и в значении площади под кривой (табл. 5).

### Обсуждение результатов

Конечно, учитывая малое число наблюдений, найденные нами различия между группами нельзя считать окончательно доказанными. В то же время мы можем выделить несколько вероятных причин того, что в нашем исследовании был подтвержден кардиопротективный эффект ДИП.

Показатели исходного состояния миокарда и данные об операционном течении в группах ДИПпроп и КОНТРОЛЬпроп

Таблица 1

Показатель	ДИПпроп (n=8)	КОНТРОЛЬпроп (n=7)	Метод Манна–Уитни, U-тест
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (12; 16)	13 (12; 15)	P=0,50
Толщина МЖП, мм	16 (14; 18)	14 (13; 17)	P=0,15
Макс. градиент давления на АК, мм рт. ст.	91,5 (81; 110)	93 (80; 126)	P=0,71
Время ИК, мин	114 (96; 118)	109 (83; 140)	P=0,78

Показатели исходного состояния миокарда и данные об операционном течении в группах ДИПсев и КОНТРОЛЬсев

Таблица 2

Показатель	ДИПсев (n=5)	КОНТРОЛЬсев (n=7)	Метод Манна–Уитни, U-тест
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	15 (14; 16)	14 (11; 15)	P=0,35
Толщина МЖП, мм	17 (16; 19)	16 (12; 18)	P=0,51
Макс. градиент давления на АК, мм рт. ст.	95 (85; 131)	95 (85; 107)	P=0,38
Время ИК, мин	95 (85; 123)	109 (97; 143)	P=0,18

Концентрация TnI (нг/мл) в группе ДИП и группе контроля (n=27)

Таблица 3

Этап	ДИП (n=13)	Контроль (n=14)	Метод Манна–Уитни, U-тест
Исходно	0 (0; 0,02)	0 (0; 0,02)	P=0,72
30 мин	1,06 (0,65; 1,79)	1,87 (0,57; 2,78)	P=0,61
12 ч	2,65 (0,86; 3,76)	2,91 (1,53; 6,96)	P=0,68
24 ч	2,4 (0,61; 3,09)	3,46 (2,09; 6,88)	P=0,25
48 ч	2,04 (0,46; 2,83)	2,05 (1,54; 3,52)	P=0,56
Пик сTnI	3,09 (2,16; 4,69)	3,39 (2,15; 6,96)	P=0,86
Площадь под кривой сTnI (нг/мл /48 ч)	122,2 (72,1; 127,4)	144,8 (78,9; 251,5)	P=0,35

Анестезия с использованием севофлурана. Концентрация ТпI (нг/мл) в группе ДИПсев и группе КОНТРОЛЬсев

Таблица 4

Этап	ДИПсев (n=5)	КОНТРОЛЬсев (n=7)	Метод Манна–Уитни, U–тест
Исходно	0 (0;0,01)	0 (0; 0)	P=0,75
Через 30 мин	0,85 (0,23; 1,08)	2,64 (0,92; 4,42)	P=0,09
Через 12 ч	1,62 (1,34; 3,92)	3,89 (2,16; 6,96)	P=0,29
Через 24 ч	1,58 (1,55; 2,15)	5,46 (4,05; 6,49)	P=0,03
Через 48 ч	1,4 (1,34; 4,52)	3,23 (2,95; 3,64)	P=0,02
Пик сТпI	1,61 (1,6; 4,25)	4,05 (2,16; 6,96)	P=0,29
Площадь под кривой сТпI (нг/мл/48 ч)	69,0 (65,8; 97,5)	250,9 (250,4; 296,6)	P=0,02

Анестезия с использованием пропофола. Концентрация ТпI (нг/мл) в группе ДИПпроп и группе КОНТРОЛЬпроп

