

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

КАРПОВА  
ЛЮДМИЛА ИГОРЕВНА

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОГО  
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО  
КЛАПАНА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Баутин Андрей Евгеньевич  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В КАРДИОХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Патофизиология повреждения миокарда при кардиохирургических вмешательствах.....	14
1.2. Ишемическое посткондиционирование. История.....	18
1.3. Механизмы кардиопротекции ишемического посткондиционирования.....	21
1.4. Реализация ишемического посткондиционирования в эксперименте и клинической практике. Протоколы исследований.....	27
1.5. Оценка эффективности применения ишемического посткондиционирования при кардиохирургических вмешательствах.....	28
1.6. Факторы, влияющие на кардиопротекцию, и возможные причины отрицательных результатов исследований ишемического посткондиционирования.....	30
1.7. Результаты клинических исследований эффективности ишемического посткондиционирования.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общие данные исследования.....	37
2.2. Общие данные включенных в исследование пациентов и характеристика интраоперационного течения протезирования аортального клапана.....	43
2.3. Методики анестезии и искусственного кровообращения при протезировании аортального клапана.....	46
2.4. Методы оценки эффективности ишемического посткондиционирования.....	53
2.5. Методы статистической обработки результатов исследований.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	56
3.1. Характеристика исходных данных пациентов и основных интраоперационных показателей в исследуемых группах.....	56
3.2. Исследование кардиопротективных свойств ишемического посткондиционирования.....	59

3.3. Обсуждение результатов исследования.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	118
СПИСОК ТАБЛИЦ.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему являются ведущей причиной смертности населения развитых стран. Значимое место в лечении данных заболеваний занимает кардиохирургия (КХ). С каждым годом совершенствуется техника оперативных вмешательств, появляется возможность коррекции более сложных пороков, сочетанных поражений сердца, выполнения повторных операций, требующих увеличения длительности искусственного кровообращения (ИК) и периода аноксии. Зачастую операции проводятся у пациентов с уже скомпрометированным миокардом, наиболее чувствительным к воздействию ишемии.

Следует отметить, что с появлением новых возможностей в кардиохирургии, усложнением оперативных вмешательств возрастает риск возникновения нежелательных явлений, связанных с нефизиологичностью экстакорпорального кровообращения (ЭКК), операционной травмой, развитием системного воспалительного ответа, ишемически-реперфузионным повреждением (ИРП) и рядом других негативных факторов (Raja C.G. et al., 2005; Franke A. et al., 2005; Suleiman M.S. et al., 2008; Hausenloy D.J. et al., 2016; Ferreira L.O. et al., 2023). Частота осложнений, в том числе летальных исходов, развитие острой сердечной недостаточности в periоперационном периоде повышаются с увеличением продолжительности времени ИК (Salis S. et al., 2008; Al-Sarraf N. et al., 2011; Shultz B. et al., 2016), а повреждение миокарда является независимым предиктором неблагоприятного исхода кардиохирургической операции (Paparella D. et al., 2014; Thielmann M. et al., 2017). В связи с этим, защита миокарда остается одним из ключевых факторов достижения успешных результатов.

Увеличение времени искусственного кровообращения и аноксии усиливает ишемическое и следующее за ним реперфузионное повреждение. В подобных

случаях кардиоплегия и рутинные подходы интраоперационной защиты миокарда не всегда оказываются достаточными. Это требует поиска дополнительных методик кардиопротекции, направленных на снижение отрицательного воздействия ИРП (Hausenloy D.J. et al., 2017). Так, одним из перспективных направлений в этой области можно считать ишемическое кондиционирование. Данный феномен представляет собой эндогенную активацию защитных механизмов в ответ на повторяющиеся кратковременные эпизоды ишемии-реперфузии. Ишемическое прекондиционирование (ИПрeК) впервые было описано в 1986 году С. Murry и соавт. (Murry C. et al., 1986). Известно, что кардиопротективное воздействие данного феномена реализуется в преимущественной защите от ишемического повреждения миокарда. Эффективность ИПрeК продемонстрирована в большом числе исследований, как экспериментальных, так и клинических.

В 2003 году была опубликована работа, посвященная ишемическому посткондиционированию (ИПостК), защитное действие которого направлено на борьбу с реперфузионным повреждением (Zhao Z. et al., 2003). В дальнейшем его кардиопротективные свойства были обнаружены в экспериментальных исследованиях и в интервенционной кардиологии. Однако число работ, посвященных применению ИПостК в кардиохирургии, ограничено. Результаты этих исследований противоречивы. Вопросы его эффективности и способов реализации на сегодня остаются открытыми.

Принимая во внимание, что защита миокарда является одной из самых актуальных задач современной кардиохирургии, разработка адъювантных методик, направленных на снижение интраоперационного повреждения миокарда, занимает значимую позицию в решении вопросов кардиопротекции.

### **Степень разработанности темы исследования**

Полученные данные в экспериментальных исследованиях и интервенционной кардиологии создают предпосылки для использования

феномена ИПостК в КХ. Однако применение данного метода при открытых операциях на сердце до сих пор не получило распространения. Отчасти это связано с несовершенством некоторых предложенных методик его реализации (повторное пережатие аорты, повышающее риск эмболических осложнений), наложение зажимов на аутовенозные трансплантаты, что возможно только при выполнении аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

В период с 2007 по 2024 гг. опубликованы результаты 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ), освещдающих вопросы применения ИПостК при кардиохирургических вмешательствах.

Следует отметить, что не во всех клинических исследованиях ИПостК, как при чрескожных вмешательствах (ЧКВ), так и в КХ, были получены положительные результаты. Есть данные о существовании факторов, которые могут угнетать кардиопротективные свойства ишемического кондиционирования (Баутин А.Е. и соавт., 2016).

Известно, что с возрастом миокард становится невосприимчивым к различным кардиозащитным стратегиям, в том числе к ИПостК (Boengler K., et al., 2008; Hausenloy D.J. et al., 2010). Это является результатом изменения внутриклеточных медиаторов и эффекторов, участвующих в механизмах кардиопротекции (Przyklenk K. et al., 2008; Vessey D. A. et al., 2009; Somers S.J. et al., 2011; Zhu J. et al., 2011).

Сахарный диабет (СД) и прием некоторых противодиабетических препаратов существенно снижают инфарктлимитирующие свойства ишемического кондиционирования (Przyklenk K. et al., 2011; Ferdinandy P. et al., 2014; Penna C. et al., 2020). Наличие СД приводит к ингибированию сигнальных каскадов, инициированных ИПостК (Hausenloy D.J. et al., 2006b; Wagner C. et al., 2008; Drenger B. et al., 2011; Xia Z. et al., 2022). Производные сульфонилмочевины, применяемые для лечения СД, блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы, препятствуя реализации кардиопротективных методик (Ye Y. et al., 2011; Penna C. et al., 2020).

На эффективность ишемического кондиционирования может оказывать влияние выбор метода анестезии (Радовский А.М. и соавт., 2017; Bøtker H.E. et al., 2018; Cho Y. J. et al., 2019). Ряд исследований демонстрирует, что применение пропофола негативно воздействует на кардиопротекцию (Kottenberg E. et al., 2012; Баутин А.Е. и соавт., 2014; Behmenburg F. et al., 2018; Lucchinetti E. et al., 2018).

Еще одним важным фактом, который может повлиять на результаты клинических исследований, является наличие стенокардии у пациентов. Известно, что предшествующие инфаркту миокарда (ИМ) приступы стенокардии способны оказывать кардиопротективное воздействие (Kloner R.A. et al., 1998; Rezkalla S.H. et al., 2004; Lønborg J. et al., 2011; Лупанов В.П. и соавт., 2011; Herret E. et al., 2014). Такое «стенокардическое прекондиционирование» может маскировать эффекты кардиопротективных методик.

В большинстве работ, посвященных изучению способов защиты миокарда и кардиопротективных свойств ИПостК, эти факторы не учитывались. По всей вероятности это послужило причиной отрицательных результатов многих исследований.

Еще одной проблемой трансляции огромного числа полученных экспериментальных данных, доказывающих эффективность посткондиционирования, в клиническую практику, в частности его применение в кардиохирургии, является отсутствие на сегодня оптимального протокола ИПостК. Это требует дальнейшего изучения данного вопроса, создание надежной, воспроизводимой и безопасной методики. Кроме того, при планировании исследования следует акцентировать внимание на его дизайне, необходимо учитывать наличие факторов, негативно влияющих на кардиопротекцию. Такая позиция поможет реализации эндогенных свойств организма, направленных на борьбу с ишемически-реперфузионным повреждением, и повышению эффективности защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах.

## **Цель исследования**

Повысить эффективность защиты миокарда при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения путем применения ишемического посткондиционирования.

## **Гипотезы исследования**

1. Ишемическое посткондиционирование обладает кардиопротективными свойствами в периоперационном периоде протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.
2. На выраженность кардиопротективных свойств ишемического посткондиционирования в периоперационном периоде протезирования аортального клапана влияет использованный вид анестезии.

## **Задачи исследования**

1. Изучить кардиопротективное действие ишемического посткондиционирования в периоперационном периоде протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.
2. Оценить влияние различных методов анестезии на реализацию кардиопротективного действия ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.
3. Провести анализ влияния ишемического посткондиционирования на изменение показателей системной гемодинамики при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.
4. Исследовать влияние ишемического посткондиционирования на клиническое течение периоперационного периода при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.

