



Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического прекондиционирования при кардиохирургических вмешательствах

А. М. РАДОВСКИЙ, А. Е. БАУТИН, Л. И. КАРПОВА, А. О. МАРИЧЕВ, И. Ю. ИВАНОВ, В. Л. ЭТИН, Е. Ю. ВАСИЛЬЕВА, М. Л. ИВАНОВА, Е. В. БАТАЛИНА, В. К. ГРЕБЕННИК, Д. А. ЛАЛЕТИН

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повысить эффективность интраоперационной кардиопротекции при аортокоронарном шунтировании (АКШ) за счет применения модифицированной методики дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП).

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование включено 119 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, которым предстояло АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Сформированы 5 групп: 1-я группа «Контроль севофлуран» (КонтрСево) – ДИП не применяли, анестезия на основе севофлурана ($n = 24$); 2-я группа «ДИП1 севофлуран» (ДИП1Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией одной нижней конечности, анестезия на основе севофлурана ($n = 26$); 3-я группа «ДИП2 севофлуран» (ДИП2Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, анестезия на основе севофлурана ($n = 23$); 4-я группа «Контроль пропофол» (КонтрПроп) – ДИП не применяли, анестезия на основе пропофола ($n = 22$); 5-я группа «ДИП2 пропофол» (ДИП2Проп) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, анестезия на основе пропофола ($n = 24$). Уровень тропонина I (TnI) оценивали до индукции анестезии, через 30 мин, 12, 24, 36 и 48 ч после прекращения ИК. Также оценивали гемодинамику и показатели клинического течения послеоперационного периода АКШ. Оценку влияния объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии во время протокола ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП проводили путем сравнения групп КонтрСево, ДИП1Сево, ДИП2Сево. Для оценки влияния пропофола на кардиопротективные эффекты ДИП сравнивали группы КонтрПроп и ДИП2Проп.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия в концентрации TnI между группами КонтрСево и ДИП2Сево в точках 12, 24 и 36 ч: КонтрСево 1,83 (1,3; 2,24) нг/мл, ДИП2Сево 1,28 (0,75; 1,63) нг/мл через 12 ч ($p = 0,02$), КонтрСево 1,44 (0,98; 2,26) нг/мл, ДИП2Сево 1,17 (0,55; 1,66) нг/мл через 24 ч ($p = 0,046$), КонтрСево 1,26 (0,86; 1,72) нг/мл, ДИП2Сево 0,81 (0,47; 1,24) нг/мл через 36 ч ($p = 0,035$). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево, ДИП1Сево и ДИП2Сево различий в концентрации TnI не обнаружено ни на одном из этапов исследования. При сравнении показателей гемодинамики статистически значимых различий между группами не выявлено. В группе ДИП2Сево значимо реже возникали нарушения ритма, требующие ЭИТ или медикаментозной терапии, по сравнению с группой КонтрСево (1 случай против 6) ($p = 0,047$). Других значимых различий в показателях клинического течения послеоперационного периода не выявлено. При сравнении групп КонтрПроп и ДИП2Проп значимых различий в концентрации TnI, показателях гемодинамики, а также в клиническом течении послеоперационного периода не обнаружено.

Выводы. Большой объем тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при выполнении ДИП, сопровождается более выраженным кардиопротективным действием. Модифицированный протокол выполнения ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, выполняемый на фоне анестезии севофлураном, обладает кардиопротективным эффектом при АКШ в условиях ИК. Модифицированный протокол ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, выполняемый на фоне анестезии севофлураном, снижает риск возникновения нарушений ритма, требующих ЭИТ или медикаментозной терапии. Пропофол угнетает кардиопротективные эффекты ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей.

Ключевые слова: дистантное ишемическое прекондиционирование, кардиохирургия, кардиопротекция, аортокоронарное шунтирование

Для цитирования: Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И., Маричев А. О., Иванов И. Ю., Этин В. Л., Васильева Е. Ю., Иванова М. Л., Баталина Е. В., Гребенник В. К., Лалетин Д. А. Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического прекондиционирования при кардиохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 40-51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51

Increase of Cardioprotective Effectiveness of Remote Ischemic Preconditioning during Cardiac Surgery

A. M. RADOVSKIY, A. E. BAUTIN, L. I. KARPOVA, A. O. MARICHEV, I. YU. IVANOV, V. L. ETIN, E. YU. VASILYEVA, M. L. IVANOVA, E. V. BATALINA, V. K. GREBENNIK, D. A. LALETIN

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective. To increase the effectiveness of cardioprotection during coronary artery bypass grafting (CABG) by using a modified technique of remote ischemic preconditioning (RIPC).

Subjects and Methods. A prospective randomized study included 119 patients (aged 18 to 75 years) undergoing on-pump CABG. Patients were divided in 5 groups: Group 1 – Sevoflurane control (ContrSevo), RIPC was not used, sevoflurane anesthesia ($n = 24$); Group 2 – RIPC1 sevoflurane (RIP1Sevo), RIPC with ischemia-reperfusion of one lower limb, sevoflurane anesthesia ($n = 26$); Group 3 – RIPC2 sevoflurane (RIP2Sevo), RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs, anesthesia sevoflurane ($n = 23$); Group 4 – Propofol control (ContrProp), RIPC was not used, propofol anesthesia ($n = 22$); Group 5 – RIPC2 propofol (RIP2Prop), RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs, propofol anesthesia ($n = 24$). The serum troponin I concentration (cTnI) (baseline, and 30 minutes, 12, 24, 36 and 48 hours after CPB weaning). Hemodynamic parameters and indicators of the clinical postoperative course also were evaluated. The impact ischemic-reperfused tissue mass of RIPC on the cardioprotection was assessed by comparing the groups of ContrSevo, RIPC1Sevo, and RIPC2Sevo. To assess the impact of propofol on the RIPC-induced cardioprotection, the groups of ContrProp and RIPC2Prop were compared.

