



ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии  
имени В.А. Алмазова»

Научно-практическое Общество анестезиологов и реаниматологов  
Санкт-Петербурга

# **СБОРНИК ТЕЗИСОВ**

научно-практической конференции  
с международным участием

**«Кардиопротекция – от эксперимента  
к клинической практике»**

16 ноября 2013 года  
Санкт-Петербург



На конференции будут рассмотрены современные представления о биохимических и физиологических механизмах различных видов защиты миокарда, в том числе фармакологического и ишемического preconditionирования. Особое внимание будет уделено внедрению результатов фундаментальных и экспериментальных исследований в клиническую практику, использованию методов кардиопротекции в анестезиологии, интенсивной терапии и кардиохирургии.

С пленарными лекциями выступят европейские эксперты в области кардиопротекции: *научный секретарь Европейского общества анестезиологов профессор **Sthephan De Hert** (Университет г. Гент, Бельгия), профессор **В.В. Лихванцев** (НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН, Москва), **М.М. Галагудза** (директор института экспериментальной медицины ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова).*

### НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

**Председатель:** академик РАМН, профессор **Шляхто Е.В.**

**Заместитель председателя:** профессор **Конради А.О.**

д.м.н. **Галагудза М.М.** (Санкт-Петербург), профессор **Киров М.Ю.** (Архангельск),  
профессор **Гордеев М.Л.** (Санкт-Петербург), профессор **Лихванцев В.В.** (Москва)  
профессор **Глушко В.А.** (Санкт-Петербург),

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»,  
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

09.30-10.00 **Регистрация участников.**

10.00-11.40 **Пленарное заседание.**

Председатели: проф. **Гордеев М.Л.**, проф. **Конради А.О.**,  
проф. **Недошивин А.О.**

1. **Sthephan De Hert** Университет г. Гент, Бельгия.

Фармакологическое preconditionирование в современной медицине: от теории к практике – 60 минут.

2. **Лихванцев В.В.** НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН, Москва.  
Клиническая эффективность анестетической и опиоидной кардиопротекции – 30 минут.

11.40-12.20 **Кофе-брейк.**

12.00-13.40 **Секционное заседание 1**

**«Фундаментальные исследования в кардиопротекции»**

Председатели: проф. **De Hert S.**, **Галагудза М.М.**

1. **Галагудза М.М.** ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.

Защита миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения: итоги трансляционных исследований – 30 минут.

2. **Гаврилова С.А., Бердалин А.Б., Морозова М.П., Голубева А.В., Ахметшина М.Р., Сидорова М.В., Беспалова Ж.Д., Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Буравков С.В., Кошелев В.Б.** Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва.

Тактики защиты сердца от реперфузионного повреждения. Результаты экспериментальных исследований – 20 минут.

3. **Власов Т.Д., Шмонин А.А., Просвирнина М.С.** ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.

Фундаментальные механизмы нейропротективных воздействий – 20 минут.

4. **Минасян С.М., Курапеев Д.И., Галагудза М.М.** ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

Разработка нового ряда кристаллоидных кардиоплегических растворов для интраоперационной защиты миокарда – 15 минут.

5. **Кравчук Е.Н., Гринева Е.Н., Галагудза М.М., Костарева А.А.**

ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.

Эффективность preconditionирования миокарда при сахарном диабете – 15 минут.

13.40-14.00 **Кофе-брейк.**

14.00-15.45 **Секционное заседание 2**

**«Современная кардиопротекция: взгляд клиницистов»**

Председатели: проф. **Лихванцев В.В.**, проф. **Киров М.Ю.**

1. **Киров М.Ю.** Северный Государственный медицинский университет, Архангельск.

Севофлуран при АКШ на работающем сердце: клинические аспекты кардио- и нейропротекции – 15 минут.

2. **Шиганов М.Ю.** ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

Анестетическое preconditionирование во время искусственного кровообращения: проблемы и решения – 15 минут.

3. **Ларионов М.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Головкин А.С.** НИИ КПССЗ СО РАМН, Кемерово.

Кардиопротективные эффекты анестетиков при прямой реваскуляризации миокарда – 15 минут.

4. **Тодосийчук В.В.** Тюменский кардиологический центр, Тюмень.

Клинические аспекты феномена ишемического preconditionирования миокарда – 15 минут.

5. **Никифоров В.С.** СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Современные подходы к диагностике обратимой ишемической дисфункции миокарда – 15 минут.

6. **Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Гейзе А.В., Григорьев Е.В.** НИИ КПССЗ СО РАМН, Кемерово.

Левосимендан в кардиохирургии и при ОКС: кардиопротекция или гемодинамические эффекты? – 15 минут.

7. **Баутин А.Е., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Маричев А.О.** Галагудза М.М.

ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург.

Эффекты дистантного ишемического preconditionирования при протезировании аортального клапана – 15 минут.

### КОНТАКТЫ

**Ответственный секретарь конференции**

Баутин Андрей Евгеньевич, e-mail: abautin@mail.ru

**Управление внешних связей ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»**

Тел./факс +7 (812) 702 37 16, 702 37 17, e-mail: conference@almazovcentre.ru

**Фонд высоких медицинских технологий**

Тел.: +7 (812) 702 37 34, +7 (921) 418 12 88, e-mail: fond-hmt@yandex.ru

ЗАЩИТА МИОКАРДА ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ: ИТОГИ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Галагудза М. М. ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В настоящее время под кардиопротективными вмешательствами понимают любые мероприятия, направленные на уменьшение размера необратимого ишемического-реперфузионного повреждения миокарда, являющегося основной детерминантой клинического прогноза. В последние годы в ряде экспериментальных исследований показано, что вклад реперфузионного повреждения в формирование зоны некроза миокарда в некоторых случаях может превышать тот объем повреждения, который формируется в ходе ишемического эпизода (рис. 1). Эти данные создают дополнительное теоретическое обоснование для поиска фармакологических и нефармакологических воздействий, направленных на ослабление проявлений реперфузионного синдрома, как в интервенционной кардиологии, так и в кардиохирургии. Протективное вмешательство на этапе ранней реперфузии является более простым и с практической точки зрения. Клиническое использование феномена preconditionирования в большинстве случаев осложняется непредсказуемостью начала длительного эпизода ишемии миокарда.