5. На основании полученных данных сделать заключение об условиях реализации и эффективности кардиопротективных свойств ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.

### **Научная новизна**

Впервые показано, что ишемическое посткондиционирование обладает кардиопротективными эффектами при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.

Впервые выявлено, что при применении ишемического посткондиционирования развиваются ранние и отсроченные кардиопротективные эффекты. Ранние проявления выражаются в снижении риска фибрилляции желудочков при восстановлении сердечной деятельности после периода искусственного кровообращения, а отсроченные – в значимом снижении активности маркеров повреждения миокарда.

Впервые установлено, что вид использованного анестезиологического пособия не оказывает влияния на ранние кардиопротективные эффекты ишемического посткондиционирования. Риск интраоперационного развития фибрилляции желудочков снижается как на фоне анестезии севофлураном, так и при анестезии с использованием пропофола.

Впервые показано, что ишемическое посткондиционирование сопровождается отсроченными кардиопротективными эффектами, проявляющимися в виде снижения концентрации маркеров повреждения миокарда, в случае проведения ингаляционной анестезии с использованием севофлурана и не имеет таких проявлений при проведении анестезиологического пособия на основе пропофола.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выполненное исследование имеет важное теоретическое и практическое значение. Вопрос эффективности кардиопротективных свойств ишемического посткондиционирования в кардиохирургии остается малоизученным. Мы показали, что при исключении факторов, способных угнетать кардиопротекцию, методика ишемического посткондиционирования обладает защитными свойствами и способствует снижению ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. Наиболее значимые кардиопротективные эффекты ИПостК достигаются при использовании ингаляционной анестезии на основе севофлурана.

Проведенное исследование демонстрирует, что применение предложенной методики ишемического посткондиционирования в кардиоанестезиологии позволяет снизить степень интраоперационного повреждения миокарда и улучшить течение периоперационного периода при кардиохирургических вмешательствах.

## **Методология и методы исследования**

Выполнено одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, выполненное в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2020 г. по январь 2022 г.

В исследование было включено 78 пациентов, которым планировалось выполнение протезирования аортального клапана (по поводу стеноза или недостаточности). При отборе пациентов учитывались факторы, которые могут угнетать эффекты ишемического кондиционирования и влиять на результаты

исследования (сопутствующий сахарный диабет, возраст пациентов, ишемическая болезнь сердца).

Все пациенты в возрасте от 18 до 75 лет были разделены на 4 группы. Две основные группы (ИПостК севофлуран и ИПостП пропофол), в которых выполнялся протокол посткондиционирования на фоне общей комбинированной анестезии на основе севофлурана или неингаляционной анестезии на основе пропофола в соответствии с рандомизацией. В контрольных группах (Контроль севофлуран и Контроль пропофол) протокол ишемического посткондиционирования не проводился, пациенты так же были разделены на две группы с учетом вида анестезии.

Кардиопротективные свойства ишемического посткондиционирования оценивались на основании динамики концентрации маркеров повреждения миокарда (тропонин Т), данных центральной гемодинамики и других показателей течения интра- и раннего послеоперационного периода.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ишемическое посткондиционирование обладает кардиопротективными свойствами при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.

2. Кардиопротективные эффекты ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения наиболее выраженно проявляются при анестезии на основе севофлурана и менее выражены на фоне анестезии с применением пропофола.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достаточный объем выборки и высокий методологический уровень диссертационной работы свидетельствуют о достоверности выводов, заключения и рекомендаций.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 работ, из которых 5 – научные статьи, изданные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Результаты исследования представлены на XII съезде Российского общества экстракорпоральных технологий (г. Казань, 2020); «IV съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезиологов» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); «XIX и XX съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов России» (г. Москва, 2021 г., г. Санкт-Петербург, 2022 г.).

Методика ишемического посткондиционирования используется в работе отделений анестезиологии кардиохирургического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

## **Личный вклад автора**

Автор участвовал в планировании исследования, разработке его дизайна и отборе пациентов. Самостоятельно провел анализ литературных данных. Автор принимал участие непосредственно в проведении анестезии и искусственного кровообращения с применением методики ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана, а также ведении пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде. Автором выполнен сбор, систематизация,

статистическая обработка и интерпретация полученных в ходе исследования данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста. Список литературы включает 217 источников, из них 21 отечественный и 196 зарубежных авторов. Диссертация содержит 12 рисунков и 15 таблиц.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Отраженные в диссертации научные положения соответствуют формуле научной специальности: 3.1.12. Аnestезиология и реаниматология. Аnestезиология и реаниматология – область науки, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.

## ГЛАВА 1. ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В КАРДИОХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Патофизиология повреждения миокарда при кардиохирургических вмешательствах

Кардиохирургия не стоит на месте, происходит постоянное улучшение оперативной техники, модернизируются аппараты искусственного кровообращения и оксигенаторы, совершенствуются методики проведения перфузии. Тем не менее, кардиохирургическая операция оказывает повреждающее действие на сердечную мышцу.

Негативное влияние на миокард является комплексным: механическое воздействие на сердце во время операции, контакт компонентов крови с поверхностью экстракорпорального контура, системный воспалительный ответ (Raja C.G. et al., 2005; Franke A. et al., 2005; Suleiman M.S. et al., 2008; Hausenloy D.J. et al., 2012; Evora P.R.B. et al., 2016; Дворянчикова В.А. и соавт., 2017; Ferreira L.O. et al., 2023), дистальная коронарная микроэмболизация, эндотоксемия, гипотермия, кровопотеря и гемотрансфузии, оксидативный стресс и другие аспекты нефизиологичности искусственного кровообращения (Hausenloy D.J. et al., 2012; Giacinto O. et al., 2019; Ferreira L.O. et al., 2023). Все эти факторы являются возможными причинами возникновения периоперационных осложнений со стороны различных органов и систем, включая снижение сократительной способности миокарда и развитие сердечно-сосудистой недостаточности. Особый вклад в интраоперационное повреждение миокарда вносит ишемия-реперфузия, являющаяся неотъемлемой частью кардиохирургического вмешательства, проводимого в условиях ИК с пережатием аорты (Ramzy D. et al., 2006; Hausenloy D.J. et al., 2016).

Ишемически-реперфузионное повреждение может приводить к различным дисфункциям (Ferdinandy P. et al., 2007), таким как оглушение миокарда (Kloner R.A. et al., 2001; Калюжин В.В. и соавт., 2014), нарушение микроциркуляции

(Герасимов А.М. и соавт., 2014; Ito H., 2014), реперфузионные аритмии (Ball L. et al., 2016; Ronsoni R.M. et al., 2020), гибель кардиомиоцитов (Yellon D.M. et al., 2007).

Для разработки новых способов кардиопротекции, имеющих патогенетический характер воздействия, необходимы знания основных механизмов интраоперационного повреждения миокарда.

С началом ишемии в условиях аноксии останавливаются процессы окислительного фосфорилирования, что приводит к деполяризации митохондриальной мембранны, переходу с аэробного на анаэробный путь синтеза аденоинтрифосфата (АТФ), истощению его запасов и угнетению сократительной функции миокарда (Suleiman M.S. et al., 2001; Hausenloy D.J et al., 2013). В результате перехода на анаэробный гликолиз и изменение метаболизма происходит гидролиз высокоэнергетических фосфатов, накопление молочной кислоты и высвобождение протонов из кислых органелл, что сопровождается резким снижением рН ( $\leq 7,0$ ) (Kim J.S. et al., 2006).

Накопление протонов внутри клеток активирует  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменники на сарколеммальной мембране, происходит выталкивание протонов в обмен на вход  $\text{Na}^+$  в клетку (Зверев Я.Ф. и соавт., 2003). Недостаток АТФ при ишемии приводит к прекращению функции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, что усугубляет накопление  $\text{Na}^+$  внутри клетки. В ответ происходит обратная активация  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  ионообменника, которая приводит к внутриклеточной перегрузке  $\text{Ca}^{2+}$  (Hausenloy D.J. et al., 2013; Wagner R. et al., 2014).

Тем не менее развивающийся во время ишемии ацидоз выполняет защитную роль от запуска процессов некротической гибели кардиомиоцитов. Известно, что ацидоз ингибирует образование неспецифических митохондриальных пор, блокируя связывание  $\text{Ca}^{2+}$  с транслоказой адениннуклеотидов и вытесняя циклофилин, необходимый для ее формирования компонент (Cohen M.V. et al., 2011). В начале реперфузии происходит вымывание молочной кислоты и быстрая нормализация значений рН, что оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты, так называемый «парадокс рН»

(Lemasters J.J. et al., 1996; Kim J.S. et al., 2006). Резкое изменение рН приводит к возникновению градиента концентрации  $H^+$  на мембране кардиомиоцитов. Далее происходит активация  $Na^+/H^+$  насоса и резкое поступление  $Na^+$  в клетку. С увеличение концентрации  $Na^+$  усиливается работа  $Na^+/Ca^{2+}$  насоса, и в обмен на  $Na^+ Ca^{2+}$  входит в кардиомиоцит, усугубляя клеточную перегрузку  $Ca^{2+}$  (Горбачев В.И. и соавт., 2006; Turer A.T. et al., 2010; Ndrepere G. et al., 2017). Результатом быстрой коррекции рН и перегрузки  $Ca^{2+}$  является открытие больших митохондриальных пор и гиперконтрактура миофибрилл (Fröhlich G.M. et al., 2013; Wagner R. et al., 2014; Хубулава Г.Г. и соавт., 2020).