Таблица 5

Этап	ДИПпроп (n=8)	КОНТРОЛЬпроп (n=7)	Метод Манна–Уитни, U–тест
Исходно	0,00 (0,00; 0,02)	0,02 (0,00; 0,08)	P=0,76
Через 30 мин	1,46 (0,90; 2,22)	1,12 (0,25; 2,07)	P=0,61
Через 12 ч	2,90 (2,16; 3,59)	1,53 (1,34; 7,88)	P=0,18
Через 24 ч	2,99 (2,30; 4,18)	2,15 (1,10; 8,84)	P=0,86
Через 48 ч	2,83 (2,08; 2,87)	1,54 (0,97; 2,05)	P=0,17
Пик сТпI	3,11 (2,91; 4,74)	2,53 (2,07; 8,84)	P=0,34
Площадь под кривой сТпI (нг/мл/48 ч)	146,7(122,2; 160,4)	138,5 (78,9; 287,0)	P=0,92

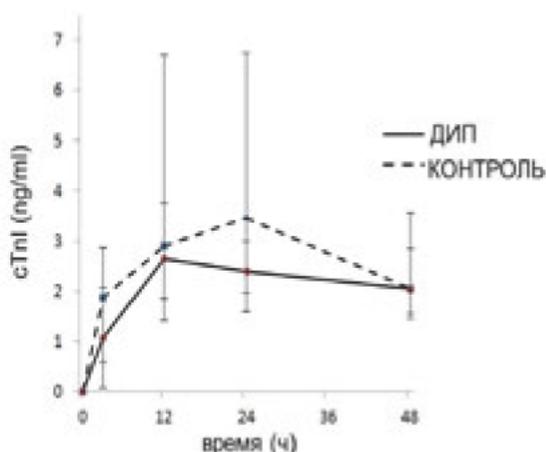


Рис. 1. Динамика содержания тропонина I в контрольной группе и группе ДИП. В сравниваемых группах объединены наблюдения с различными методами анестезии

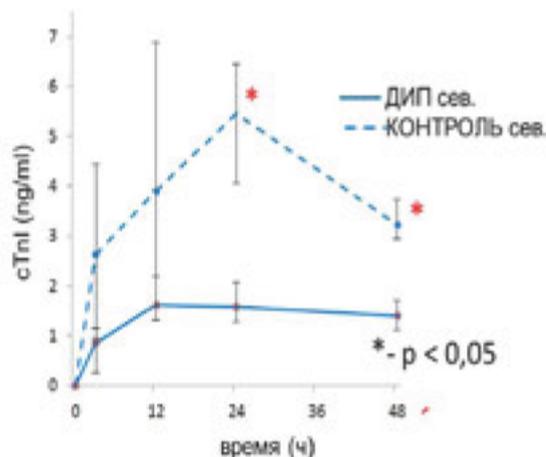


Рис. 2. Динамика содержания тропонина I в случаях анестезии с использованием севофлурана

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В соответствии с выбранными критериями, в исследование включались пациенты с изолированным стенозом аортального клапана, без сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) и гемодинамически значимых повреждений коронарных артерий, что подтверждалось при коронарографии. Выбор подобной рафинированной группы кардиохирургических пациентов не был случайным. Мы полагаем, что при ИБС больные систематически подвергаются локальному ишемическому прекондиционированию, соответственно, миокард в той или иной мере уже подготовлен к предстоящей во время операции ишемии. Вполне возможно, что в подобных условиях эффекты длительного стенокардитического прекондиционирования значительно превосходят и маскируют кардиопротекцию, индуцированную ДИП. Наше предположение подтверждается тем, что недавно выполненные рандомизированные исследования, не показавшие кардиопротективных влияний ДИП [3, 14, 17, 18, 25], были выполнены именно во время АКШ, соответственно, в них включались пациенты с длительным анамнезом ИБС.

В указанных выше исследованиях, не продемонстрировавших защиту миокарда при ДИП [3, 14, 17, 18, 25], использовались протоколы ишемии верхних конечностей. В нашей работе ДИП индуцировалось ишемией нижних конечностей, манжеты накладывались на бедра. При этом мы надеялись прекратить артериальное кровоснабжение в большем массиве

тканей и добиться более активного высвобождения биологически активных веществ, играющих роль триггеров ДИП.