К настоящему времени идентифицировано большое число молекулярных мишеней, воздействие на которые приводит к ослаблению реперфузионного повреждения миокарда. Центральную роль в этом ряду занимают киназы, спасающие от реперфузионного повреждения (RISK), а также митохондриальная пора. Открытие митохондриальных пор в ранней реперфузии приводит к активации апоптоза и усугублению нарушений энергетического обмена клетки (рис. 2). Фармакологическая активация RISK либо прямое ингибирование митохондриальных пор приводят к выраженному ограничению размера инфаркта в экспериментальных исследованиях. С другой стороны, многие базовые механизмы ишемического preconditionирования до сих пор остаются неясными. В частности, известно, что preconditionирование угнетает активность анаэробного гликолиза в ходе ишемии, но гликолиз при этом является единственным источником АТФ в ходе ишемии. Каким образом в этих условиях увеличивается жизнеспособность миоцитов?

Использование локального ишемического preconditionирования в клинической практике сводится к ограниченным попыткам применить данный феномен для ограничения гипоксического-реоксигенационного повреждения миокарда в кардиохирургии, когда перед наложением зажима на аорту и индукцией кардиopleгии выполнялось несколько коротких эпизодов наложения-снятия зажима. Однако, данная методика не получила широкого распространения из-за высокого риска атероэмболии. В связи с этим, большое значение приобретает разработка методик, не требующих повторных наложений зажима на аорту. Кроме того, убедительное доказательство эффективности preconditionирования в кардиохирургии требует очень больших выборок пациентов. Таким образом, внедрение новых методов кардиопротекции в клиническую практику может способствовать кардинальному улучшению прогноза, но требует дальнейшего доклинического и клинического тестирования с использованием оптимизированных протоколов и больших выборок.

Какое повреждение вносит основной вклад в формирование итоговой зоны некроза – ишемическое или реперфузионное?

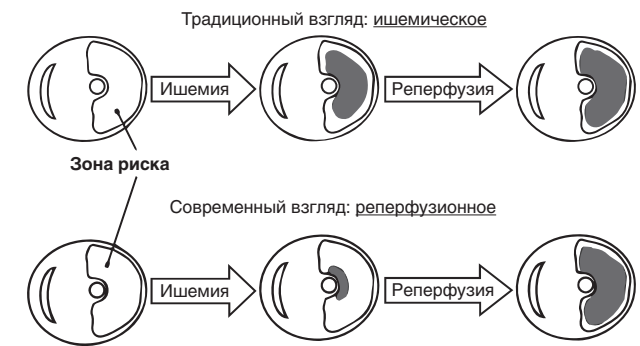


Рис. 1. Сравнительный вклад ишемического и реперфузионного повреждения в формирование итоговой зоны необратимого повреждения: эволюция представлений.

Механизмы острого летального реперфузионного повреждения: роль митохондриальных пор

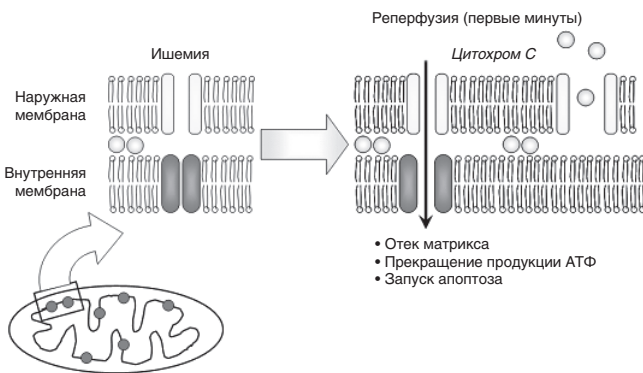


Рис. 2. Роль митохондриальных пор в формировании необратимого повреждения миокарда в раннем периоде реперфузии.

ТАКТИКИ ЗАЩИТЫ СЕРДЦА ОТ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гаврилова С.А.\*, Бердалин А.Б.\*, Морозова М.П.\*, Голубева А.В.\*, Ахметшина М.Р.\*, Сидорова М.В., Беспалова Ж.Д., Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Буравков С.В.\*, Кошелев В.Б.\*

\* Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ

**Введение.** Готовность ишемизированного региона организовать воспалительную реакцию, свободнорадикальные процессы и стресс-реакция организма вносят дополнительное повреждение при реперфузии миокарда.

**Цель исследования:** оценить кардиопротекторные стратегии при реперфузии миокарда в эксперименте.

**Материалы и методы:** Исследование проводили на самцах крыс массой 350–400 г. Инфаркт моделировали обратимым на 2,5 часа пережатием левой коронарной артерии с последующей реперфузией (ИР). Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы сдерживали внутрибрюшинным введением Семакса (фрагмент АКГГ4-7-ProGlyPro), 150 мкг/кг через 15 мин и 2 ч 15 мин в день операции и еще 2 суток по одной инъекции. Воспаление снижали ингибированием циклооксигеназы 1 и 2 типов (лорноксикам внутривенно, однократно, 230 мкг/кг, через 20 мин от ишемии). Для увеличения или уменьшения миграции моноцитов, макрофагов использовали пептиды IX и X, активатор и ингибитор молекул адгезии MCP-1. IX вводили внутрисердечно в дозе 35,7 мкг/кг в объеме 100 мкл/400 сразу после перевязки коронарной артерии, X – внутривенно в дозе 35,5 мкг/кг за 5 мин до реперфузии и еще 2 раза, на 2 и 3 сутки после операции.