Митохондриальная пора представляет собой неселективный канал внутренней мембранны митохондрий, открытие которого приводит к деполяризации митохондриальной мембранны и разобщению окислительного фосфорилирования, что приводит к истощению запасов АТФ (Vinten-Johansen J., 2007; Hausenloy D.J et al., 2013; Ferrari R. et al., 2017). Далее происходит активация ферментов деградации, таких как фосфолипазы, нуклеазы и протеазы (Halestrap A.P. et al., 2007), набухание митохондрий из-за резкой нормализации внеклеточной осмоляльности (Piper H.M. et al., 1998), разрыв наружной мембранны, а также высвобождение цитохрома с, который активирует каспазу 9 и каспазу 3 (Halestrap A.P. et al., 2007; Bell R.M. et al., 2011) и других проапоптотических факторов из межмембранного пространства в цитозоль, что инициирует передачу сигналов гибели миоцита (Kim J.S. et al., 2006; Vinten-Johansen J., 2007; Murphy E. et al., 2008; Ferrari R. et al., 2017).

Кроме изменения рН, нарушений ионного и метаболического гомеостаза значимое место в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения занимает оксидативный стресс. Реоксигенация запускает аэробную продукцию АТФ и образование большого количества активных форм кислорода (АФК), основными источниками которых являются кальций-активируемая ксантинооксидаза и цитохром дыхательной цепи (Wagner R. et al., 2014). Хотя считается, что образование свободных радикалов в основном происходит в кардиомиоцитах поврежденного миокарда, важно отметить, что АФК также могут

генерироваться эндотелиальными клетками сосудов и активированными лейкоцитами (Zakkar M. et al., 2015). После истощения основных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, избыток АФК повреждает клеточные структуры, особенно мембранные белки и фосфолипиды (Wagner R. et. al., 2014). Кислородные свободные радикалы также вызывают повреждения, реагируя с полиненасыщенными жирными кислотами, что приводит к образованию пероксидов и гидропероксидов липидов, которые ингибируют многие мембранные ферментные системы, повреждая сарколемму и тем самым вызывая нарушение клеточной целостности (Ndrepere G. et al., 2017). Кроме того, высокие уровни АФК могут модулировать несколько сигнальных путей и факторов транскрипции, которые приводят к воспалению, апоптозу или некрозу (Zakkar M. et al., 2015).

Отдельный вклад в негативное влияние на сердечно-сосудистую систему во время кардиохирургических вмешательств вносит воспалительный ответ. Системная воспалительная реакция индуцируется ИК посредством активации нейтрофилов и эндотелиальных клеток, а также медиаторов воспаления, таких как фактор XII, калликреин-кинин, фибринолитическая система, система комплемента и цитокины (Baikoussis N.G. et al., 2015). Нейтрофилы рекрутируются в реперфузированный миокард с помощью хемотаксических факторов, высвобождаемых миокардом во время ишемии. Многие из этих веществ, в том числе фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (IL-8, IL-6), комплемент и лейкотриены (Jordan J.E. et al., 1999) стимулируют активацию молекул адгезии на кардиомиоцитах, что позволяет нейтрофилам прикрепляться и высвобождать АФК и протеолитические ферменты (Suleiman M.S. et al., 2008). Взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками может приводить к эндотелиальной дисфункции, микротромбозу (Vinten-Johansen J., 2004), вазоконстрикции, способствующим развитию феномена «no-reflow» и нарушению тканевой перфузии (Jordan J.E. et al., 1999; Ferrari R. et al., 2017). Активация нейтрофилов, образование активных форм кислорода, высвобождение цитокинов и активация системы комплемента обладают синергетическим

действием на кардиомиоциты и приводят к еще большему повреждению сердца (Clermont G. et al., 2002; Suleiman M.S. et al., 2008).

Реперфузия и другие негативные воздействия могут приводить к тяжелым нарушениям в структуре миокарда, происходит набухание кардиомиоцитов, повреждение митохондрий, гиперконтрактура сердечной мышцы и потеря миофибриллярной организации (Simonis G. et al., 2012). Такие морфологические изменения наряду с активацией каскадов воспаления и биоактивных факторов, оксидативным стрессом приводят к различным дисфункциям. Клиническими проявлениями повреждения являются состояние оглушения миокарда, нарушение сократительной способности, реперфузионные аритмии (Калюжин В.В. и соавт., 2014), в некоторых случаях ИРП может привести к гибели кардиомиоцитов и необратимому повреждению миокарда (Simonis G. et al., 2012; Hausenloy D.J et al., 2013; Wagner R. et al., 2014; Baikoussis N.G. et al., 2015).

Понимание механизмов негативного влияния искусственного кровообращения, ишемии и реперфузии во время кардиохирургических вмешательств дает возможность для поиска новых терапевтических стратегий, направленных на снижение степени интраоперационного повреждения миокарда и его клинических проявлений.

## 1.2. Ишемическое посткондиционирование. История

Ишемическое кондиционирование как способ защиты миокарда впервые был описан еще в 80-х годах прошлого столетия. Так, в 1986 Murry C. и соавт. опубликовали работу, в которой показано, что короткие эпизоды ишемии-реперфузии перед последующим длительным периодом ишемии уменьшают повреждение кардиомиоцитов (Murry C. et al., 1986). В исследовании осуществляли 4 эпизода окклюзии левой огибающей артерии у собак (ишемии) по 5 минут с 5-минутной реперфузией между ними. Далее проводили 40-минутную стойкую ишемию миокарда. Было показано, что в основной группе размер зоны

инфаркта был почти в 4 раза меньше по сравнению с контрольной. Данный феномен получил название ишемическое прекондиционирование.

За последние 30 лет было выполнено большое число работ, посвященных ишемическому прекондиционированию. Его эффективность продемонстрирована как в эксперименте, так и во многих клинических исследованиях (Moscarelli M. Et al., 2021; Donato M. Et al, 2021; Lang J.A. et al., 2022).

Однако кардиопротективные эффекты прекондиционирования направлены на устранение негативных последствий ишемии и осуществимы непосредственно перед неблагоприятным событием. Это подтолкнуло к изучению других способов использования эндогенных защитных свойств организма в ответ на кратковременные эпизоды ишемии-реперфузии. Так, была предложена концепция ишемического посткондиционирования. Она подразумевает применение серии прерываний кровотока после периода длительной ишемии. В отличие от ишемического прекондиционирования защитное действие ИПостК преимущественно направлено на борьбу с реперфузионным повреждением (Баутин А.Е. и соавт., 2016).

Термин «посткондиционирование» впервые упоминается в 1996 году (Na H.S. et al., 1996). Авторы изучили влияние прерывистой реперфузии на частоту развития фибрилляции желудочков у кошек после 20-минутной окклюзии передней нисходящей коронарной артерии. В контрольной группе ФЖ развилась в 86,7% случаев, в то время как в группе прерывистой реперфузии только у одного животного (7,1%) возникли фатальные желудочковые нарушения ритма.

Значимым событием в обнаружении кардиопротективных свойств ишемического посткондиционирования стала работа группы ученых, выполненная под руководством J.Vinten-Johansen в 2003 году (Zhao Z.-Q. et al., 2003). Исследование проводилось на собаках, которым выполнялась окклюзия левой нисходящей коронарной артерии в течение 60 минут с последующей 3-часовой реперфузией. В группе посткондиционирования в раннем периоде реперфузии проводили три сеанса 30-секундной окклюзии коронарной артерии с последующим восстановлением кровотока, также длительностью 30 секунд. В

контрольной группе осуществлялась непрерывная реперфузия. Авторы продемонстрировали уменьшение размера инфаркта миокарда на 44% в группе посткондиционирования по сравнению с контрольной. Кроме того, в посткондиционированных сердцах были выявлены ограничение отека тканей в ишемизированном миокарде, уменьшение накопления нейтрофилов в тканях (снижение миелопероксидазной активности), ослабление адгезии полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелию коронарных артерий и снижение экспрессии Р-селектина (показатели эндотелиальной дисфункции). Также продемонстрировано снижение активности креатинкиназы и уменьшение уровня малонового диальдегида (конечного продукта перекисного окисления липидов) в группе ишемического посткондиционирования по сравнению с контрольной.

В дальнейшем эффективность кардиопротекции путем применения ИпостК была показана на различных экспериментальных моделях, включая несколько видов животных, таких как мыши (Gomez L. et al., 2007; Lauzier B. et al., 2008), крысы (Kloner R.A. et al., 2006; Tang X.L. et al., 2006), кролики (Argaud L. et al., 2008; Iliodromitis E.K. et al., 2006), собаки (Zhao Z.-Q. et al., 2003; Fujita M. Et al., 2006), свиньи (Schwartz L.M. et al., 2006; Zhao J.L. et al., 2007), а также в изолированных перфузируемых сердцах (Tsang A. et al., 2004) и клеточных культурах (Sun H.-Y. et al., 2004).