Наконец, в отличие от многих выполненных исследований, мы изучали кардиопротективные эффекты ДИП на фоне определенных методов анестезии. Наше предположение о влиянии анестетика на выраженность прекондиционирования получило подтверждение: защита миокарда была обнаружена в наблюдениях, когда ДИП выполнялось на фоне анестезии севофлураном (табл. 4; рис. 2), и отсутствовала при анестезии пропофолом (табл. 5).

Примечательно то, что в случае анализа кардиопротективных эффектов в контрольной и основной группах, выполненного без учета использованных методов анестезии (табл. 3; рис. 1), мы не смогли бы обнаружить различий. Несмотря на то, что точные механизмы ишемического и фармакологического прекондиционирования, а также их взаимодействия на сегодняшний день до конца не изучены, мы считаем, что эффекты ДИП должны оцениваться на фоне определенного вида анестезии.

### Вывод

1. Кардиопротективные эффекты ДИП следует оценивать с учетом используемого метода анестезии.
2. ДИП на фоне анестезии севофлураном снижает повреждение миокарда во время протезирования аортального клапана.

## Литература

1. Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // Сердечная недостаточность. 2008. № 9(1). С. 4–10.
2. Шляхто Е. В., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт, 2013. 399 с.
3. Voelckx S., Straeten S., Embrecht B. et al. Remote ischemic preconditioning (RIPC) does not confer additional cardioprotection to sevoflurane in on-pump coronary surgery with intermittent crossclamping: 4AP1-3 // Eur. Journal of Anaesthesiology. 2013. Vol. 30. P. 55–55.
4. Cheung M., Kharbanda R., Konstantinov I. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery // JACC. 2006. Vol. 47. P. 2277–2282.
5. Codispoti M., Sundaramoorthi T., Reid A. et al. Optimal myocardial protection strategy for coronary artery bypass grafting without cardioplegia: prospective randomised trial // Interact Cardiovasc. Thorac. Surg. 2006. № 5(3). P. 217–221.
6. David H., Peter K., Jeffrey L. et al. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2011. Vol. 124. P. 652–735.
7. Di Lisa F., Canton M., Menabo R. et al. Mitochondria and reperfusion injury. The role of permeability transition // Basic. Res. Cardiol. 2003. Vol. 98. P. 235–241.
8. Fabio D., Paolo B. Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: Fixing a hole // Cardiovascular Res. 2006. Vol. 70. P. 191–199.
9. Garlid K., Pauczek P., Yarov-Yarovoy V. et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. Possible mechanism of cardioprotection // Circ. Res. 1997. Vol. 81. P. 1072–1082.
10. Halestrap A., Clarke S., Javadov S. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion – a target for cardioprotection // Cardiovasc Res. 2004. Vol. 61. P. 372–385.
11. Hausenloy D., Wynne A., Duchon M. et al. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning induced protection // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 1714–1717.
12. Hausenloy D., Yellon D. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia-reperfusion // Journal Mol. Cell. Cardiol. 2003. Vol. 35. P. 339–341.
13. Janine M., Paul Y., Mark W. et al. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischemic preconditioning in open cardiac surgery // Journal of the Royal Society of Medicine. 2012. Vol. 105. P. 436–445.
14. Karuppasamy P., Chaubey S., Dew T. et al. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation? // Basic Res. Cardiol. 2011. Vol. 106. P. 511–519.
15. Kottenberg E., Thielmann M., et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol – a clinical trial // Acta Anaesthesiol. Scand. 2012. Vol. 56. P. 30–38.
16. Lemasters J., Qian T., Bradham C. et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death // Journal Bioenerg Biomembr. 1999. Vol. 31. P. 305–319.

17. Lomivorotov V., Shmyrev V., Nepomnyaschih V. et al. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012. Vol. 15. P. 18–22.

18. Lucchinetti E., Bestmann L., Feng J. et al. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery // *Anesthesiology*. 2012. Vol. 116. P. 296–310.

19. Marczaka J., Nowickia R., Kulbackab J. et al. Is remote ischaemic preconditioning of benefit to patients undergoing cardiac surgery? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012. Vol. 14. P. 634–639.