Results. Statistically significant differences in cTnI were found between the ContrSevo and the RIPC2Sevo at points of 12, 24 and 36 hours: ContrSevo 1.83 (1.3; 2.24) ng/ml, RIPC2Sevo 1.28 (0.75; 1.63) ng/ml after 12 hours ($p = 0.02$), ContrSevo 1.44 (0.98; 2.26) ng/ml, RIPC2Sevo 1.17 (0.55; 1.66) ng/ml after 24 hours ($p = 0.046$), ContrSevo 1.26 (0.86; 1.72) ng/ml, and RIPC2Sevo 0.81 (0.47; 1.24) ng/ml after 36 hours ($p = 0.035$). No differences in the cTnI were found between the groups of ContrSevo and RIPC1Sevo, RIPC1Sevo and RIPC2Sevo at any stage

of the study. There were no statistically significant differences between the groups when comparing hemodynamic parameters. In the RIPC2Sevo Group, arrhythmias requiring cardioversion or drug therapy were significantly less frequent compared to ContrSevo (1 vs. 6) ($p = 0.047$). There were no other significant differences in the postoperative clinical course. When comparing the groups of ContrProp and RIPC2Prop, no significant differences were found in cTnI and hemodynamic parameters as well as in the postoperative clinical course.

Conclusions. A greater mass of ischemic-reperfused peripheral tissue is accompanied by greater RIPC-induced cardioprotection. A modified protocol for RIPC with ischemia-reperfusion of two lower limbs with sevoflurane anesthesia enhances cardioprotection during on-pump CABG. The modified RIPC protocol with ischemia-reperfusion of two lower limbs with sevoflurane anesthesia reduces the risk of arrhythmias requiring cardioversion or drug therapy. Propofol inhibits the RIPC-induced cardioprotection with ischemia-reperfusion of two lower limbs.

Key words: remote ischemic preconditioning, cardiac surgery, cardioprotection, coronary artery bypass grafting

For citations: Radovskiy A.M., Bautin A.E., Karpova L.I., Marichev A.O., Ivanov I.Yu., Etin V.L., Vasilyeva E.Yu., Ivanova M.L., Batalina E.V., Grebennik V.K., Laletin D.A. Increase of cardioprotective effectiveness of remote ischemic preconditioning during cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 40-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51

Для корреспонденции:
Баутин Андрей Евгеньевич
E-mail: abautin@mail.ru

Correspondence:
Andrey E. Bautin
Email: abautin@mail.ru

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является основным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) – одной из главных причин смертности в развитых странах [16]. Интраоперационное повреждение миокарда во время АКШ, выполняемого в условиях искусственного кровообращения (ИК), является следствием взаимодействия сложных патофизиологических механизмов, таких как перекисное окисление липидов, образование активных форм кислорода, внутриклеточная перегрузка ионами кальция и др. [9, 15]. Кроме того, негативный вклад вносит запускаемая ИК системная воспалительная реакция, которая также способствует развитию оксидативного стресса, повреждению эндотелия и формированию контрактуры миокарда [5]. Несмотря на то что подобные патофизиологические процессы не всегда сопровождаются клиническими проявлениями и могут быть обнаружены лишь на лабораторном уровне, последствия интраоперационного повреждения миокарда, встречающегося с частотой до 30% [19], оказывают значительное влияние на здоровье пациента. В исследовании, включившем 18 908 пациентов, было показано, что повышение уровня тропонина и креатинфосфокиназы в первые 24 ч после АКШ сопровождалось увеличением среднего и долгосрочного риска смерти [8]. Таким образом, поиск, разработка и оптимизация методов кардиопротекции – актуальная задача, требующая внимания кардиоанестезиологов.

Дистантное ишемическое preconditionирование (ДИП) является одним из методов кардиопротекции, уже доказавших свою эффективность в достаточном количестве исследований [2, 6, 7, 18]. Под термином ДИП обычно предполагают феномен повышения устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению путем выполнения нескольких предварительных коротких эпизодов ишемии-реперфузии тканей, расположенных удаленно от защищаемого органа, перед длительной ишемией последнего [1]. Механизмы реализации ДИП до конца не ясны и до сих пор остаются предметом изучения, тем не менее сформировалась четкая концепция, характеризующая последовательность событий, приводящих к ре-

ализации кардиопротективных эффектов ДИП [10]. В соответствии с современными представлениями, во время эпизодов ишемии-реперфузии удаленного органа в нем происходят накопление и высвобождение молекул-триггеров (аутокоиды, нейrogормоны, цитокины и хемокины). Эти вещества действуют на рецепторы, расположенные на мембране кардиомиоцитов, таким образом запуская внутриклеточную фазу ДИП, во время которой под действием различных киназ (протеинкиназа А, В, С, гликоген-синтетаза-киназа-3 β и др.) происходит активация АТФ-зависимых калиевых каналов в фазу ишемии, а также закрытие неспецифических митохондриальных пор в фазу реперфузии [10, 12, 15, 17]. Результатом активации данных структур являются умеренный протекторный отек матрикса митохондрий, уменьшение образования активных форм кислорода, а также снижение тока ионов кальция, что предотвращает развитие фатальных повреждений для кардиомиоцита [12, 15, 17].

В период с 2006 по 2021 гг., по данным медико-биологической библиографической базы PubMed, выполнено 46 рандомизированных контролируемых исследований эффективности ДИП в кардиохирургии, в которые включено почти 9 000 пациентов. Возможность снижения периоперационного уровня маркеров повреждения миокарда путем применения методики ДИП продемонстрирована в 26 работах, однако улучшение клинического течения раннего послеоперационного периода показано лишь в 7 исследованиях. Стоит отметить, что причиной отрицательных результатов эффективности ДИП могло стать наличие методологических недостатков в большинстве исследований, а именно: гетерогенность исследуемых групп, отсутствие учета факторов, угнетающих кардиопротективные эффекты ДИП, а также применение однотипного протокола ДИП (ишемия-реперфузия одной верхней конечности) [4].

Учитывая вышеизложенное, сегодня, несмотря на многолетнее изучение феномена ДИП, остается ряд нерешенных вопросов. До конца не изучены механизмы реализации органопротективных эффектов ДИП, четко не определены группы пациентов, у ко-

торых кардиопротективные эффекты были бы наиболее выражены. Наконец, необходима разработка оптимального протокола ДИП с учетом факторов, угнетающих эффекты данного феномена, а также факторов, усиливающих кардиопротективные свойства методики.

Цель исследования: повышение эффективности интраоперационной кардиопротекции при АКШ, выполненной в условиях ИК, за счет применения модифицированной методики ДИП.

Гипотезы исследования

1. Увеличение объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии, повышает кардиопротективную эффективность ДИП.

2. Общая комбинированная анестезия на основе пропофола снижает кардиопротективные эффекты ДИП.