Следующим шагом в изучении кардиопротективных эффектов ИпостК стало выполнение первого клинического исследования. Staat P. И соавт. в 2005 г. опубликовали работу, в которой процедура ИпостК была выполнена у пациентов с острым инфарктом миокарда во время коронарной ангиопластики (Staat P. Et al., 2005). Для реализации данного метода использовали повторные эпизоды раздувания и сдувания баллончика внутри коронарной артерии непосредственно после реокклюзии пораженного сосуда.

В 2007 году впервые было исследовано применение методики ИпостК в кардиохирургии у детей при коррекции тетрады Фалло (Luo W. Et al., 2007). После снятия зажима с аорты использовали чередующиеся короткие циклы ее повторного пережатия и декомпрессии.

В последующие годы активно изучались механизмы кардиопротекции ИПостК, было выполнено большое число экспериментальных работ, осуществлялся поиск оптимального протокола посткондиционирования при чрескожных вмешательствах и эффективной и безопасной методики ИПостК в кардиохирургии.

### **1.3. Механизмы кардиопротекции ишемического посткондиционирования**

В настоящее время проведено большое число исследований, посвященных изучению механизмов реализации кардиопротективных свойств ИПостК. Данный адаптационный феномен представляет собой сложный сигнальный каскад, в котором принято выделять последовательные этапы (триггерный, медиаторный и эффекторный). Механизмы посткондиционирования схожи с ишемическим прекондиционированием, имеются данные, что в роли триггеров в обоих случаях выступают одни и те же биологически активные вещества (Zhao Z.-Q. et al., 2006; Маслов Л.Н. и соавт., 2012). Однако, в отличие от прекондиционирования при ИПостК триггер, медиатор и эффектор должны активироваться немедленно и почти одновременно во время ранней реперфузии (Cohen M.V. et al., 2008; Heusch G., 2015b).

Триггер высвобождается во время кондиционирующего цикла ишемии/реперфузии, стимулируя дальнейшую передачу кардиозащитного сигнала на эффектор, который в конечном итоге ослабляет необратимое повреждение во время ранней реперфузии (Heusch G., 2015b).

Важное место среди триггерных факторов ИПостК занимают такие классические аутокоиды как аденоzin, брадикинин, опиоиды (Vinten-Johansen J., 2007; Лишманов Ю.Б. и соавт., 2010). Эти вещества высвобождаются из кардиомиоцитов, эндотелия и интерстициальных клеток в ответ на кондиционирующие стимулы (Heusch G., 2015b). Кроме того, в настоящее время идентифицирован ряд других кардиозащитных лигандов, среди которых

эндотелин, эритропоэтин, адренергические и мускариновые агонисты (Gross E.R. et al., 2006; Heusch G., 2015b).

Аденозин является наиболее широко изученным триггером кардиозащиты. Действие аденозина реализуется посредством четырех рецепторов, которые связываются с G-белками с последующей активацией нижестоящих сигнальных путей.  $A_1$  и  $A_3$  рецепторы связаны с  $G_i$  и снижают уровень цАМФ, в то время как  $G_s$ -связанные  $A_{2A}$  и  $A_{2B}$  рецепторы стимулируют аденилатциклазу и увеличивают продукцию цАМФ (Cohen M.V. et al., 2011).

Участие аденозина в кардиопротективных механизмах ИПостК доказано во многих исследованиях. Так, введение различных агонистов аденозиновых рецепторов во время ранней реперфузии демонстрировало кардиозащитные свойства (Xu Z. et al., 2000; Budde J.M. et al., 2000; Xu Z. et al., 2001; Yang X.-M. et al., 2004; Kin H. et al., 2005). В то время как ингибирование аденозиновых рецепторов устранило эффекты посткондиционирования (Yang X.-M. et al., 2005). Также кардиопротективные свойства ИПостК не наблюдались у трансгенных мышей, лишенных  $A_{2A}$  (Yang Z. et al., 2005, Morrison R.R. et al., 2007) и  $A_1$  аденозиновых рецепторов (Xi L. et al., 2008). Несмотря на большое число исследований кардиозащитного действия аденозина, не существует окончательного консенсуса относительно того, какой подтип аденозиновых рецепторов способствует кардиопротекции во время реперфузии (Gross E.R et al., 2006; Hausenloy D.J. et al., 2007). Однако большинство авторов связывают инфаркт-лимитирующие свойства ИПостК с активацией  $A_2$  рецепторов аденозина (Маслов Л.Н. и соавт., 2012).

Еще одним важным триггером ИПостК является брадикинин. Кардиопротекция, запускаемая посткондиционированием, включает эндогенную активацию  $B_2$  рецепторов (Penna C. et al., 2007). В исследованиях на кроликах и мышах вводимый экзогенно за 5 минут до реперфузии брадикинин уменьшал размер инфаркта миокарда, имитируя кардиозащитные эффекты посткондиционирования (Bell R.M. et al, 2003; Yang X.-M. et al., 2004). В других работах было показано, что блокада брадикиновых  $B_2$  рецепторов отменяет

инфарктлимитирующие эффекты ИПостК (Penna C. et al., 2007). Кроме того, есть данные, что у мышей с отсутствием гена  $B_2$  рецепторов брадикинина кардиопротекция посредством ИПостК не развивалась (Xi L. et al., 2008).

Также стоит отметить роль опиоидов в механизмах ИПостК. Эти вещества быстро высвобождаются из нервных окончаний и могут синтезироваться в кардиомиоцитах (Pugsley M.K., 2002). Во взрослых кардиомиоцитах опиоиды активируют  $\delta$  и  $k$  рецепторы, которые связываются с  $G_i$  белками и таким образом разделяют часть своей нижестоящей передачи сигналов с аденоzinом и брадикинином (Heusch G., 2015b). Применение агонистов опиоидных рецепторов в начале реперфузии защищает миокард от повреждения (Chang W.L. et al., 2005; Jang Y. et al., 2008; Headrick J.P. et al., 2015). В то время как введение незадолго до реперфузии антагонистов опиоидных рецепторов блокирует кардиопротективное действие ИПостК (Jang Y. et al., 2008; Zatta A.J. et al., 2008).

Медиаторная фаза ИПостК включает в себя ряд биохимических процессов, во время которых различные внутриклеточные киназы передают сигнал с поверхности клеток на конечные точки-эффекторы. Аденозин и брадикинин, а также другие триггеры, воздействуя на соответствующие рецепторы, активируют внутриклеточный сигнальный путь RISK (Reperfusion-Induced Salvage Kinase) (Krieg T. et al., 2002; Bell R.M. et al., 2003; Tsang A. et al., 2004; Yang X.-M. et al., 2004; Yellon D.M. et al., 2023), основными участниками которого являются PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа), Akt (серин-треониновая киназа, протеинкиназа B), ERK1/2 или p42/p44 (внеклеточная регулируемая киназа), eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), ПКС (протеинкиназа C) (Hausenloy D.J. et al, 2004; Маслов Л.Н. и соавт., 2013; Yellon D.M. et al., 2023). Было показано, что блокада PI3K нивелирует инфарктлимитирующие свойства ИПостК (Tsang A. et al., 2004; Yang X.-M. et al., 2005; Bopassa J.-C. et al., 2006), а введение ингибитора ERK и антагониста eNOS блокирует инфарктлимитирующие свойства посткондиционирования (Yang X.-M. et al., 2004).

Захита от ишемически-реперфузионного повреждения обеспечивается путем передачи сигналов через PI3K (Matsui T. et al., 1999; Fujio Y. et al., 2000) за

счет активации протеинкиназы В (Datta K. et al, 1996), которая впоследствии ингибирует образование некоторых проапоптотических белков, стимулирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и протеинкиназу С, а также ингибирует нижестоящую гликоген-синтазу-киназу-3 $\beta$  (ГСК-3 $\beta$ ) (Bopassa J.-C. et al., 2006; Deng R.-M. et al., 2023). Есть данные, что активация протеинкиназы С во время реперфузии уменьшает размер ИМ (Philipp S. et al., 2006), в то время как ее блокада отменяет кардиозащитные свойства ИПостК (Zatta A.J. et al., 2006; Penna C. et al., 2006). Diez E.R. и соавт. продемонстрировали участие ПКС в антиаритмических эффектах ИПостК (Diez E.R. et al., 2019).

Сигнальный каскад ERK 1/2, входящий в путь RISK, относится к митоген-активируемым протеинкиназам (семейство серин-треонинкиназ), регулирующим клеточную пролиферацию, дифференцировку и выживание, который активируется в ответ на стимуляцию тирозинкиназы и рецепторов, связанных с G-белками (Widmann C. et al., 1999; Hausenloy D.J. et al., 2004).

Последним цитоплазматическим сигнальным элементом ИПостК считают гликоген-синтетазу-киназу 3 $\beta$  (Cohen M.V. et al., 2011), основную киназу передачи защитных сигналов. Известно, что блокада ГСК-3 $\beta$  путем фосфорилирования протеинкиназами В и С снижает апоптоз и повышает выживаемость клеток (Pap M. et al, 1998). Ингибирование ГСК-3 $\beta$  во время реперфузии является ключевым событием в посткондиционировании, ее фосфорилирование интегрирует все восходящие сигналы и оказывает блокирующее действие на открытие неспецифических митохондриальных пор, играющих центральную роль в ишемически-реперфузионном повреждении (Gomez L. et al., 2008; Heusch G., 2015b). Было показано, что фармакологическая блокада ГСК-3 $\beta$  уменьшает размер инфаркта и улучшает постишемическую сократительную функцию миокарда (Tong H. et al., 2002).