**Результаты.** Анализ показал, что каждый из предпринятых подходов к защите миокарда от реперфузионного повреждения имеет положительные моменты. Семакс препятствует увеличению концентрации норадреналина в крови в первые сутки после ИР и разрастанию симпатических окончаний в отставленный постинфарктный период по сравнению с инфарктным контролем, эффект сопровождается уменьшением апоптоза кардиомиоцитов и сохранностью рабочих характеристик сердца в покое и при стимуляции добутамином и фенилэфрином. При этом пептид не влияет на размер некроза. Лорноксикам значимо, на 37,6% снижает размер поражения, изменяет ремоделирование. Сердце животных с применением лорноксикама в микроскопических исследованиях выглядит ближе к интактному контролю, но работоспособность миокарда остается как у животных с ИР. Применение пептидов IX и X продемонстрировало смещение воспалительной реакции в миокарде после ИР при активации (IX) в сторону усиления воспаления в острый период развития инфаркта, при ингибировании (X) в сторону пролонгирования воспаления, но, ни тот, ни другой регулятор на размер поражения не повлиял. Интересно, что Семакс и Лорноксикам снижают смертность у животных с необратимой ишемией, и ни один из подходов статистически значимо не влияет на смертность крыс при ИР.

**Выводы.** Ни одна из предложенных стратегий не может полностью защитить миокард от реперфузионного повреждения, но каждая может служить основой для разработки дополнительных терапевтических подходов при ИР.



# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Власов Т.Д., Шмонин А.А., Просвирнина М.С.  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

**Введение.** Современная нейропротекция используется «вслепую» у пациентов с инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Ни один из современных нейропротекторов не доказал своей эффективности в крупных многоцентровых исследованиях. Мы предполагаем, что проблеме создания новых нейропротекторов можно решить за счет создания защитных технологий на основании эндогенных нейропротекторов и назначения их большим со сниженной устойчивостью нервной ткани к ишемии, то есть у пациентов с низкой концентрацией факторов роста в крови.

**Цель:** создание системы нейропротекции для больных с цереброваскулярной патологией, основанной на диагностике дисфункции и заместительной терапии эндогенных защитных механизмов в головном мозге.

### Материалы и методы:

Исследование состояло из следующих блоков:

- Исследование нейропротективных свойств терапевтического введения эритропоэтина при ишемии мозга крысы;
- Оценка влияния раннего ишемического preconditionирования головного мозга на церебральный кровоток;
- Изучение лабораторных маркеров «эндогенной защиты» у пациентов с высоким риском инсульта.
- Изучение роли транзиторной ишемической атаки перед ишемическим инсультом, как клинического эквивалента ишемического preconditionирования;
- Изучение клинических эквивалентов эндогенных защитных реакций при ишемии мозга.

Для оценки нейропротективных препаратов была использована экспериментальная модель ишемического инсульта у крыс. Для нейропротекции использовался эритропоэтин (ЭПО) в дозе 5000 Ед/кг. Для оценки повреждения были использованы размер инфаркта мозга, неврологический дефицит и выраженность отека головного мозга. Для оценки роли ТИА как феномена эндогенной нейропротекции были проведены мета-анализ литературы изучения роли ТИА перед ишемическим инсультом как клинического эквивалента эндогенной нейропротекции (феномена ишемического preconditionирования) и клиническое исследование факторов, способных активировать защитные механизмы у пациентов с инсультами. Для выявления лабораторных маркеров эндогенных защитных механизмов проводилось исследование сывороточной концентрации эритропоэтина, IGF-1 и IGFBP-3 и IGF-2 у больных с высоким риском инсульта – пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий.

**Результаты.** Введение ЭПО до и после экспериментального инсульта у крыс обладает достоверным значимым нейропротективным эффектом, что проявляется уменьшением размера инфаркта мозга, неврологического дефицита и отека мозга. Однако, несмотря на это, невозможно использовать сывороточную концентрацию ЭПО для диагностики эндогенных защитных механизмов при цереброваскулярной патологии. Развитие ишемического инсульта, ТИА и «немых инсультов» у пациентов с односторонними или двусторонними атеросклеротическими стенозами сонных артерий в 60–99% ассоциировано с низкой сывороточной концентрацией IGF-1 и IGFBP-3, но не IGF-2. Снижение концентрации IGF-1 и IGFBP-3 в крови может рассматриваться как фактор риска ишемического инсульта. ТИА перед ишемическим инсультом является клиническим эквивалентом ишемического preconditionирования, что проявляется снижением инвалидизации, неврологического дефицита и размеров очага ишемии, а также увеличением числа положительных исходов. Наличие в анамнезе предшествующих инсультов или ТИА коррелирует с развитием менее тяжелых форм цереброваскулярных событий – ТИА. Наличие у больного сахарного диабета 2 типа, сердечной недостаточности и выраженного атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий коррелирует с развитием более тяжелых форм цереброваскулярных событий – инсультов. Сахарный диабет, сердечная недостаточность и атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий не приводят к активации эндогенной нейропротекции, их следует рассматривать как факторы риска инсульта.

### Выводы:

1. При остром ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга размеры очага повреждения и способность тканей к восстановлению определяется, в том числе, активностью отдельных эндогенных факторов противоишемической защиты, проявляющихся при preconditionировании, посткондиционировании или введении эритропоэтина до и после ишемии.
2. Одним из механизмов защитного эффекта раннего ишемического preconditionирования головного мозга является улучшение коллатерального кровообращения, что проявляется более быстрым уменьшением зоны перфузионных нарушений в очаге ишемии после preconditionирования.
3. Транзиторная ишемическая атака способствует активации механизмов эндогенной нейропротекции, что проявляется развитием менее тяжелых форм цереброваскулярных событий и лучшим восстановлением пациентов после инсульта, и, таким образом, транзиторная ишемическая атака может рассматриваться как клинический эквивалент ишемического preconditionирования.
4. Снижение защитных механизмов может служить основой для развития заболеваний. Дисфункция эндогенной системы защиты является частью универсальных механизмов развития заболеваний.