Материал и методы исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование повышения эффективности ДИП как метода кардиопротекции при АКШ выполнено в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Для включения в исследование рассматривались все пациенты, которым планировалось изолированное АКШ в условиях ИК. Определены следующие критерии включения: 1) наличие подписанного пациентом добровольного информированного согласия; 2) возраст от 18 до 75 лет; 3) изолированное АКШ в условиях ИК. Критерии невключения должны были исключить факторы, угнетающие кардиопротективные эффекты ДИП, а также исключить обстоятельства, затрудняющие интерпретацию полученных данных в отношении эффективности изучаемого феномена. Сформированы следующие критерии невключения: 1) хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; 2) фракция выброса левого желудочка менее 40%; 3) инфекционный эндокардит; 4) сепсис; 5) сахарный диабет 1-го и 2-го типов; 6) нарушение артериального кровоснабжения нижних конечностей выше I ст. (по А. В. Покровскому, 1978); 7) перенесенный до операции тромбоз глубоких вен нижних конечностей с формированием посттромбофлебитического синдрома; 8) пароксизмальная или постоянная форма фибрилляции предсердий.

В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование включено 130 больных. Предполагалось формирование 5 групп по 26 пациентов в каждой. Рандомизацию проводили методом конвертов в день оперативного вмешательства. В ходе операций у 11 пациентов возникли критерии исключения: необходимость выполнения пластики митрального клапана ($n = 6$), отказ от использования ИК ($n = 4$), невозможность выполнения протокола ДИП вследствие экстренного начала операции ($n = 1$).

Таким образом, в 5 сформированных групп включено 119 пациентов: 1-я группа «Контроль севофлуран» (КонтрСево) – ДИП не выполняли, использовали анестезию на основе севофлурана ($n = 24$); 2-я группа «ДИП1 севофлуран» (ДИП1Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией одной нижней конечности, после выполнения протокола ишемического прекондиционирования проводили анестезию на основе севофлурана ($n = 26$); 3-я группа «ДИП2 севофлуран» (ДИП2Сево) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, после выполнения протокола ишемического прекондиционирования проводили анестезию на основе севофлурана ($n = 23$); 4-я группа «Контроль пропофол» (КонтрПроп) – ДИП не выполняли, использовали анестезию на основе пропофола ($n = 22$); 5-я группа «ДИП2 пропофол» (ДИП2Проп) – выполняли ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей, после выполнения протокола ишемического прекондиционирования проводили анестезию на основе пропофола ($n = 24$).

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 накладывали 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 мин, затем следовал 5-минутный интервал реперфузии. Подобный цикл повторялся трижды. Пациентам из групп контроля (КонтрСево, КонтрПроп) манжеты на нижние конечности накладывали, но воздух не нагнетали, эпизоды ишемии-реперфузии не выполнялись. Пациентам из группы ДИП1Сево манжеты на нижние конечности накладывали, но воздух нагнетался лишь в одну манжету, производили эпизоды ишемии-реперфузии одной нижней конечности.

Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Интраоперационный мониторинг включал в себя ЭКГ в 7 отведениях с анализом сегмента ST, инвазивное измерение АД, пульсоксиметрию, измерение назальной и ректальной температур, а также измерение центрального венозного давления, давления в легочной артерии, температуры крови и показателей центральной гемодинамики методом препульмональной термодилуции с помощью катетера Свана – Ганца. Контроль указанных показателей проводили с использованием систем «Philips intellivue MX800» (Philips, Нидерланды), «Datex Ohmeda S/5» (GE Healthcare, Финляндия). Во всех случаях осуществляли общую комбинированную анестезию с инвазивной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). ИВЛ и ингаляционную анестезию проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата «Dräger Zeus Infinity Empowered» (Dräger, Германия), «Datex Ohmeda ADU CarestationS/5» (GE Healthcare, США). Индукцию проводили путем медленной инфузии пропофола в дозе 1,5 мг/кг

в комбинации с введением фентанила (5 мкг/кг) и пипекурония бромидом (0,8 мг/кг). Для поддержания анестезии использовали ингаляцию севофлурана с концентрацией в конечно-выдыхаемой смеси 1,5–2,5% либо инфузии пропофола в дозе $6 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Во время ИК севофлуран подавался в оксигенатор в концентрации 2,0%. Анальгетический компонент обеспечивался за счет введения фентанила в дозе $4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ на фоне анестезии севофлураном или $6 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ – на фоне анестезии пропофолом. Поддержание миорелаксации в течение оперативного вмешательства осуществляли путем инфузии пипекурония бромидом в дозе $20 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. После отключения от аппарата ИК продолжали комбинированную анестезию севофлураном и фентанилом или пропофолом и фентанилом в зависимости от групповой принадлежности.

Перфузиологическое обеспечение проводили в соответствии с протоколом, принятым в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. ИК проводили с применением аппаратов «Maquet HL 20» (Maquet AG, Германия), а также «Stockert SV» (Sorin Group, Германия), с которыми использовали мембранные оксигенаторы «Maquet» (Германия), «Dideco» (Италия), «Terumo» (Япония). Перфузию осуществляли в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры $36 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Объемная скорость перфузии составляла $2,4\text{--}2,6 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$. Адекватность ИК оценивали по уровню среднего АД ($60\text{--}80 \text{ мм рт. ст.}$), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния.

Характеристика хирургического этапа. После обеспечения хирургического доступа посредством срединной стернотомии и выделения *arteria thoracica interna* вводили гепарин в дозировке 300 ед/кг. Канюляцию аорты и правого предсердия двухступенчатой венозной канюлей производили при достижении целевого активированного времени свертывания (ACT) $> 480 \text{ с}$. Зажим на аорту накладывали выше места отхождения коронарных артерий. Проксимальнее зажима в корень аорты устанавливали катетер для антеградной кардиоплегии и дренажа левых камер сердца, в коронарный синус – катетер для выполнения ретроградной кардиоплегии. После пережатия аорты проводили кровяную тепловую антеретроградную кардиоплегию с использованием раствора, содержащего 20 ммоль/л KCl. Далее каждые 15 мин следовал сеанс ретроградной кардиоплегии с мониторингом давления в коронарном синусе с использованием раствора, содержащего 8 ммоль/л KCl. После формирования дистальных анастомозов проводили реперфузию в соответствии с длительностью пережатия аорты. Далее снимали зажим с аорты с последующим формированием проксимальных анастомозов. По окончании основного этапа оперативного вмешательства производили отлучение от ИК.