Важным медиатором в кардиопротективном механизме ИПостК является оксид азота (Hausenloy D.J. et al., 2006a). Повышенное содержание NO, генерируемого при помощи eNOS, запускает передачу сигналов GC-cGMP-PKG (Cohen M.V. et al., 2011). Активируемая через гуанилаткиназу протеинкиназа G

может фосфорилировать различные другие белки и открывать митохондриальные К-АТФ каналы, а образующийся оксид азота ингибирует открытие митохондриальных пор (Balakirev M.Yu. et al., 1997; Hausenloy D.J. et al., 2004; Tsang A. et al., 2004).

Кроме внутриклеточного пути передачи сигнала RISK и эндотелиального пути NO/PKG важную роль в реализации кардиозащитных свойств ИПостК играет активация пути SAFE (Survivor Activating Factor Enhancement), который включает фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), янус-киназы (JAK) и преобразователь сигнала фактора транскрипции и активатора транскрипции-3 (STAT-3) (Lacerda L. et al., 2009). STAT-3 взаимодействует с несколькими митохондриальными белками, повышая уровень АТФ и снижая продукцию АФК, предотвращает накопление цитозольного  $Ca^{2+}$  и препятствует открытию митохондриальной поры (Comita S. et al., 2021).

Продукция активных форм кислорода также входит в число важных триггеров ИПостК (Tullio F. et al., 2013; Heusch G., 2015b). Доставка кислорода во время коротких эпизодов реперфузии способствует образованию АФК в небольшом количестве, которые активируют киназы выживания посредством передачи окислительно-восстановительных сигналов. АФК являются важными сигнальными молекулами для активации митоген-активируемых протеинкиназ: ERK, JNK и p38 МАРК (Samavati L. et al., 2002). Фосфорилирование указанных киназ, как уже сообщалось, активирует К-АТФ каналы и удерживает митохондриальные поры в закрытом состоянии (Cohen M.V. et al., 2008; Inserre J. et al., 2011; Heusch G., 2015b).

Модификация К-АТФ каналов и неспецифической митохондриальной поры играет центральную роль в механизмах защиты от реперфузионного повреждения. Митохондриальная пора представляет собой основной конечный эффектор ИПостК и является точкой конвергенции кардиопротективных сигналов (Agraud L. et al., 2005; Bopassa J.-C. et al., 2006; Шляхто Е.В. и соавт., 2007; Cohen M.V. et al., 2011). Введение блокаторов К-АТФ каналов отменяло

кардиозащитные свойства ИПостК (Yang X.-M. et al., 2004; Penna C. et al., 2006). Кроме того, введение циклоспорина А, блокатора митохондриальной поры, незадолго до реперфузии уменьшало размер ИМ у экспериментальных животных (Hausenloy D.J. et al., 2002; Leshnower B.G. et al., 2008; Skyschally A. et al., 2010).

Определенную роль в кардиозащитных механизмах от ишемически-реперфузионного повреждения отводят микроРНК (Yin C. et al., 2009; Duan X. et al., 2012). МикроРНК содержатся в экзосомах, которые выделяются кардиомиоцитами, и способны модулировать клеточные функции (Barile L. et al., 2017). Есть указания на кардиопротекторные свойства микроРНК за счет подавления экспрессии проапоптотических белков (Cheng Y. et al., 2010; Duan X., et al., 2012). В некоторых работах было продемонстрировано участие микроРНК в ИПостК-опосредованной защите миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения (He B. et al., 2011; Tu Y. et al., 2013; Huang Z. et al., 2021), в том числе в его антиаритмических эффектах (Spannbauer A. et al., 2019).

Кроме гуморальных механизмов кардиозащиты, по мнению многих авторов, важную роль в механизмах посткондиционирования играет уровень рН (Heusch G., 2015a). Известно, что возникший во время ишемии ацидоз способствует удержанию митохондриальных пор в закрытом состоянии. Возобновление антеградного коронарного кровотока быстро восстанавливает рН до 7,4, что приводит к образованию митохондриальных пор и, как следствие, к необратимому повреждению и некрозу митохондрий (Cohen M.V. et al., 2011). Короткие эпизоды ишемии-реперфузии во время ИПостК замедляют возвращение рН тканей к нормальным значениям во время ранней реоксигенации (Cohen M.V. et al., 2011). Было показано, что поддержание низкого значения рН за счет реперфузии кислым буфером имитирует защиту ИПостК и уменьшает зону инфаркта миокарда (Fujita M., et al., 2007; Cohen M.V. et al., 2011), задержка нормализации рН улучшает энергетическое и функциональное восстановление кардиомиоцитов, ослабляет гиперконтрактуру и предотвращает гибель клеток (Inserre J. et al., 2008). В то время как реперфузия щелочным буфером блокирует кардиозащитные эффекты ИПостК. Однако, добавление к перфузату

циклоспорина А, ингибитора образования митохондриальной поры, способствует уменьшению зоны ИМ (Cohen M.V. et al., 2007). Эти данные были подтверждены и в других исследованиях (Rodríguez-Sinovas A. et al., 2009; Inserte J. et al., 2011).

#### **1.4. Реализация ишемического посткондиционирования в эксперименте и клинической практике. Протоколы исследований**

Защитные свойства ИПостК реализуются при выполнении повторяющихся коротких эпизодов ишемии и реперфузии после длительного периода аноксии. Инфаркт-лимитирующие свойства методики зависят от времени начала процедуры, продолжительности эпизодов и количества циклов (Vinten-Johansen J. et al., 2005; Skyschally A. et al., 2009; Jivraj N. et al., 2015).

В экспериментальных исследованиях продолжительность этих чередующихся периодов реперфузии и ишемии менялась с течением времени, но в целом циклы измеряются в секундах и эмпирически короче у более мелких видов (10–15 сек у крыс и мышей) и длиннее у более крупных видов (30 сек у собак и кроликов). Предполагают, что это может быть связано с особенностями сигнальных путей у разных видов животных, развитии коллатерального кровотока в миокарде и различной скоростью метаболизма (Vinten-Johansen J. et al., 2005; Jivraj N. et al., 2015).

В настоящее время нет единого мнения по поводу наиболее эффективного количества циклов, их продолжительности и оптимального протокола в клинических исследованиях. В подавляющем большинстве работ, посвященных использованию ИПостК в интервенционной кардиологии, использовалось 3 – 4 эпизода длительностью от 30 до 90 сек, методика ИПостК заключалась в коротких повторяющихся эпизодах раздувания и сдувания баллончика внутри коронарной артерии после восстановления кровотока в пораженном сосуде (Mentias A. et al., 2017).

В исследованиях локального ишемического прекондиционирования в кардиохирургии в большинстве случаев применялась методика повторного

пережатия аорты с 2 циклами ишемии-реперфузии продолжительностью 2 – 3 минуты (Walsh S.R. et al., 2008).

В немногочисленных работах исследования эффективности ИпостК при открытых операциях на сердце несколькими группами ученых были предложены различные протоколы реализации ИпостК, использовали 2 – 3 цикла длительностью от 30 сек до 2 минут. Так, в педиатрической практике при коррекции врожденных пороков сердца (Luo W. Et al., 2007, 2008a; Li B. et al., 2009; Ji Q. et al., 2011) и небольших исследованиях при протезировании аортального и митрального клапанов (Luo W. Et al., 2008b; Gao Y. et al., 2016) выполнялось несколько циклов повторного кратковременного пережатия аорты после завершения основного этапа оперативного вмешательства. В одной работе при протезировании АК проводили прерывистую реперфузию антеградно в корень аорты (Kaljusto M.L. et al., 2022). При АКШ выполнялись короткие эпизоды пережатия аутовенозных трансплантатов после формирования проксимальных анастомозов с аортой или отключения аппарата искусственного кровообращения (Safaei N. et al., 2016; Durdu S. et al., 2012).

Некоторые из предложенных методик имеют ограничения. Повторные пережатия аорты ассоциированы с риском эмболических осложнений у взрослой группы пациентов с атеросклерозом (Vaage J. et al., 2000; Djaiani G.N., 2006; Grocott H.P. et al., 2010; Bousselmy R. Et al, 2016). Методика пережатия аутовенозных трансплантатов возможна только при выполнении аортокоронарного шунтирования.

### **1.5. Оценка эффективности применения ишемического посткондиционирования при кардиохирургических вмешательствах**

В исследованиях ишемического кондиционирования при кардиохирургических вмешательствах для оценки его эффективности традиционно принято оценивать биохимические маркеры повреждения миокарда и показатели клинического течения периоперационного периода.

В подавляющем большинстве исследований ИПостК для оценки повреждения миокарда используют определение активности таких показателей как тропонины I и T, КФК-МВ в определенных точках (Luo W. Et al., 2007; Luo W. Et al., 2012; Durdu S. et al., 2012; Kaljusto M.L. et al., 2022), их пиковые значения, а также площадь под кривой концентрации, указанных биохимических маркеров (Ji Q. et al., 2011). Ряд исследований продемонстрировал, что повышение уровня этих показателей ассоциировано как с ближайшими неблагоприятными исходами после выполнения операции на сердце (Mildh L.H. et al., 2006; Mokhtar A.T. et al., 2017; Zhou S. et al., 2022), так и с повышенным риском смерти в отдаленном периоде (Kathiresan S. et al., 2004; Lurati Buse G.A. et al., 2009; Mauermann E. Et al., 2017).