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНЕСТЕТИЧЕСКОЙ И ОПИОИДНОЙ КАРДИО- И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Лихванцев В.В., <sup>2</sup>Скрипкин Ю.В., <sup>1</sup>Гребенчиков О.А., <sup>3</sup>Ильин Ю.В., <sup>2</sup>Шапошников Б.А., <sup>1,2</sup>Мироненко А.В.  
<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ ОР им. В.А. Неговского» РАМН, Москва;  
<sup>2</sup>Филиал «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД РФ, Москва;  
<sup>3</sup>ФГКУ «ГКВГ ФСБ России», Москва.

**ЦЕЛЬ:** улучшить результаты хирургического лечения пациентов с ИБС, которым выполняется АКШ в условиях ИК, за счет снижения частоты развития кардиальных осложнений и когнитивных нарушений путем использования нейропротекторных свойств метода ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана.

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:** обследованы 197 больных в возрасте 60,6 ± 8 лет (М±σ) которым было выполнено АКШ с применением ИК в плановом порядке. Критериями исключения являлись: возраст менее 45 и более 80 лет; острый инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев до операции; ФВЛЖ менее 40%; сочетанная коррекция клапанного аппарата сердца, аномалий миокарда или аорты; длительность ИК более 120 минут.

Все больные были случайным образом разделены на две равные группы в зависимости от методики анестезии: 1-я (ИИПА) — ингаляционная индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана (севофлуран, Abbot Laboratories) и фентанила (Московский эндокринный завод) с моделированием АПК; 2-я (ТВА) — тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола-липуро (пропофол, B. Braun Melsungen AG) и фентанила.

Изучено содержание в крови больных NT-proBMP, тропонина Т, белка S100 β, частота развития послеоперационного делирия.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** В эксперименте доказано что пропофол ингибирует процесс анестетического preconditionирования.

В этой связи в клинике модифицирован метод ингаляционной индукции и поддержания анестезии с «пульсирующим» режимом подачи севофлурана (ИИПА), в том числе, в период искусственного кровообращения. Показано снижение активности маркеров повреждения миокарда и ЦНС в условиях использования разработанного метода анестезии в кардиальной и некардиальной хирургии. Выделена группа больных, у которых перфузионный период осложнился эпизодами церебральной десатурации. Показана высокая корреляционная зависимость между глубиной десатурации и повышением маркера повреждения ЦНС – белка S100 β, а последнего с частотой развития п/о делирия в группе больных с ТВА и отсутствие корреляционной связи между соответствующими показателями в группе ИИПА. Установлено, что кардио- и нейропротекторный эффект ИИПА реализуется в виде снижения числа специфических послеоперационных осложнений: сердечная недостаточность, нарушения ритма, делирий.

В сравнение с анестетическим, опиоидное (даларгин) preconditionирование миокарда в некардиальной хирургии менее эффективно, тем не менее, имеет место и может быть использовано в случае выбора неингаляционных методик анестезии.

НОВЫЙ КРИСТАЛЛОИДНЫЙ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

Минасян С. М., Курапеев Д. И., Галагудза М. М., Дмитриев Ю. В., Боброва Е. А., Усков И. С., Власов Т. Д.

Перфузия изолированного сердца теплокровных животных и антеградная кардиоплегия (КП) имеют одинаковую методику исполнения, т. е. КП – это перфузия изолированного сердца человека. Для перфузии изолированного сердца теплокровных животных наиболее удачен буферный раствор Кребса-Хенселейта (БРКХ). Поэтому в настоящей работе производилась разработка кардиоплегического раствора (КПР) на его основе.

**Цель:** разработать КПР на основе БРКХ и испытать его в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Все эксперименты проводились на модели перфузии изолированного сердца крысы по Лангендорфу модифицированным оксигенированным БРКХ (состав в моль/л: Na<sup>+</sup> 143, K<sup>+</sup> 5,9, Ca<sup>2+</sup> 1,5, Mg<sup>2+</sup> 1,2, Cl<sup>-</sup> 125,1, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 1,2, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> 1,2, глюкоза 11). После завершения реперфузии производилось гистохимическое исследование размера необратимо поврежденной зоны миокарда с помощью окрашивания срезов сердца трифенилтетразолия хлоридом. При создании КПР на основе БРКХ в нем была повышена концентрация ионов K<sup>+</sup> и Mg<sup>2+</sup> и снижена концентрация Ca<sup>2+</sup>. Состав КПР БРКХ (ммоль/л): Na<sup>+</sup> 143, K<sup>+</sup> 25, Ca<sup>2+</sup> 0,3, Mg<sup>2+</sup> 16, Cl<sup>-</sup> 141,8, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> 1,2, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 16.

**Протокол экспериментов:**

- 1. Контроль. После 60-минутной нормотермической (+37°C) тотальной ишемии осуществляли 120-минутную реперфузию.
  - 2. Опытные группы с КП. Протокол эксперимента аналогичен контролю, но на 1-й, 21-й и 41-й минутах 60-минутной ишемии в аорту вводили КПР под давлением 80 мм рт. ст. в течение 4-х, 2-х и 2-х минут, соответственно.
- Эксперименты с КП выполняли при температуре КПР и сердца в период ишемии +37°C и +5°C. Тепловой режим был выбран для оценки именно химического состава КПР и исключения кардиопротективного действия низкой температуры.

**Результаты.** Исследование КПР БКХ в тепловом (+37°C) режиме продемонстрировало значительный кардиопротективный потенциал этого КПР. Размер некроза при этом был достоверно выше, чем в холодовом режиме, но значительно ниже, чем при использовании КПР госп. Св. Томаса №2 и КПР Кустодиол в тепловом режиме. Испытание КПР БРКХ в холодовом режиме при температуре +5°C не выявило разницы с КПР госп. Св. Томаса №2 и КПР Кустодиол.

Группа	Температурный режим	Размер некроза, %
Контроль	+37°C	77,9±7,0
КПР БРКХ	+37°C	14±5*
КПР БРКХ	+5°C	7,6±3,1*
КПР госп. св. Томаса №2	+37°C	49±9,8#
КПР госп. св. Томаса №2	+5°C	6,7±4,7*
КПР Кустодиол	+37°C	83,9±8,6
КПР Кустодиол	+5°C	7,9±2,1*

\*p<0,01 в сравнении с контролем и с КПР госп. св. Томаса №2 в тепловом режиме (+37°C), #p<0,05 в сравнении с контролем.