Оценка кардиопротективной эффективности ДИП. С целью оценки кардиопротективной эффек-

тивности ДИП в течение двух послеоперационных суток проводили оценку динамики концентрации тропонина I (TnI). Концентрацию TnI определяли перед индукцией анестезии, через 30 мин, 12, 24, 36 и 48 ч после завершения ИК, кроме того, производили вычисление площади под кривой динамики концентрации TnI (AUC). Измерение показателей центральной гемодинамики выполняли с помощью катетера Свана – Ганца (метод репульмональной термодилуции). Также проводили оценку основных параметров клинического течения: характер восстановления сердечной деятельности, наличие аритмий в послеоперационном периоде, длительность послеоперационной респираторной поддержки, потребность в инотропной терапии, длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), наличие осложнений, а также длительность госпитализации и летальность.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (StatsoftInc., США). Проверку данных на нормальность распределения выполняли с помощью теста Шапиро – Уилка, сравнение количественных показателей с применением параметрического (критерий Стьюдента) или непараметрического (Манна – Уитни U-тест) методов. Для многогруппового сравнения использовали тест Ньюмана – Кейсла. Для сравнения качественных показателей использовали критерий хи-квадрат. Данные с нормальным распределением представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае ненормального распределения данные представлены в виде: медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты исследования

Исходная характеристика пациентов и основные показатели течения периоперационного периода в исследуемых группах. Мы не обнаружили статистически значимых различий между группами ДИП и контрольными группами в показателях исходного состояния пациентов (табл. 1).

Анализ основных показателей интраоперационного течения АКШ также не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 2).

По всем представленным показателям между группами статистически значимых различий не обнаружено.

Отсутствие статистически значимых различий между группами в исходных характеристиках пациентов, а также при сравнении основных показателей интраоперационного течения позволило продолжить исследование.

Первый этап работы предполагал оценку влияния объема ткани, подвергаемого ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП. Для выполнения этой задачи производили сравнение групп КонтрСево, ДИП1Сево и ДИП2Сево. Целью второго этапа исследования был

Таблица 1. Показатели исходного состояния пациентов в исследуемых группах, n = 119**Table 1. Baseline parameters of patients in the study groups, n = 119**

Показатель	КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	ДИП2Сево (n = 23)	КонтрПроп (n = 22)	ДИП2Проп (n = 24)
Возраст	62,7 ± 6,5	61,9 ± 7,5	62,8 ± 6,8	60,0 ± 7,6	64,5 ± 7,0
Пол	мужчины, абс. (%)	17 (70,8%)	20 (70,0%)	19 (74,0%)	17 (70,9%)
	женщины, абс. (%)	7 (29,2%)	6 (30,0%)	6 (26,0%)	7 (29,1%)
ППТ	1,97 ± 0,21	1,97 ± 0,16	1,96 ± 0,17	1,97 ± 0,17	1,94 ± 0,20
Гипертоническая болезнь, 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%)
СН, абс. (%)	22 (91,6%)	24 (92,3%)	22 (95,6%)	21 (95,4%)	24 (100%)
ФВ ЛЖ, %	63 (58; 71,5)	60 (57; 68)	62 (55; 68)	59 (53; 70)	60 (51; 72)

Примечание: по всем представленным показателям между группами статистически значимых различий не обнаружено. ППТ – площадь поверхности тела; ИМ – инфаркт миокарда; СН – стенокардия напряжения; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Таблица 2. Основные показатели интраоперационного течения АКШ в исследуемых группах, n = 119**Table 2. Main parameters of intraoperative course of CABG in the studied groups, n = 119**

Показатель	КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	ДИП2Сево (n = 23)	КонтрПроп (n = 22)	ДИП2Проп (n = 24)
Время ИК, мин	95,3 ± 23,4	92,5 ± 31,08	95,6 ± 32,7	92,9 ± 22,7	89,6 ± 24,5
Время пережатия аорты, мин	58,1 ± 10,3	53,0 ± 20,1	55,3 ± 18,4	53,2 ± 13,1	50,1 ± 15,1
Число шунтов	4 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	3,5 (3; 4)

Примечание: по всем представленным показателям между группами статистически значимых различий не обнаружено; ИК – искусственное кровообращение

анализ влияния пропофола на кардиопротективные эффекты методики ДИП с использованием эпизодов ишемии-реперфузии двух нижних конечностей. Таким образом, на втором этапе работы выполняли сравнение групп КонтрПроп и ДИП2Проп.

Исследование влияния объема ткани, подвергаемой эпизодам ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективные эффекты ДИП

При анализе динамики концентрации ТnI с использованием теста Ньюмана – Кейсла для многогруппового сравнения получены следующие данные: в группе ДИП2Сево уровень активности маркера повреждения миокарда был значимо ниже в точках 12, 24 и 36 ч при сравнении с группой КонтрСево (табл. 3). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево, а также группами ДИП1Сево и

Таблица 3. Концентрация ТnI (нг/мл) при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 73**Table 3. TnI concentration (ng/ml) using different RIPC methods against sevoflurane anesthesia, median (25th; 75th percentile), n = 73**

Этап	КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	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 мин	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 ч	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 ч	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 ч	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 ч	0,92 (0,55; 1,3)	0,67 (0,43; 0,92)	0,51 (0,32; 0,77)	$p_{1-2} = 0,963$ $p_{1-3} = 0,291$ $p_{2-3} = 0,147$

ДИП2Сево статистически значимых различий не выявлено.

В табл. 4 представлены данные о максимальных значениях TnI, отмеченных у пациентов на этапах исследования (TnIпик.). Обнаружена тенденция к меньшим значениям TnIпик. в группе ДИП с использованием ишемии-реперфузии двух конечностей (ДИП2Сево), однако различия не получили статистического подтверждения.

Анализ значений показателя площади под кривой динамики концентрации TnI за 48 ч (AUC TnI) выявил статистически значимые различия между группами КонтрСево и ДИП2Сево, свидетельствующие о наличии кардиопротективного воздействия при использовании эпизодов ишемии-реперфузии двух нижних конечностей (табл. 4, рис. 1). Между группами КонтрСево и ДИП1Сево статистически значимых различий не выявлено, что указывало на недостаточное кардиопротективное воздействие при применении эпизодов ишемии-реперфузии только одной нижней конечности.