В настоящее время рекомендовано определение концентрации высокочувствительных тропонинов в качестве предпочтительных биомаркеров повреждения миокарда (Thygesen K. et al., 2018).

Относительно недавно было выполнено исследование активности микроРНК при КХ вмешательствах, нового маркера повреждения миокарда и участника многих патологических процессов, в том числе вызванных ишемией-реперфузией (Gao Y. et al., 2016). Однако это требовало выполнения биопсии миокарда, что сопряжено с определенными трудностями исполнения.

Кроме биохимических показателей для оценки эффективности ИПостК учитываются особенности клинического течения периоперационного периода: показатели центральной гемодинамики, фракция выброса (ФВ) левого желудочка, нарушения ритма, потребность в инотропной поддержке, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), осложнения в послеоперационном периоде (Luo W. Et al., 2008b; Li B. et al., 2009; Safaei N. et al., 2016; Kaljusto M.L. et al., 2022).

## 1.6. Факторы, влияющие на кардиопротекцию, и возможные причины отрицательных результатов исследований ишемического посткондиционирования

Несмотря на большое число экспериментальных работ, доказывающих эффективность кардиопротективных свойств ИПостК, многие клинические исследования показали отрицательные результаты. В первую очередь это может быть связано с наличием сопутствующих заболеваний, приемом различных лекарственных средств, а также возрастом и полом пациента (Ferdinandy P. Et al., 2014; Маслов Л.Н. и соавт., 2015; Hausenloy D.J. et al., 2016; Feyzizadeh S. et al., 2017).

Известно, что с возрастом миокард становится устойчивым к различным кардиозащитным стратегиям, в том числе к ишемическому посткондиционированию (Boengler K., et al., 2008; Hausenloy D.J. et al., 2010). Это является результатом изменения внутриклеточных медиаторов и эффекторов, которые индуцирует ИПостК. В экспериментальных исследованиях показано, что у старых особей инфаркт-лимитирующий эффект ИПостК не наблюдается (Vessey D. A. et al., 2009; Somers S.J. et al., 2011), продемонстрировано снижение фосфорилирования ERK-киназы (Przyklenk K. et al., 2008) и транскрипционного фактора STAT-3 (Boengler K., et al., 2008) в данной возрастной категории. Кроме того, Zhu J. и соавт. показали, что введение ингибитора GSK-3 $\beta$  в начале реперфузии снижало размер ИМ у молодых животных, чего не наблюдалось у старых особей (Zhu J. et al., 2011). Влияние старения на активность GSK-3 $\beta$  и снижение ее способности регулировать открытие митохондриальных пор при ишемически-реперфузионном повреждении является еще одной причиной потери кардиопротекции (Zhu J. et al., 2011; D'Annunzio V. Et al., 2016).

Есть данные, что влияние на эффективность посткондиционирования оказывают сопутствующие атеросклероз и гиперхолестеринемия. В исследованиях на животных было показано, что наличие этих патологических состояний блокирует кардиозащитные свойства ИПостК (Iliodromitis E.K. et al.,

2006; Kupai K. et al., 2009; Zhao J.L. et al., 2007; Wu N. et al., 2014). Некоторые авторы предполагают, что это может быть связано со снижением продукции NO при гиперхолестеринемии, участвующего в механизмах посткондиционирования (Iliodromitis E.K. et al., 2010; Wu N. et al., 2014), и отсутствием кардиопротективного нитрозативного триггерного сигнала ИпостК в условиях гиперлипидемии (Kupai K. et al., 2009). Кроме того, показано влияние гиперхолестеринемии на внутриклеточные медиаторы посткондиционирования, в частности нарушение фосфорилирования ГСК-3 $\beta$  и открытие неспецифических митохондриальных пор (Wu N. et al., 2014). Однако ряд исследований не подтвердили отрицательного воздействия повышенного уровня холестерина и атеросклероза на эффективность ИпостК (Donato M. Et al., 2007; Huang C. et al., 2012; Li X. Et al., 2014). Есть мнение, что расхождение в полученных результатах может быть связано с разной степенью индуцированной гиперхолестеринемии (Granfeldt A. et al., 2009; Wu N. et al., 2014) и использованием различных протоколов ИпостК (Маслов Л.Н. и соавт., 2015).

Большое число работ посвящено исследованию возможности защиты миокарда путем пре- и посткондиционирования при наличии сахарного диабета в экспериментальных моделях и у людей. Было показано, что сопутствующий сахарный диабет 1-го и 2-го типа, а также прием некоторых противодиабетических препаратов существенно снижают эффективность кардиопротективных стратегий (Przyklenk K. et al., 2011; Ferdinandy P. Et al., 2014; Penna C. et al., 2020). Наличие СД приводит к ингибированию сигнальных каскадов, участвующих в посткондиционировании. В ряде работ продемонстрировано снижение кардиозащитных свойств ИпостК за счет нарушения фосфорилирования ключевых киназ пути PI3K/Akt (Hausenloy D.J. et al., 2006b; Drenger B. et al., 2011; Xia Z. Et al., 2022), GSK-3 $\beta$  (Wagner C. et al., 2008; Badalzadeh R. Et al., 2015b). Najafi M. И соавт. показали, что ИпостК не оказывало инфаркт-лимитирующего эффекта на сердца крыс, страдающих СД, однако ингибирование митохондриальных пор циклоспорином А восстанавливало защиту (Najafi M. Et al, 2014). Структурные и функциональные нарушения в

различных отделах кардиомиоцитов при СД, снижение активности внутриклеточных сигнальных киназ, гиперактивация GSK-3 $\beta$  (Mokhtari B. et al., 2015) и открытие большого числа митохондриальных пор, значительная генерация АФК, индуцированная гипергликемией, высвобождение цитохрома с с последующей активацией каспазного каскада и инициацией апоптоза (Liu Z.-W. Et al., 2013), являются, по всей вероятности, основными причинами потери кардиопротекции (Badalzadeh R. Et al., 2015a; Feyzizadeh S. et al., 2018).

Необходимо добавить, что влияние на кардиозащитные свойства ишемического кондиционирования оказывают препараты для лечения СД, в частности производные сульфонилмочевины. Этот класс антигипергликемических средств действует путем связывания с субъединицей комплекса K-АТФ каналов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Однако они также блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы в сердце, препятствуя реализации кардиопротективных методик (Ye Y. et al., 2011; Penna C. et al., 2020).

Еще одним фактором, влияющим на эффективность ишемического кондиционирования, является выбор метода анестезии (Радовский А. М. и соавт., 2017; Cho Y. J. et al., 2019). Ряд исследований демонстрирует, что применение пропофола оказывает негативное воздействие на кардиопротекцию (Kottenberg E. Et al., 2012; Баутин А. Е. и соавт., 2014; Behmenburg F. et al., 2018). Lucchinetti E. И соавт. в своей работе показали, что пропофол блокирует кардиозащитные свойства фармакологического посткондиционирования (Lucchinetti E. Et al., 2018). В мета-анализе клинических исследований было выявлено снижение смертности после кардиохирургических вмешательств в случае использования ишемического кондиционирования в сочетании с ингаляционными анестетиками, при использовании пропофола такого эффекта не обнаружено (Zangrillo A. et. al., 2015).

## 1.7. Результаты клинических исследований эффективности ишемического посткондиционирования

Первая работа, посвященная изучению эффективности применения ИПостК у людей, была опубликовано в 2005 году (Staat P. et al., 2005). За прошедшие почти два десятка лет было выполнено 41 рандомизированное клиническое исследование при чрескожных вмешательствах с участием более 5000 пациентов, проведен 21 мета-анализ. Результаты выполненных работ остаются противоречивыми, часть исследований не смогла продемонстрировать кардиопротективные свойства изучаемой методики. Мета-анализ 26 РКИ с включением 4083 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST, которым было выполнено первичное ЧКВ, не выявил какого-либо влияния ИПостК на основные клинические исходы (летальность, повторный ИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности), однако отмечено статистически значимое снижение размера инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и увеличение ФВ в группе посткондиционирования по сравнению с контрольной (Mentias A. et al., 2017). Подобные результаты были получены в крупном многоцентровом исследовании с участием 1234 пациентов, в котором не было выявлено улучшения клинических исходов при проведении процедуры ИПостК (Engstrøm T. et al., 2017). Однако дальнейший анализ подгрупп показал, что посткондиционирование ассоциировано со снижением смертности от всех причин и частоты повторных госпитализаций (Nepper-Christensen L. et al., 2020), а также снижением долгосрочного риска сердечно-сосудистой смертности (Madsen J.M. et al., 2022) в случае, если ЧКВ выполнялось без сопутствующей тромбэктомии (Yu C.W., 2020).

Вопрос применения ИПостК в кардиохирургии остается недостаточно изученным. На сегодня опубликовано всего 10 работ в этой области.

Первое исследование выполнено в 2007 году (Luo W. et al., 2007). В него были включены дети (24 пациента) в возрасте от 1 до 17 лет при коррекции тетрады Фалло. Протокол ИПостК заключался в повторном пережатии аорты, 2

цикла ишемии/реперфузии по 30 сек. В группе ИПостК было показано снижение активности биомаркеров КФК-МВ на 50% и тропонина I на 34%, а также снижение потребности в инотропной поддержке на 40% в первые сутки после операции по сравнению с контрольной группой.