**Вывод:** разработанный КПР БРКХ обеспечивает высокую степень защиты миокарда от тотальной ишемии и превосходит по своей эффективности КПР госпиталя Св. Томаса №2 и Кустодиол в отсутствие сопутствующей глубокой гипотермии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кравчук Е. Н., Гринева Е. Н., Галагудза М. М., Костарева А. А. ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

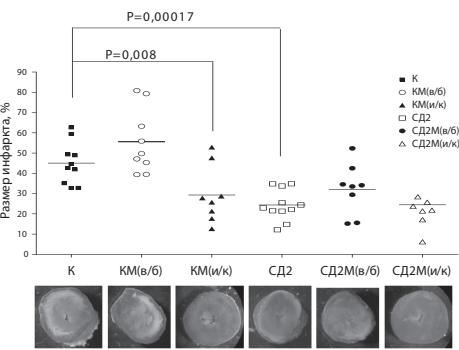
В случае развития необратимого ишемического повреждения миокарда зона некроза является основной детерминантой, определяющей дальнейший прогноз. Таким образом, возможность ограничения ишемического повреждения миокарда является крайне важной в клинической практике. Кардиопротекция, т.е. повышение устойчивости миокарда к ишемии, является одним из активно изучаемых направлений в кардиологии. В нашем центре проводится работа по изучению профилактического кардиопротективного воздействия – preconditionирования, при сочетании ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и сахарного диабета (СД).

СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Ведущей причиной смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ), которые встречаются у больных СД2 в 2–4 раза чаще, чем в недиабетической популяции.

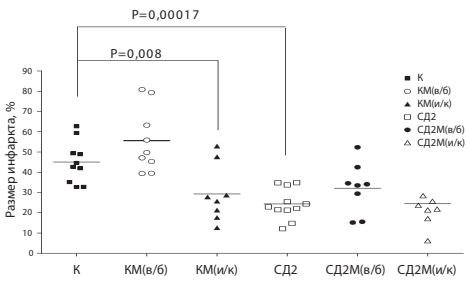
В то же время, специфических методов предотвращения ишемического повреждения миокарда у пациентов с СД2 в настоящее время не существует. При изучении эффективности ишемического preconditionирования при сахарном диабете 1 (СД1) типа, было показано, что моделирование трех эпизодов кратковременной ишемии перед периодом длительной глобальной ишемии миокарда у животных с СД 1 гораздо менее эффективно в ограничении размера инфаркта, чем у контрольных. Кроме того, был доказан феномен метаболического preconditionирования как при СД1, так и при СД2 (Рис.1), реализующийся в уменьшении зоны некроза при экспериментальном СД. К сожалению, реализация данного феномена в клинической практике маловероятна, учитывая выраженную сопутствующую патологию у пациентов с СД.

Исходя из этого, особенно актуальным становится применение у больных СД2 и ИБС препаратов, обладающих не только сахароснижающей активностью, но и позволяющих уменьшить выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда. На роль одного из таких препаратов может претендовать метформин, препарат из группы бигуанидов. В ходе экспериментальных исследований был доказан эффект от интракоронарного введения метформина в сердце животных без СД (Рис. 1). Такие результаты объяснимы достижением наибольшей концентрации препарата в миокарде и вероятностью того, что активация защитных механизмов в миокарде, связанная с наличием СД, не может быть усилена дополнительным стимулом. Одним из таких путей может быть активация АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), повышение активности, которой было зафиксировано как при наличии СД, так и при введении метформина (Рис. 2).

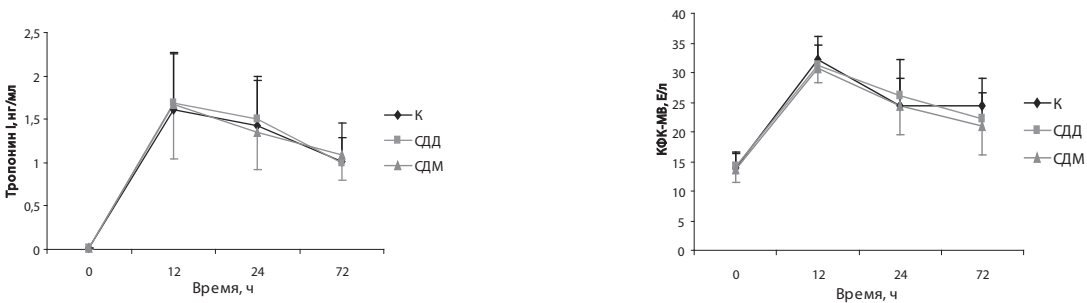
При этом в ходе клинического исследования не было показано достоверной разницы между выраженностью ишемического повреждения миокарда у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, в зависимости от предшествовавшей терапии метформином (Рис.3). Это, вероятно, связано с низкой концентрацией метформина в тканях.



**Рис.1.** Размер зоны инфаркта. Примечание: К-группа контроля, КМ(в/б) – группа intactных животных, получивших терапию метформином в дозе 200 мг/кг внутривенно в течение 3 дней перед проведением эксперимента, КМ(и/к) – группа intactных животных, в которой метформин вводился интракоронарно (50 микроМ), СД2 – группа животных с СД2, СД2М(в/б) – группа животных с СД2, получивших терапию метформином в дозе 200 мг/кг внутривенно в течение 3 дней перед проведением эксперимента, СД2М(и/к) – группа животных с СД2, в которой метформин вводился интракоронарно (50 микроМ).



**Рис. 2.** Экспрессия фосфо-АМФК в миокарде животных. Примечание: \* – p<0,05 vs. К # – p<0,0001 vs. К, \$ – p<0,05 vs. КМ(в/б), & – p<0,05 vs. СД2М(в/б).