метры гемодинамики. При многогрупповом сравнении групп КонтрСево, ДИП1Сево и ДИП2Сево статистически значимых различий не обнаружено (табл. 5).

Во всех группах наблюдались закономерное увеличение сердечного индекса и снижение индекса общего периферического сопротивления (тенденция к вазоплегии) после отключения от ИК, что, по всей видимости, обусловлено ревазуляризацией миокарда, а также активацией системного воспалительного ответа.

Влияние ДИП на клиническое течение раннего послеоперационного периода. При сравнении показателей клинического течения раннего послеоперационного периода при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном отмечена тенденция к меньшей длительности нахождения в ОРИТ пациентов из группы ДИП2Сево с использованием ишемии-реперфузии двух нижних конечностей (табл. 6). Кроме того, в этой группе обнаружено статистически значимое различие

Таблица 4. Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования, и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 73

Table 4. Maximum TnI values observed in patients at the stages of the study and area under the curve of TnI concentration changes when using different RIPC methods against the background of anesthesia with sevoflurane, median (25th; 75th percentile), n = 73

Показатель	КонтрСево (n = 24)	ДИП1Сево (n = 26)	ДИП2Сево (n = 23)	Тест Ньюмана – Кейсла
TnIпик., нг/мл	1,84 (1,26; 2,46)	1,70 (1,00; 2,34)	1,33 (0,88; 1,71)	$p_{1-2} = 0,48$ $p_{1-3} = 0,118$ $p_{2-3} = 0,199$
AUC TnI, нг/мл/48 ч	64,8 (45,6; 93,2)	51,8 (33,6; 74,0)	44,1 (27,1; 65,3)	$p_{1-2} = 0,133$ $p_{1-3} = 0,028$ $p_{2-3} = 0,228$

Примечание: TnIпик. – максимальное значение TnI, отмеченное у пациентов на этапах исследования; AUC – площадь под кривой динамики концентрации TnI

Таблица 5. Показатели гемодинамики большого круга кровообращения при использовании различных методик ДИП на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 73

Table 5. Hemodynamic parameters of the large circulatory system using different RIPC methods against the background of sevoflurane anesthesia, medians (25th; 75th percentiles), n = 73

Показатель		Исходно	30 мин после ИК	12 ч после ИК
СИ, л/(мин × м ²)	КонтрСево	2,11 (1,98; 2,54)	2,90 (2,73; 3,50)	2,79 (2,56; 3,26)
	ДИП1Сево	2,04 (1,80; 2,30)	2,50 (2,20; 2,99)	2,60 (2,30; 2,90)
	ДИП2Сево	2,00 (1,80; 2,40)	2,65 (2,10; 3,27)	2,66 (2,20; 3,10)
ИУО, мл/м ²	КонтрСево	33,4 (29,6; 36,7)	37,7 (34,1; 46,8)	34,8 (28,5; 39,9)
	ДИП1Сево	34,7 (30,1; 40,5)	34,02 (28,8; 37,5)	32,7 (28,7; 36,6)
	ДИП2Сево	34,0 (29,8; 43,4)	36,1 (32,5; 39,1)	32,3 (30,7; 38,7)
ИОПСС, дин/с × см ⁻⁵ × м ²	КонтрСево	2 769 (2 489; 2 993)	1 540 (1 336; 2 077)	1 694 (1 274; 2 314)
	ДИП1Сево	2 626 (2 150; 3 215)	1 924 (1 436; 2 463)	2 091 (1 681; 2 465)
	ДИП2Сево	3 096 (2 284; 3 426)	1747 (1494; 2196)	2 110 (1 709; 2 393)
АДср., мм рт. ст.	КонтрСево	82 ± 16	74 ± 10	79 ± 12
	ДИП1Сево	80 ± 12	69 ± 11	78 ± 11
	ДИП2Сево	81 ± 13	69 ± 10	81 ± 12

Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния двух изученных методик ДИП на пара-

с группой КонтрСево в частоте развития нарушений ритма сердца, требовавших электроимпульсной

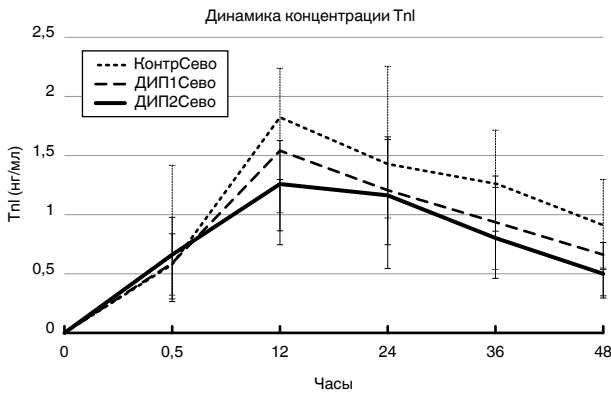


Рис. 1. Динамика концентрации TnI при использовании различных методик дистантного ишемического прекодиционирования на фоне анестезии севофлураном, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Fig. 1. Changes of TnI concentration using different techniques of remote ischemic preconditioning against the background of sevoflurane anesthesia, median (25th; 75th percentile)

терапии или медикаментозного лечения (1 случай против 6, $p = 0,047$).

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 ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом не выявил статисти-

чески значимых различий в сравнении с контрольными наблюдениями (табл. 7).

При сравнении площади под кривой динамики концентраций TnI статистически значимых различий между группами контроля и методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей при использовании анестезии пропофолом не выявлено (табл. 8, рис. 2). Не обнаружено статистически значимых различий в максимальных значениях TnI, отмеченных у пациентов на этапах исследования (TnIпик.).

Таким образом, использование увеличенного объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии, не привело к значимому росту кардиопротективного воздействия ДИП в случаях, когда методика применялась на фоне анестезии пропофолом. Следовательно, для увеличения кардиопротективного воздействия ДИП при АКШ должно выполняться на фоне анестезии севофлураном.

Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния ДИП, выполненного на фоне анестезии пропофолом, на параметры гемодинамики. При сравнении групп КонтрПроп и ДИП2Проп статистически значимых различий не обнаружено (табл. 9).