Позже той же группой авторов опубликована работа, в которой описано применение методики посткондиционирования (2 цикла по 30 сек) у 40 детей, оперировавшихся по поводу дефекта межжелудочковой перегородки и тетрады Фалло (Luo W. et al., 2008a). В группе ИПостК показано снижение плазменного уровня КФК-МВ и тропонина I по сравнению с контрольной группой, что согласуется с предыдущими результатами (Luo W. et al., 2007).

В том же году было выполнено исследование применения ИПостК в КХ на взрослой группе пациентов (Luo W. et al., 2008b). В работу включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которым планировалось выполнение протезирования аортального клапана. ИПостК, как и в предыдущем исследовании, осуществлялось посредством повторного наложения зажима на аорту (3 цикла по 30 сек). Было продемонстрировано снижение уровня КФК-МВ и потребности в инотропной поддержке в группе ИПостК. Разницы в концентрации тропонина I не обнаружено.

В 2009 году проведено еще одно исследование эффективности ИПостК в педиатрической практике (Li B. et al., 2009). В него включили 99 пациентов, которым предстояло выполнение реконструктивной операции по поводу тетрады Фалло. Пациенты были разделены на три группы: контрольную и 2 протокола ИПостК, представленные 2 циклами ишемии/реперфузии и 3 циклами по 30 сек. Было показано снижение пикового высвобождения тропонина I на 50%, уровня лактата в крови на 30% в раннем послеоперационном периоде и меньшая потребность в инотропах в обеих группах посткондиционирования по сравнению с контрольной. Кроме того, было выявлено статистически значимое уменьшение времени ИВЛ и пребывания в отделении интенсивной терапии в группе ИПостК, где выполнялось 3 цикла повторного пережатия аорты, по сравнению с группой контроля.

В 2011 году выполнено подобное исследование на 80 пациентах с тетрадой Фалло (Ji Q. et al, 2011). Как и ранее, показано снижение концентрации тропонина, потребности в инотропной поддержке, более ранняя экстубация и перевод из ОРИТ, а также более высокие показатели сердечного индекса в послеоперационном периоде после выполнения процедуры посткондиционирования по сравнению с контрольной группой.

Также в небольшом исследовании в 2011 году проводилось сравнение эффективности ИПостК и дистантного ишемического прекондиционирования при устраниении дефекта межжелудочковой перегородки у детей в возрасте от 1 до 5 лет. Обнаружено сопоставимое снижение концентрации КФК-МВ и тропонина I при использовании обеих кардиопротективных методик по сравнению с контрольной группой (Luo W. et al., 2011).

В одной из работ рассматривалась роль микроРНК в механизмах ИПостК (Gao Y. et al., 2016). В исследование включили 30 пациентов в возрасте от 30 до 60 лет, которым была выполнена двухклапанная коррекция (протезирование аортального и митрального клапанов сердца). Методика посткондиционирования соответствовала ранее использованному протоколу (Luo W. et al., 2008b). В группе ИПостК было обнаружено снижение экспрессии проапоптотических и увеличение экспрессии антиапоптотических микроРНК, что доказывает участие этих молекул в подавлении апоптоза путем ИПостК при КХ вмешательствах.

В 2022 году опубликованы результаты исследования ИПостК при протезировании аортального клапана (Kaljusto M.L. et al., 2022). Процедура ИПостК заключалась в проведении прерывистой реперфузии с антеградной подачей крови в корень аорты. Были получены отрицательные результаты, статистически значимых различий по основным показателям между группами не обнаружено.

Два исследования проведено при выполнении аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (Durdu S. et al., 2012; Safaei N. et al., 2016). Протокол ИПостК отличался от предложенных ранее. Авторы использовали повторные эпизоды пережатия аутовенозных

трансплантатов непосредственно после снятия зажима с аорты (Safaei N. et al., 2016) или после завершения ИК (Durdu S. et al., 2012). В обоих случаях использовали 3 цикла по 30 сек (Durdu S. et al., 2012) и 60 сек (Safaei N. et al., 2016). Было продемонстрировано снижение активности биомаркеров тропонина I и КФК-МВ, улучшение насосной функции (увеличение сердечного индекса), сокращение времени пребывания пациентов в отделении реанимации и в стационаре (Durdu S. et al., 2012). Кроме того, зафиксировано улучшение клинических показателей в группе ИПостК по сравнению с контрольной, снижение частоты возникновения желудочковых нарушений ритма и проведения электроимпульсной терапии после снятия зажима с аорты, а также улучшение показателей ФВ в раннем послеоперационном периоде (Safaei N. et al., 2016).

Таким образом, феномен ишемического посткондиционирования заслуживает внимания как многообещающая кардиопротективная методика. В то же время на данный момент остается много нерешенных вопросов. Ряд работ, посвященных применению ИПостК в интервенционной кардиологии, не смогли продемонстрировать его кардиозащитные свойства. Результаты исследований при открытых операциях на сердце представляются перспективными, но их число на сегодня ограничено. Предложенные способы защиты миокарда посредством ИПостК в КХ несовершенны. Остаются актуальными вопросы создания простого, безопасного и эффективного протокола ИПостК, а также условий реализации и показаний к его применению. Кроме того, при планировании исследований стоит учитывать возможные причины отрицательных результатов, исключать факторы, способные угнетать кардиопротективные свойства ишемического кондиционирования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общие данные исследования

В основе работы лежит одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, выполненное в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России в период с января 2020 г. по январь 2022 г. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России (выписка № 08122019, заседание № 12-19 от 9 декабря 2019 г.).

### Хронология этапов исследования

1. Поиск и выявление пациента, госпитализированного для выполнения протезирования аортального клапана.
2. Предоперационное обследование.
3. Оценка соответствия данных пациента критериям включения и невключения в исследование.
4. Получение информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.
5. Рандомизация пациентов на группы методом конвертов.
6. Предоперационная подготовка: выбор анестезиологического пособия (на основе севофлурана или пропофола в соответствии с результатами рандомизации), индукция в анестезию, фиксация гемодинамических параметров, забор проб крови для определения исходного уровня тропонина Т и других лабораторных данных.
7. Выполнение протезирования аортального клапана по принятому в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России протоколу.

8. В соответствии с рандомизацией проведение процедуры ишемического посткондиционирования или стандартной реперфузии (группа контроля) перед снятием зажима с аорты.

9. Взятие проб крови и измерение показателей центральной гемодинамики в точках, соответствующих дизайну исследования.

10. Учет данных клинического течения в интра- и раннем послеоперационном периоде.

### **Критерии включения и невключения пациентов в исследование**

Для участия в исследовании были рассмотрены все пациенты, которым планировалось выполнение протезирования аортального клапана. Были определены следующие критерии включения:

1. Изолированное протезирование аортального клапана в условиях ИК.
2. Возраст от 18 до 75 лет.
3. Наличие подписанного информированного согласия пациента.

При определении критериев включения и невключения пациентов в исследование мы постарались учесть факторы, которые по известным на сегодня данным способны угнетать кардиопротективные свойства ишемического кондиционирования. Также, в своей работе мы брали в расчет состояния, которые могли бы негативно повлиять на клиническое течение периоперационного периода и затруднить оценку эффективности ИПостК.

Таким образом, мы сформулировали следующие критерии невключения:

1. Сопутствующий сахарный диабет 1-го и 2-го типов. Есть данные, что наличие сахарного диабета у пациентов и прием некоторых гипогликемических лекарственных средств угнетают кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования.

2. Ишемическая болезнь сердца, требующая выполнения реваскуляризации. Мы не рассматривали для участия в исследовании пациентов с выраженным поражением коронарного русла из-за возможного эффекта

стенокардитического прекондиционирования, который способен маскировать кардиопротективные свойства исследуемого феномена ИПостК.

3. Сниженная сократительная способность миокарда левого желудочка (фракция выброса < 40%). Снижение сократительной способности левого желудочка может повлиять на клиническое течение периоперационного периода и параметры гемодинамики у таких пациентов, что затруднит объективную оценку кардиопротекции в сравнении с группой пациентов с исходно сохранный ФВ ЛЖ.

4. Фибрилляция предсердий (ФП) (постоянная или пароксизмальная формы). Как известно, ишемическое кондиционирование обладает антиаритмическими свойствами. Наличие у пациента ФП осложнит анализ влияния ИПостК на частоту возникновения послеоперационных нарушений ритма как одного из проявлений повреждения миокарда.

5. Активный инфекционный эндокардит. Известно, что инфекционный эндокардит может сопровождаться повышением уровня тропонина, что негативно влияет на результаты исследования. Необходимо учитывать, что наличие воспалительного процесса отрицательно воздействует на гемодинамические параметры и показатели периоперационного течения.

Кроме того, мы не включали в исследование пациентов старше 75 лет ввиду угнетающего воздействия пожилого возраста на защитные свойства ишемического кондиционирования.

Для исследования эффективности кардиопротекции мы выбрали пациентов, которым предстоит изолированное протезирование аортального клапана. Этот вид оперативного вмешательства не сопровождается рассечением миокарда, которое неминуемо приводит к повышению концентрации тропонина в крови и может повлиять на интерпретацию лабораторных показателей повреждения миокарда и оценку кардиопротективных свойств ИПостК.