20. Murry C., Jennings B., Reimer A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. 1986. Vol. 74. P. 1124–1136.

21. Nur A., Haji M., Peter H. et al. The role of remote ischemic preconditioning in organprotection after cardiac surgery: a meta-analysis // *Journal of surgical research*. 2013.

22. Oldenburg O., Cohen M., Yellon D., et al. Mitochondrial K(ATP) channels: role in cardioprotection // *Cardiovasc Res*. 2002. Vol. 55. P. 429–437.

23. O'Rourke B. Myocardial K(ATP) Channels in preconditioning // *Circ. Res*. 2000. Vol. 87. P. 845–855.

24. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion // *Circulation*. 1993. Vol. 87. P. 893–899.

25. Rahman I., Mascaro J., Steeds R. et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery from promise to disappointment? // *Circulation*. 2010. Vol. 122. P. 553–559.

UDK 616.126.3-089.28/.29:616-005.4-084

## Datsenko S., Bautin A., Tashkhanov D., Nikitina A., Marichev A., Vasilyeva E., Bakanov A., Malaya E., Gordeev M.

### Cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning (RIPC) in patients undergoing aortic valve replacement

*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg*  
e-mail: [dacenoserega@rambler.ru](mailto:dacenoserega@rambler.ru)

#### Abstract

The purpose of our study is to investigate cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning in patients undergoing aortic valve replacement under different methods of anaesthesia.

**Materials and methods.** 27 adult patients aged from 50 to 75 years old (63 (56;68)) who had been scheduled for aortic valve replacement with CPB were involved in prospective randomized study. All of the patients signed informed consent form to take part in the study. There were 4 groups of patients: in 1st group we administered RIPC during propofol-fentanyl anaesthesia (RIPC-propofol group, n=8); in 2nd group RIPC was administered during sevoflurane-fentanyl anaesthesia (RIPC-sevoflurane group, n=5); in 3rd group we used propofol-fentanyl anaesthesia without RIPC (control-propofol group, n=7) and in 4th group sevoflurane-propofol anaesthesia was used only (control-sevoflurane group, n=7).

Troponine I level (cTnI) was assessed at following time points: after induction of anaesthesia, after 30 min, 12, 24 and 48 hours after CPB termination.

Statistical analysis was performed by Statistica 10.0 (Statsoft Inc., USA). Considering small sample size and non-normal data distribution, groups comparisons were analyzed by Mann-Whitney U-test. Critical level  $p < 0,05$  was significant. Data is presented as median (25th; 75th percentile).

#### Results.

We found no significant differences in cTnI between control and RIPC groups at any time point of our study. Analysing cTnI in sevoflurane-based anaesthesia cases, statistically significant data was observed at 24 and 48-time point between RIPC-sevoflurane and control-sevoflurane group: RIPC-sevoflurane group 1,58 (1,55; 2,15) ng/ml, control-sevoflurane group 5,46 (4,05; 6,49) ng/ml at 24 hours,  $p=0,03$ . RIPC-sevoflurane 1,4 (1,34; 4,52) ng/ml, control-sevoflurane 3,23 (2,95; 3,64) ng/ml at 48 hours  $p=0,02$ . Furthermore, we found difference in cTnI area under curve (AUC): RIPC-sevoflurane 69,0 (65,8; 97,5) ng/ml/48h, control-sevoflurane 250,9 (250,4; 296,6) ng/ml/48 h,  $p=0,02$ .

**Conclusions.** Cardioprotective effect of RIPC should be assessed according to used method of anaesthesia. RIPC in couple with sevoflurane-based anaesthesia decreases myocardium injury in patients undergoing aortic valve replacement.

**Keywords:** remote ischemic preconditioning, troponine I, cardiosurgery

#### References

1. Shljahto E. V., Nifontov E. M., Galagudza M. M. Pre- i postkondicionirovaniekaksposobykardiocitoprotekcii: patofiziologicheskie i klinicheskieaspekty // *Serdechnajanedost atochnost*. 2008. no 9 (1). P. 4–10. [Pre-and post-conditioning as ways of a cardiocytotratonage: pathophysiological and clinical aspects]. (In Russian).