При сравнении показателей клинического течения раннего послеоперационного периода статистически значимых различий между группами КонтрПроп и ДИП2Проп не выявлено (табл. 10).

Учитывая данные, полученные в настоящем исследовании, можно утверждать, что для достижения

Таблица 6. Основные показатели клинического течения раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 73$

Table 6. Main parameters of the clinical course of the early postoperative period in patients of the study groups, median (25th; 75th percentile), $n = 73$

Показатель	КонтрСево ($n = 24$)	ДИП1Сево ($n = 26$)	ДИП2Сево ($n = 23$)
Продолжительность ИВЛ, ч	14 ± 5	16 ± 6	16 ± 5
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	21 (18; 22)	22 (19; 24)	17 (9,5; 23)
ФЖ в операционной после ИК, абс.	3	2	1
ФП, абс.	2	2	0
Нарушения ритма сердца, требующие ЭИТ или медикаментозной коррекции, абс.	6	4	1*
Инотропная терапия, ИИ > 5, абс.	0	2	1
Вазопрессорная терапия, ВИ > 5, абс.	11	11	9
ОНМК, абс.	1	0	0
Делирий, абс.	0	0	1
Дыхательная недостаточность, абс.	0	0	2
ЗПТ, абс.	0	0	0
Кровотечение, абс.	0	0	0
Инфекции, абс.	1	1	2
Летальные исходы, абс.	0	0	0
Продолжительность госпитализации, сут	16 (13,5; 19)	16 (14; 20)	19 (14; 22)

*Примечание.** – $p < 0,05$ 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

Таблица 7. Концентрация TnI (нг/мл) при использовании методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й;75-й процентиль), n = 46

Table 7. TnI concentration (ng/ml) using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two lower extremities against the background of propofol anesthesia, median (25th;75th percentile), 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 мин	0,54 (0,40; 0,79)	0,67 (0,30; 1,37)	$p = 0,49$
12 ч	1,79 (1,31; 2,10)	1,42 (0,99; 1,90)	$p = 0,20$
24 ч	1,49 (0,93; 2,35)	1,06 (0,74; 1,63)	$p = 0,08$
36 ч	1,14 (0,68; 2,10)	0,79 (0,50; 1,18)	$p = 0,13$
48 ч	0,87 (0,39; 1,64)	0,60 (0,33; 1,10)	$p = 0,26$

Таблица 8. Максимальные значения TnI, отмеченные у пациентов на этапах исследования и показатели площади под кривой динамики концентрации TnI при использовании методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 46

Table 8. Maximum TnI values observed in patients at the stages of the study and area under the curve of TnI concentration changes using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two lower limbs against the background of propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile), n = 46

Этап	КонтрПроп (n = 22)	ДИП2Проп (n = 24)	Манна – Уитни U-тест
TnIпик., нг/мл	2,11 (1,32; 2,89)	1,51 (0,99; 1,90)	$p = 0,09$
AUCTnI, нг/мл/48 ч	60,6 (45,4; 99,6)	44,3 (34,4; 71,8)	$p = 0,09$

Примечание: TnIпик. – максимальное значение TnI, отмеченное у пациентов на этапах исследования; AUC – площадь под кривой динамики концентрации TnI

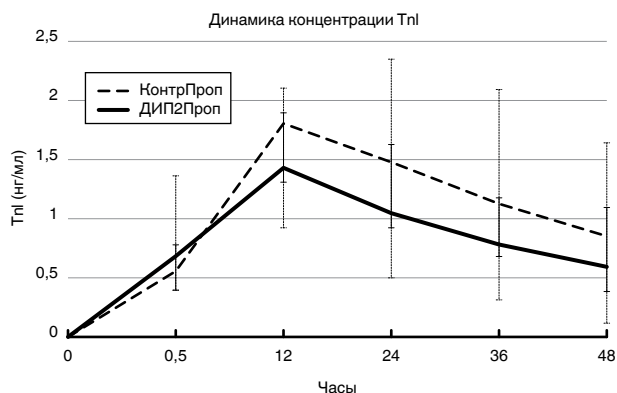


Рис. 2. Динамика концентрации TnI при использовании методики ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух нижних конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Fig. 2. Changes of TnI concentration using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two lower extremities against the background of propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile)

наибольшего кардиопротективного воздействия ДИП перед АКШ должно включать эпизоды ишемии-реперфузии двух нижних конечностей и выполняться на фоне анестезии севофлураном.

Заключение

Разработка модифицированного протокола ДИП с повышенной кардиопротективной эффективностью предполагала не только исключение факторов,

угнетающих органопротективные эффекты данного феномена, но и внесение изменений в алгоритм выполнения протокола ДИП.

До сих пор оценка влияния объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, на кардиопротективную эффективность ДИП проводилась лишь на экспериментальном уровне. В экспериментальном исследовании, выполненном под руководством J. Johnsen, получены результаты, свидетельствующие об отсутствии влияния объема тканей на кардиопротективную эффективность методики [11]. Однако в другой экспериментальной работе на крысах, опубликованной в 2019 г., показано, что увеличение массива тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии во время выполнения протокола ДИП, повышает эффективность preconditionирования [14]. Эти данные подтверждены в нашем исследовании уже на клиническом уровне. Стоит отметить, что абсолютно все работы, посвященные эффективности ДИП при АКШ, предполагали выполнение методики с использованием ишемии-реперфузии одной верхней конечности. В нашем исследовании для выполнения ДИП использовался объем тканей двух нижних конечностей, который приблизительно в 4 раза превосходит объем тканей одной верхней конечности. Возможно, именно это обстоятельство и послужило причиной полученных положительных результатов.