**Рис. 3.** Динамика уровня тропонина I и КФК МВ в послеоперационном периоде (после выполнения аорто-коронарного шунтирования) у пациентов без сахарного диабета (К), с сахарным диабетом на фоне диетотерапии (СДД), с сахарным диабетом с предшествовавшей терапией метформином (СДМ)

**СЕВОФЛУРАН ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ БЕЗ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИО- И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ**

*Киров М.Ю., Захаров В.И. (СГМУ, Архангельск)*

**Цель исследования:** оценка влияния анестезии севофлураном и пропофолом на гемодинамику и когнитивные функции у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце.

**Материалы и методы.** В проспективном порядке в исследование были включены 28 пациентов с АКШ без искусственного кровообращения (ИК), рандомизированные в группы севофлурана (n = 14) и пропофола (n = 14). Оценку когнитивных функций выполняли с помощью МоСА-теста за 12 ч до АКШ и через 24 и 120 ч после операции. Индукцию в анестезию проводили тиопенталом натрия (3–5 мг/кг) и фентанилом (2 мкг/кг) в группе севофлурана; пропофолом (1,5–2,5 мг/кг) и фентанилом (2 мкг/кг) в группе пропофола. Поддержание анестезии осуществляли, соответственно, севофлураном (0,5–3,0 об.%) / фентанилом (3–5 мкг/кг/ч) и пропофолом (3–8 мг/кг/ч) / фентанилом (3–5 мкг/кг/ч). В периоперационном периоде оценивали показатели гемодинамики (PiCCO<sub>2</sub>, Pulsion, Германия) и церебральной сатурации (Fore-Sight, CAS Medical Systems, США). Для статистической обработки данных использовали тест Манна-Уитни и критерий Вилкоксона.

**Результаты и обсуждение.** На нескольких этапах периоперационного периода в группе пропофола наблюдали снижение церебральной оксигенации по сравнению с группой севофлурана. Через 120 ч после АКШ в группе пропофола сохранялось снижение баллов по МоСА-тесту по сравнению с исходными значениями: -1,5 (-3,00–0,00), в то время как в группе севофлурана этот показатель возвращался к предоперационному уровню: 0,00 (-1,0–3,00) (p = 0,021).

**Выводы.** Применение севофлурана при АКШ без ИК повышает церебральную оксигенацию и позволяет уменьшить проявления когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде по сравнению с использованием пропофола.

**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ В ПРАКТИКЕ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.**

*Шиганов М.Ю. (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург)*

Частым методом анестезии при искусственном кровообращении является тотальная внутривенная анестезия, даже если в доперфузионный период использовалась ингаляционная анестезия. Опыт западных коллег и наш собственный в течение 6 последних лет, указывает на возможность широкого применения ингаляционных анестетиков во время перфузии. Это позволяет использовать положительные свойства анестетиков в течение всей операции.

Применение ингаляционных анестетиков во время ИК интересно в первую очередь своим кардиопротективным действием. Именно в этот период миокард наиболее уязвим (аноксия), и дополнительная защита не помешает. Кроме этого, положительным моментом применения современных ингаляционных анестетиков (севорана) является вазоплегия (за счет увеличения активности синтетазы оксида азота, подавления барорецепторного контроля). При ИК развивается централизация кровообращения и управляемая вазоплегия улучшает перфузию тканей. При прекращении подачи анестетика эффекты быстро нивелируются. Важный аспект – законность подачи анестетика в оксигенатор. На наш запрос ответили большинство производителей, предоставив соответствующие сертификаты. Отдельная тема – дозирование анестетика. Теория МАК здесь не подходит, так как альвеол нет – оксигенатор представляет из себя полупроницаемую микропористую мембрану. В мире несколько принципиальных подходов. Мы определяем глубину анестезии с помощью BIS-индекса. Исходя из результатов исследования BIS-индекса, для поддержания хирургической стадии наркоза объемный процент севорана, подаваемый в оксигенатор, при нормотермической перфузии колеблется от 1,2 до 1,5; а при легкой гипотермии (33–34°C) – одного объемного процента.

В результате применения ингаляционных анестетиков (севорана, форана) отмечается стабильное течение перфузионного и постперфузионного периодов при кардиохирургических операциях.



# КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

*В.В. Тодосийчук (Филиал НИИ кардиологии СО РАМН – «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень*

Общепринятое на протяжении многих лет представление о неблагоприятном влиянии транзиторной ишемии миокарда на последующее течение ИБС коренным образом изменилось после публикации в 1986 г. исследования американских ученых С.Murry и соавт., которые в эксперименте на собаках обнаружили, что кратковременные повторные эпизоды ишемии миокарда, с интервалами реперфузии, существенно (на 75% по сравнению с контрольной группой) повышают его устойчивость к последующей длительной ишемии. Авторами впервые была раскрыта удивительная способность миокарда включать в ответ на короткую ишемию собственные внутриклеточные защитные механизмы от ишемического повреждения и некроза. Этот адаптивный феномен был назван «ischemic preconditioning» – ишемическое preconditioning (ИП), что можно интерпретировать как своеобразную подготовку к защите миокарда от повреждающего действия последующей длительной ишемии. В течение прошедших двух с половиной десятилетий накоплен огромный экспериментальный материал, посвященный изучению клеточных механизмов, лежащих в основе ИП, а также поиску возможных способов имитации или усиления защитных эффектов ИП (к настоящему времени в Интернет-базе «PubMed» размещено более 7000 статей, посвященных проблеме ИП). Потенциальная возможность применения ИП в клинической практике с использованием фармакологических препаратов, или иных способов ее моделирования (в частности в кардиохирургической практике), индуцирующих механизмы эндогенной кардиопротекции, вызывает особый интерес и энтузиазм у исследователей и, возможно, открывает путь для разработки новой стратегии повышения толерантности миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению у больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Однако, несмотря на обилие экспериментальных работ по изучению феномена ИП, клинические исследования в этом направлении немногочисленны. Клинико-функциональное значение ИП у больных ИБС изучено недостаточно. В клинике используется несколько моделей оценки ИП у больных ИБС: при кардиохирургических вмешательствах (моделирование ИП кратковременными эпизодами пережатия аорты при аортокоронарном шунтировании и трансплантации сердца); при операциях чрескожной баллонной коронарной ангиопластики; у больных инфарктом миокарда (ИМ) (оценивается влияние прединфарктной стенокардии (ПС) на течение и прогноз заболевания) а также у больных со стабильной стенокардией напряжения (феномен «разминки» при проведении парных нагрузочных тестов (ТТ). Для клинической оценки ИП у больных ИБС нами изучены возможности холтеровского мониторирования (в т.ч. показан антиаритмический эффект ПС в первые сутки ИМ), парных ТТ, нагрузочной равновесной радионуклидной вентрикулографии, нагрузочной стресс-эхокардиографии. Нами предложен и запатентован оригинальный способ оценки феномена ИП у больных ИБС. Показано положительное влияние ПС на течение госпитального периода ИМ и качество жизни больных в отдаленном периоде заболевания. Выявлен антиаритмический эффект ИП (нами показано положительное влияние ИП на показатели вариабельности сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков, альтернанс зубца Т и дисперсию интервала QT). В то же время, необходимо отметить, что в настоящее время многие вопросы, связанные с возможным клиническим использованием феномена ИП у больных ИБС имеют в основном дискуссионный характер, являются предварительными и требуют дальнейшего изучения с позиций доказательной медицины. Очевидно, что только демонстрация положительных результатов крупномасштабных многоцентровых исследований сможет перевести в клиническую реальность исследования последних лет, посвященных изучению и оценке этого уникального адаптивного феномена. По мнению академика Г.И. Сидоренко феномен ИП является своеобразным способом самопомощи, маневрируя которым, можно существенно повысить эффективность медикаментозного лечения ИБС и хирургической реваскуляризации миокарда, бережно сохраняя прекрасные природные механизмы адаптации и саморегуляции.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ОБРАТИМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА

*Никифоров В.С. (ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия)*

Прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) во многом зависит от функции левого желудочка. В настоящее время доказано, что снижение сократимости миокарда связано не только с рубцово-некротическими изменениями, но и с обратимой миокардиальной дисфункцией. Такие участки миокарда содержат кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют минимальное потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма, то есть они «живы», и при этом как бы находятся в резерве. Воздействие на обратимую дисфункцию может быть перспективным направлением медикаментозного и хирургического лечения. Проблема жизнеспособности имеет большое значение для определения лечебной тактики и прогноза больных ИБС. Основными формами обратимой ишемической дисфункции являются гибернация и станнирование миокарда. Первая форма является компенсаторно-приспособительным процессом к хроническому дефициту кислорода на фоне длительной ишемии миокарда. Вторая форма характеризуется запаздыванием восстановления региональной дисфункции миокарда после острого периода ишемии с последующей реперфузией. Следует отметить, что на практике станнирование и гибернация могут сосуществовать. В основе диагностики обратимой ишемической дисфункции вне зависимости от ее формы лежат такие характеристики, как сохранность функциональных ультраструктур кардиомиоцитов, наличие сократительного резерва и метаболической активности. Также существуют методы диагностики, позволяющие выявить жизнеспособность дисфункционалирующего миокарда косвенно, путем исключения нежизнеспособной (рубцовой) ткани. При выборе метода середечно-сосудистой визуализации для диагностики обратимой ишемической дисфункции миокарда необходимо учитывать: характеристики миокарда, определяемые каждым из методов; доступность метода для данного медицинского учреждения/пациента; отсутствие противопоказаний для выполнения исследования; диагностическую значимость методов; стоимость исследования. С учетом различных критериев жизнеспособности, используемых в стресс-эхокардиографии (выявление резерва сократимости) и радионуклидных методов (оценка метаболизма, перфузии, состояния мембран кардиомиоцитов), может быть целесообразным их совместное применение. Показано, что комплексное обследование с помощью стресс-эхокардиографии и радионуклидных методов увеличивает прогностическую ценность этих методов.



ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Баутин А.Е., Даченко С.В., Ташханов Д.М., Никитина А.В., Маричев А.О, Галагудза М.М. (ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург)

**Цель исследования:** оценить, насколько дистантное ишемическое preconditionирование (ДИП) на фоне различных методов анестезии влияет на повреждение миокарда и системный воспалительный ответ у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (ИК).

**Материалы и методы:** В проспективное рандомизированное исследование было включено 27 пациентов, которым планировалось выполнение протезирования аортального клапана. Было сформировано две группы больных: основная (13 пациентов) с выполнением ДИП (гр. ДИП), и контрольная (14 пациентов). Анестезия проводилась с использованием пропофола (4–6 мг/кг/час) (гр. ДИП n=8; гр. контроля n=7) или севофлурана (1–2 об%) (гр. ДИП n=5; гр. контроля n=7). В течение всех анестезий проводили постоянная инфузия фентанила в дозе 5 мкг/кг/час.

ДИП осуществляли путем наложения манжеты на нижнюю конечность и выполнения 3-х циклов по 5 мин. ишемии-реперфузии с повышением давления в манжете до 200 мм рт.ст.