2. Shljahto E.V., Petrishhev N.N., Galagudza M.M. et al. Kardioprotekcija: fundamental'nyeiklinicheskieaspekty. SPb.: NP-Print, 2013. 399 p. [Cardioprotection: fundamental and clinical aspects. Saint-Peterburg.: NP-Print] (In Russian).

3. Boeckx S., Straeten S., Embrecht B. et al. Remote ischemic preconditioning (RIPC) does not confer additional cardioprotection to sevoflurane in on-pump coronary surgery with intermittent crossclamping: 4API-3 // *Eur. Journal of Anaesthesiology*. 2013. Vol. 30. P. 55–55.

4. Cheung M., Kharbanda R., Konstantinov I. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery // *JACC*. 2006. Vol. 47. P. 2277–2282.

5. Codispoti M., Sundaramoorthi T., Reid A. et al. Optimal

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- myocardial protection strategy for coronary artery bypass grafting without cardioplegia: prospective randomised trial // *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006. no 5 (3). P. 217–121.
6. David H., Peter K., Jeffrey L. et al. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. 652–735.
7. Di Lisa F., Canton M., Menabo` R. et al. Mitochondria and reperfusion injury. The role of permeability transition // *Basic. Res. Cardiol.* 2003. Vol. 98. P. 235–241.
8. Fabio D., Paolo B. Mitochondria and ischemia–reperfusion injury of the heart: Fixing a hole // *Cardiovascular Res.* 2006. Vol. 70. P. 191–199.
9. Garlid K., Paucek P., Yarov-Yarovoy V. et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. Possible mechanism of cardioprotection // *Circ. Res.* 1997. Vol. 81. P. 1072–1082.
10. Halestrap A., Clarke S., Javadov S. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion – a target for cardioprotection // *Cardiovasc Res.* 2004. Vol. 61. P. 372–385.
11. Hausenloy D., Wynne A., Duchon M. et al. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning induced protection // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 1714–1717.
12. Hausenloy D., Yellon D. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia reperfusion // *Journal Mol. Cell. Cardiol.* 2003. Vol. 35. P. 339–341.
13. Janine M., Paul Y., Mark W. et al. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery // *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2012. Vol. 105. P. 436–445.
14. Karuppusamy P., Chaubey S., Dew T. et al. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation? // *Basic Res. Cardiol.* 2011. Vol. 106. P. 511–519.
15. Kottenberg E., Thielmann M., et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol – a clinical trial // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012. Vol. 56. P. 30–38.
16. Lemasters J., Qian T., Bradham C. et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death // *Journal Bioenerg Biomembr.* 1999. Vol. 31. P. 305–319.
17. Lomivorotov V., Shmyrev V., Nepomnyaschih V. et al. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2012. Vol. 15. P. 18–22.
18. Lucchinetti E., Bestmann L., Feng J. et al. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery // *Anesthesiology.* 2012. Vol. 116. P. 296–310.
19. Marczaka J., Nowickia R., Kulbackab J. et al. Is remote ischaemic preconditioning of benefit to patients undergoing cardiac surgery? // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2012. Vol. 14. P. 634–639.
20. Murry C., Jennings B., Reimer A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* 1986. Vol. 74. P. 1124–1136.
21. Nur A., Haji M., Peter H. et al. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis // *Journal of surgical research.* 2013.
22. Oldenburg O., Cohen M., Yellon D., et al. Mitochondrial K(ATP) channels: role in cardioprotection // *Cardiovasc Res.* 2002. Vol. 55. P. 429–437.
23. O'Rourke B. Myocardial K(ATP) Channels in preconditioning // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. P. 845–855.
24. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion // *Circulation.* 1993. Vol. 87. P. 893–899.
25. Rahman I., Mascaro J., Steeds R. et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery from promise to disappointment? // *Circulation.* 2010. Vol. 122. P. 553–559.