Изучение влияния анестетиков на процессы кондиционирования уже было описано в ряде исследований [3]. Так, ингибирующее влияние

Таблица 9. Показатели гемодинамики большого круга кровообращения при использовании ДИП на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 46$ Table 9. Hemodynamic parameters of the large circulatory circle using RIPC against propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile), $n = 46$

Показатель		Исходно	30 мин после ИК	12 ч после ИК
СИ, л/(мин × м ²)	КонтрПроп	1,98 (1,73; 2,27)	2,65 (2,18; 3,27)	2,80 (2,51; 3,29)
	ДИП2Проп	2,25 (1,93; 2,39)	3,04 (2,77; 3,49)	2,9 (2,69; 3,37)
ИУО, мл/м ²	КонтрПроп	29,5 (27,8; 37,7)	34,8; (25,9; 44,6)	34,4 (31,5; 37,2)
	ДИП2Про	30,7 (27,2; 36,8)	37,1 (31,6; 46,6)	32,7 (30,8; 40,7)
ИОПСС, дин/с×см ⁻⁵ ×м ²	КонтрПроп	3 054 (2 609; 3 569)	1 891 (1 512; 2 329)	1 976 (1 682; 2 182)
	ДИП2Проп	2 732 (2 538; 3 313)	1 745 (1 461; 1 999)	1 922 (1 824; 2 323)
АД _{ср.} , мм рт. ст.	КонтрПроп	84 ± 17	72 ± 7	82 ± 9
		83 ± 16	75 ± 7	82 ± 9

Примечание: СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; АД_{ср.} – среднее артериальное давление

Таблица 10. Основные показатели клинического течения раннего послеоперационного периода при использовании ДИП с эпизодами ишемии-реперфузии двух конечностей на фоне анестезии пропофолом, медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 46$ Table 10. Main parameters of the early postoperative course using RIPC with ischemia-reperfusion episodes of two limbs against the background of propofol anesthesia, median (25th; 75th percentile), $n = 46$

Показатель	КонтрПроп ($n = 22$)	ДИП2Проп ($n = 24$)
Продолжительность ИВЛ, ч	14 ± 6	13 ± 8
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	19 (15; 21)	21 (17; 22)
ФЖ в операционной после ИК, абс.	3	2
ФП, абс.	2	0
Нарушения ритма сердца, требующие ЭИТ или медикаментозной коррекции, абс.	5	2
Инотропная терапия, ИИ > 5, абс.	0	0
Вазопрессорная терапия, ВИ > 5, абс.	9	8
ОНМК, абс.	0	0
Делирий, абс.	0	0
Дыхательная недостаточность, абс.	0	1
ЗПТ, абс.	0	0
Кровотечение, абс.	1	0
Инфекции, абс.	1	0
Летальные исходы, абс.	0	0
Продолжительность госпитализации, сут	20 (15; 22)	20 (17; 22)

пропофола на эффективность ДИП подтверждено на клиническом уровне в работе, посвященной изучению эффективности ДИП при АКШ: снижение уровня маркеров повреждения миокарда наблюдалось на фоне анестезии изофлураном, но не пропофолом [13]. Однако исследований, посвященных влиянию пропофола на эффективность ДИП с использованием ишемии-реперфузии двух нижних конечностей, не выполнено. В нашей работе впервые показано, что пропофол оказывает угнетающее действие на кардиопротективные эффекты ДИП, даже несмотря на использование большого объема ткани, подвергаемого эпизодам ишемии-реперфузии, что не позволяет рекомендовать использование этого анестетика у пациентов, которым планируется ДИП.

Таким образом, учитывая доказанные в настоящем исследовании кардиопротективные свойства ДИП, для дополнительной защиты миокарда при АКШ, выполненного в условиях ИК, рекомендуется применять модифицированную методику ДИП с ишемией-реперфузией двух нижних конечностей с использованием анестезии на основе севофлурана.

Выводы

1. ДИП обладает кардиопротективными эффектами при АКШ, выполненном в условиях ИК.
2. Использование большого объема тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии при выполнении ДИП, сопровождается более выраженным кардиопротективным действием.

3. При АКШ, выполненном в условиях ИК, кардиопротективное действие ДИП значительно проявляется в случае анестезии на основе севофлурана и менее выражено при анестезии на основе пропофола.

4. Для усиления кардиопротективного воздействия ДИП при АКШ необходимо увеличить объем тканей, подвергаемых эпизодам ишемии-реперфузии, и использовать анестезию на основе севофлурана.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Баутин А. Е., Карпова Л. И., Маричев А. О. и др. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация // Трансляционная медицина. – 2016. – № 1. – С. 50-62. doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-50-62.
2. Дашенко С. В., Баутин А. Е., Ташханов Д. М. и др. Кардиопротективный эффект дистантного ишемического preconditionирования у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – № 1. – С. 35-42. doi:10.24884/1682-6655-2014-13-1-35-42.
3. Лихванцев В. В., Тимошин С. С., Гребенчиков О. А. и др. Анестетическое preconditionирование миокарда в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 4-10.
4. Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И. и др. Отрицательные результаты рандомизированных исследований дистантного ишемического preconditionирования – неэффективность методики или несовершенство дизайна? // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 103-107.
5. Baehner T., Boehm O., Probst C. et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery // *Der Anaesthetist*. – 2012. – Vol. 61, № 10. – P. 846-856. doi:10.1007/s00101-012-2050-0.
6. Candilio L., Malik A., Ariti C. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomized controlled clinical trial // *Heart*. – 2015. – № 3. – P. 185-192. doi:10.1056/NEJMoa1413534.
7. Cheung M., Kharbanda R., Konstantinov I. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – № 11. – P. 2277-2282. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.066.
8. Domanski M. J., Mahaffey K., Hasselblad V. et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery // *J. Am. Med. Association*. – 2011. – Vol. 305, № 6. – P. 585-591. doi:10.1001/jama.2011.99.
9. Fudulu D., Angelini G. Oxidative stress after surgery on the immature heart // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. PMID:27123154; PMCID: PMC4830738. doi:10.1155/2016/1971452.
10. Heusch G., Botker H., Przyklenk K. et al. Remote ischemic conditioning // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 177-195. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031.
11. Johnsen J., Pryds K., Salman R. et al. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection // *Basic research in cardiology*. – 2016. – Vol. 111, № 2. – P. 10-20. doi: 10.1007/s00395-016-0529-6.
12. Juhaszova M., Zorro D., Kim S. et al. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore // *J. Clin. Investig.* – 2004. – Vol. 113, № 11. – P. 1535-1549. doi: 10.1172/JCI19906.
13. Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane, but not propofol – a clinical trial // *Acta Anaesthesiol. Scandinav.* – 2012. – № 1. – P. 30-38. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02585.x.
14. Lieder H., Irmert A., Kalmer M. et al. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfused tissue mass is for remote ischemic preconditioning // *Physiological Reports*. – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. e14146. doi: 10.14814/phy2.14146.
15. Murphy E., Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection // *Annual Review of Physiology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 51-67. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.163645.
16. Nowbar A. N., Gitto M., Howard J. P. et al. Mortality from ischemic heart disease // *Circulation. Cardiovascular Quality Outcomes*. – 2019. – Vol. 12, № 6. – P. e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.