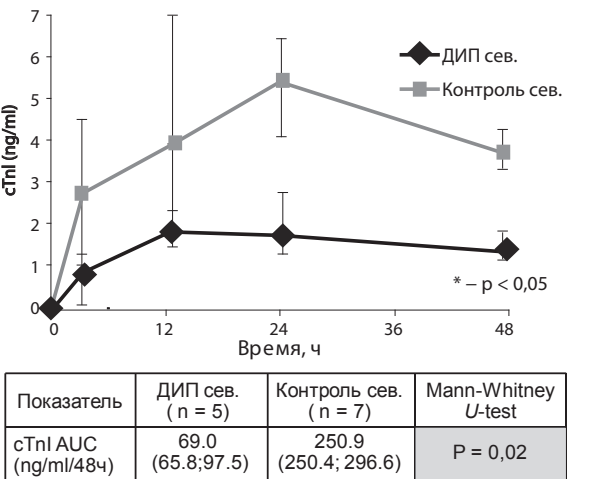
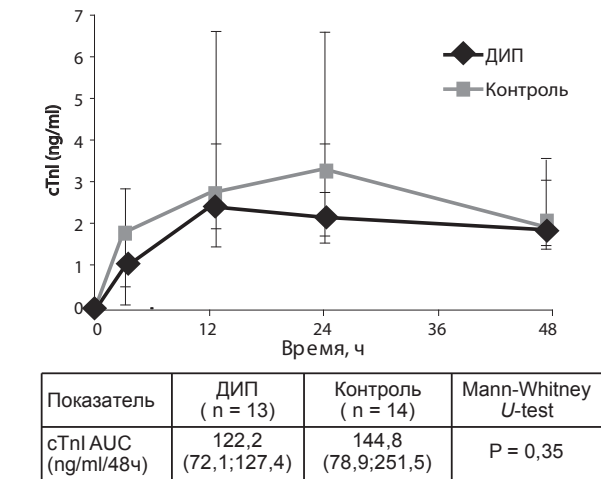
Оценивался уровень тропонина I (сTnI) в исходной точке, через 30 мин, 12, 24 и 48 часов после отключения АИК. В этих же точках определяли активность цитокинов (интерлейкина-6 (Ил-6) и интерлейкина-8 (Ил-8)).

Учитывая малый объем выборки и ненормальность распределения, достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости считали  $p < 0,05$ . Данные исследования представлены в виде: медиана (25-ый перцентиль; 75-ый перцентиль).

**Результаты:** Мы выявили значимое повышение сTnI над базовыми уровнями в обеих группах с максимальными значениями в точке 12 ч для гр. ДИП и 24 ч для гр. контроля. В результате анализа данных значимых различий как в уровнях сTnI между группами во всех точках исследований, так и в значении площади под кривой сTnI (сTnI AUC) не получено. Достоверные различия в уровнях сTnI между группами ДИП и контроля были обнаружены лишь в том случае, когда проводилась анестезия на основе севофлурана. Так, через 24 ч активность сTnI в гр.ДИП при анестезии севофлураном (n=5) составляла 1,6 (1,5; 2,2) нг/мл, а в гр. контроля (n=7) – 5,5 (4,0; 6,5) нг/мл ( $p=0,03$ ). Активность сTnI через 48 ч у этих пациентов составляла 1,4 (1,3; 1,5) нг/мл и 3,2 (2,9; 3,6) нг/мл соответственно ( $p=0,02$ ). В случаях применения севофлурана получена достоверная разница между группами в показателе сTnI AUC: 69,0 (65,8; 97,5) нг/мл, и 250,9 (250,4; 296,6) соответственно ( $p=0,02$ ).

Достоверных различий между группами в уровнях сTnI и сTnI AUC в случаях применения пропофола обнаружено не было.

При анализе активности цитокинов было выявлено достоверное превышение концентрации ИЛ-8 в точках 24 и 48 часов в группе ДИП: 12,3 (7,9; 16,5) пкг/мл против 6,5 (5,5; 10,4) пкг/мл в точке 24 часа ( $P=0,03$ ), и 10,6 (5,8; 13,2) пкг/мг против 5,5 (4,5; 6,1) пкг/мл в точке 48 ч. ( $P=0,02$ ). В случаях применения пропофола различия в этих точках были достоверны, при анестезиях с использованием севофлурана наблюдалась лишь тенденция без статистической значимости.



**Выводы:** Данные настоящего пилотного исследования позволяют предположить, что вид анестезии, на фоне которого применяется ДИП, может влиять как на кардиопротективные, так и на противовоспалительные свойства этого метода.



#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

**Информация для специалистов (не для пациентов).** Пожалуйста перед использованием ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** жидкость для ингаляций.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** флаконы 250 мл и 100 мл из полиэтилена нафталата, оборудованные укупорочной системой Quik-Fil.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Вводная и поддерживающая общая анестезия у взрослых и детей при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам. Подтвержденная или подозреваемая генетическая восприимчивость к развитию злокачественной гипертермии. Период кормления грудью.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Почечная недостаточность, повышенное внутричерепное давление, нейромышечные заболевания, митохондриальные заболевания, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени, одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушения функций печени, склонность к возникновению судорог, применение при акушерских операциях, склонность к удлинению интервала QT и тахикардия типа «пируэт» в анамнезе.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ:** Севофлуран можно применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода. Так как сведений о выведении севофлурана с грудным молоком нет, женщинам, кормящим грудью, следует воздержаться от грудного вскармливания в период применения препарата и в течение 48 часов после его применения. В клиническом исследовании продемонстрирована безопасность севофлурана для матери и новорожденного при его применении для общей анестезии при кесаревом сечении. Безопасность севофлурана во время родовой деятельности и при обычных родах не установлена.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Как и все сильнодействующие средства для ингаляционного наркоза, севофлуран может вызвать дозозависимое подавление функции сердца и дыхания. Часто после операции и общей анестезии отмечаются тошнота и рвота, которые могут быть связаны с ингаляционными анестетиками, другими препаратами, назначаемыми интраоперационно или в послеоперационном периоде, а также с реакцией больного на хирургическое вмешательство. Более подробную информацию о побочных реакциях Вы можете найти в полной инструкции по применению севофлурана.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Безопасность и эффективность севофлурана подтверждена при одновременном применении с различными лекарственными средствами, которые часто используются в хирургической практике, в том числе с влияющими на функцию центральной и вегетативной нервной системы, миорелаксантами, противомикробными препаратами, включая аминогликозиды, гормонами и их синтетическими заменителями, препаратами крови и сердечно-сосудистыми средствами, включая эпинефрин. Регистрационное свидетельство ПН№ 016015/01 от 06.10.09. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Эббви» по адресу: 141400, Московская обл., Химки, ул. Ленинградская, 39, стр.5, Химки Бизнес Парк, Тел.: +7 495 258 42 77 факс: +7 495 258 42 87

# Доверие, основанное на опыте

Более  
**700**  
миллионов  
процедур  
в мире\*



\* Adapted from PSUR data



abbvie