1. Bautin A.E., Karpova L.I., Marichev A.O. et al. Cardioprotective effects of ischemic conditioning. Up-to-date information in physiology, experimental evidences and clinical applications. *Translyatsionnaya Meditsina*, 2016, no. 1, pp. 50-62. (In Russ.) doi:10.18705/2311-4495-2016-3-1-50-62.
2. Datsenko S.V., Bautin A.E., Tashkhanov D.M. et al. Cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning (RIPC) in patients undergoing aortic valve replacement. *Regionarnoe Krovoobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya*, 2014, no. 1, pp. 35-42. (In Russ.) doi:10.24884/1682-6655-2014-13-1-35-42.
3. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A. et al. Anesthetic myocardial preconditioning in noncardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2011, vol. 8, no. 6, pp. 4-10. (In Russ.)
4. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Karpova L.I. et al. Negative randomized clinical trials of remote ischemic pre-conditioning: method failure or failure of design? *Vestnik Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra Im. N.I. Pirogova*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 103-107. (In Russ.)
5. Baehner T., Boehm O., Probst C. et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Der Anaesthetist*, 2012, vol. 61, no. 10, pp. 846-856. doi:10.1007/s00101-012-2050-0.
6. Candilio L., Malik A., Ariti C. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomized controlled clinical trial. *Heart*, 2015, no. 3, pp. 185-192. doi:10.1056/NEJMoa1413534.
7. Cheung M., Kharbanda R., Konstantinov I. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, no. 11, pp. 2277-2282. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.066.
8. Domanski M.J., Mahaffey K., Hasselblad V. et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Med. Association*, 2011, vol. 305, no. 6, pp. 585-591. doi:10.1001/jama.2011.99.
9. Fudulu D., Angelini G. Oxidative stress after surgery on the immature heart. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016. PMID:27123154; PMCID: PMC4830738. doi:10.1155/2016/1971452.
10. Heusch G., Botker H., Przyklenk K. et al. Remote ischemic conditioning. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 177-195. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031.
11. Johnsen J., Pryds K., Salman R. et al. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Research in Cardiology*, 2016, vol. 111, no. 2, pp. 10-20. doi: 10.1007/s00395-016-0529-6.
12. Juhaszova M., Zorro D., Kim S. et al. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Investig.*, 2004, vol. 113, no. 11, pp. 1535-1549. doi: 10.1172/JCI19906.
13. Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane, but not propofol – a clinical trial. *Acta Anaesthesiol. Scandinav.*, 2012, no. 1, pp. 30-38. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02585.x.
14. Lieder H., Irmert A., Kalmer M. et al. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfused tissue mass is for remote ischemic preconditioning. *Physiological Reports*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. e14146. doi: 10.14814/phy2.14146.
15. Murphy E., Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection. *Annual Review of Physiology*, 2007, vol. 69, pp. 51-67. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.163645.
16. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P. et al. Mortality from ischemic heart disease. *Circulation. Cardiovascular Quality Outcomes*, 2019, vol. 12, no. 6, pp. e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.

17. Ruiz-Meana M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship // *Cardiovasc. Research*. – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 157–159. doi: 10.1093/cvr/cvs177.
18. Thielmann M., Kottenberg E., Kleinbongard P. et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – № 9892. – P. 597–604. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6.
19. Yau J. M., Alexander J. H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting [from PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection (PREVENT) IV] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 5. – P. 546–551. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.
17. Ruiz-Meana M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship. *Cardiovasc. Research*, 2012, vol. 96, no. 2, pp. 157–159. doi: 10.1093/cvr/cvs177.
18. Thielmann M., Kottenberg E., Kleinbongard P. et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2013, vol. 382, no. 9892, pp. 597–604. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6.
19. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting [from PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection (PREVENT) IV]. *Am. J. Cardiol.*, 2008, vol. 102, no. 5, pp. 546–551. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Радовский Алексей Максимович

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: svetLbii@mail.ru

Баутин Андрей Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: abautin@mail.ru

Карпова Людмила Игоревна

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: karpovali17@mail.ru

Маричев Александр Олегович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии и реаниматологии № 7.
E-mail: marichevalexandr@gmail.com

Иванов Иван Юрьевич

научный сотрудник НИЛ анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: xeruvimu@mail.ru

Этин Владимир Львович

научный сотрудник НИЛ анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: e1972tin@mail.ru

Васильева Елена Юрьевна

заведующая центральной клинико-диагностической
лабораторией.
E-mail: Elena-almazlab@yandex.ru

Иванова Мария Леонидовна

врач клинической лабораторной диагностики.
E-mail: Marleok@mail.ru

Баталина Евгения Васильевна

врач клинической лабораторной диагностики.
E-mail: zhenechka.smozhe@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center,
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341.

Aleksey M. Radovskiy

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: svetLbii@mail.ru

Andrey E. Bautin

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head
of Anesthesiology and Intensive Care Research Laboratory.
Email: abautin@mail.ru

Ljudmila I. Karпова

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: karpovali17@mail.ru

Aleksandr O. Marichev

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 7.
Email: marichevalexandr@gmail.com

Ivan Yu. Ivanov

Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Research
Laboratory.
Email: xeruvimu@mail.ru

Vladimir L. Etin

Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Research
Laboratory.
Email: e1972tin@mail.ru

Elena Yu. Vasilyeva

Head of Central Clinical
Diagnostic Laboratory.
Email: Elena-almazlab@yandex.ru

Maria L. Ivanova

Physician of Clinical Diagnostics Laboratory.
Email: Marleok@mail.ru

Engeniya V. Batalina

Physician of Clinical Diagnostics Laboratory.
Email: zhenechka.smozhe@gmail.com

Гребенник Вадим Константинович

заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3.

E-mail: vadikdoc@mail.ru

Лалетин Денис Андреевич

кандидат медицинских наук,

врач – анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: denis_mail5@inbox.ru

Vadim K. Grebennik

Head of Cardiovascular Surgery Department no. 3.

Email: vadikdoc@mail.ru

Denis A. Laletin

Candidate of Medical Sciences,

Anesthesiologist and Emergency Physician.

Email: denis_mail5@inbox.ru