## **Включение в исследование, рандомизация, формирование групп сравнения**

Для решения вопросов об эффективности и безопасности исследуемой методики ишемического посткондиционирования на фоне применения двух разных методов анестезии согласно дизайну пациенты были рандомизированы на четыре группы. В двух основных группах предполагалось использование посткондиционирования на фоне анестезии севофлураном или пропофолом. В двух контрольных группах посткондиционирование не использовалось, применялась анестезия севофлураном или пропофолом.

Расчёт объёма выборки выполнен программой G\*Power version 3.1.9.2 (Faul F. et al., 2007). За уровень значимости статистических заключений приняли 95%, мощность определили в 80%. Методом оценки различий выбрали непараметрический критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. В качестве основного показателя исследования выбрали различие в концентрации тропонина Т. Данные о медианах концентрации тропонина были взяты из результатов исследования кардиопротективных свойств дистантного ишемического прекондиционирования во время протезирования аортального клапана (Баутин А.Е. и соавт., 2014). В данном исследовании продемонстрировано снижение концентрации тропонина на 50% при выполнении методики дистантного ишемического прекондиционирования. Статистически значимое различие было получено в группах сравнения, включавших по 12 пациентов.

В результате объем каждой из четырех групп был определен в 20 пациентов. Таким образом, общий объем выборки из четырех групп должен был составлять 80 пациентов.

Для принятия решения об участии в исследовании изначально было обследовано 372 пациента, которым планировалось выполнение оперативного вмешательства по поводу стеноза или недостаточности аортального клапана. Всем пациентам было проведено стандартное предоперационное обследование по протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Были выполнены следующие исследования: коронарография,

электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, фиброгастроудоеноскопия, рентген органов грудной клетки. Перечень лабораторных показателей включал: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение группы крови и наличия антиэритроцитарных антител.

Из 372 пациентов, обследованных по поводу патологии АК, с учетом критериев включения и невключения принять участие в исследовании было предложено 94 пациентам. Из них 14 пациентов отказались, не подписав информированное согласие. Таким образом, в исследование было включено 80 пациентов (Рисунок 2.1). Планировалось формирование 4 групп по 20 пациентов.



Рисунок 2.1 – Последовательность отбора и включения пациентов в исследование

Рандомизация проводилась методом закрытых непрозрачных конвертов. Вскрытие конверта производилось перед подачей пациента в операционную. Все пациенты были разделены на 4 группы, двое пациентов были исключены из исследования в ходе оперативного вмешательства. В одном случае была выполнена двухклапанная коррекция (дополнительно потребовалась пластика митрального клапана), у второго пациента интраоперационно произошло повреждение коронарного синуса (невозможность проведения протокола ИПостК). Пациенты были распределены следующим образом (Рисунок 2.2):

**I. Группы посткондиционирования**

1. Протокол ишемического посткондиционирования выполняют на фоне общей комбинированной анестезии с использованием севофлурана (ИПостКСев), 20 пациентов.
2. Протокол ишемического посткондиционирования выполняют на фоне общей неингаляционной анестезии с использованием пропофола (ИПостКПроп), 19 пациентов.

**II. Контрольные группы**

1. Стандартная реперфузия на фоне общей комбинированной анестезии с использованием севофлурана, протокол ишемического посткондиционирования не выполняется (КонтрольСев), 20 пациентов.
2. Стандартная реперфузия на фоне общей неингаляционной анестезии с использованием пропофола, протокол ишемического посткондиционирования не выполняется (КонтрольПроп), 19 пациентов.

## Дизайн исследования

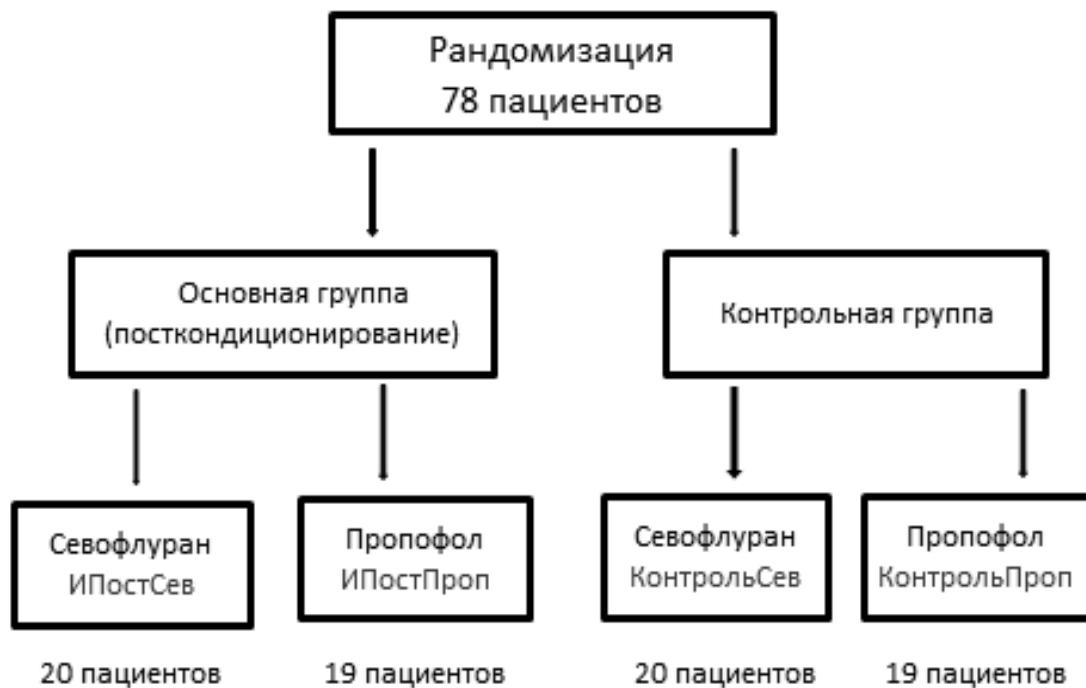


Рисунок 2.2 – Схема рандомизации пациентов на четыре группы сравнения

### 2.2. Общие данные включенных в исследование пациентов и характеристика интраоперационного течения протезирования аортального клапана

В Таблице 2.1 представлены показатели исходного состояния пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2.1 – Показатели исходного состояния пациентов и данных предоперационного обследования в группах, n = 78

Показатель		Значение
Возраст, лет, медиана, (Q1; Q3)		62 (56; 68)
Пол	Мужчины, абс. (%)	43 (55,1%)
	Женщины, абс. (%)	35 (44,9%)

*Продолжение таблицы 2.1*

Показатель	Значение
Площадь поверхности тела, $\text{м}^2$ , $M \pm SD$	$1,88 \pm 0,17$
ФК ХСН (NYHA)	I 2 (2,6%)
	II 51 (65,4%)
	III 24 (30,7%)
	IV 1 (1,3%)
ИМ в анамнезе, абс. (%)	4 (5,1%)
Стенокардия напряжения, абс. (%)	26 (33,3%)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	63 (80,8%)
ФВ ЛЖ, %, медиана (Q1; Q3)	66 (60; 70)
Толщина ЗС ЛЖ, мм, $M \pm SD$	$13,9 \pm 1,59$
Толщина МЖП, мм, $M \pm SD$	$16,07 \pm 1,68$
Примечание – ФК ХСН (NYHA) – функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по классификации New-York Heart Association); ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка.	

В Таблице 2.2 отражены данные основного этапа (проведение искусственного кровообращения) протезирования аортального клапана в исследуемых группах.

Таблица 2.2 – Показатели течения интраоперационного периода протезирования аортального клапана в исследуемых группах, медиана (Q1;Q3), n = 78

Показатель	Значение
Продолжительность ИК, мин, $M \pm SD$	94 (77; 108)
Продолжительность пережатия аорты, мин , $M \pm SD$	68 (58; 81)
Объем кардиоплегии, мл, $M \pm SD$	2560,5 (3153; 4137,5)
Примечание – ИК – искусственное кровообращение	

Результаты сравнения показателей предоперационного обследования и интраоперационных характеристик между исследуемыми группами представлены в Главе 3 (Разделы 3.1 и 3.2).

### **Методика реализации ишемического посткондиционирования**

В данной работе ишемическое посткондиционирование осуществлялось путем проведения прерывистой реперфузии. Указанный протокол является модификацией методики, предложенной J. Vaage в 2013 г. (Vaage J., IPICS, 2013). В отличие от автора реперфузия проводилась не в корень аорты, а в коронарный синус. Кроме того, при выполнении ИПостК мы регламентировали использованный метод анестезии.

ИПостК проводилось после выполнения протезирования аортального клапана следующим образом. Осуществлялась реперфузия оксигенированной кровью из аппарата искусственного кровообращения через кардиоплегическую магистраль ретроградно до снятия зажима с аорты. Скорость подачи крови составляла 250 – 300 мл/мин. Давление в коронарном синусе соответствовало 30 – 40 мм рт. ст. Использовался следующий алгоритм посткондиционирования: 2 минуты реперфузии, затем реперфузия останавливается (период «ишемии», также

длительностью 2 минуты). Данный цикл повторяется 3 раза (4 минуты x 3), после чего снимается зажим с аорты.

В группе контроля проводилась непрерывная реперфузия перед снятием зажима с аорты длительностью 6 минут.

### **2.3. Методики анестезии и искусственного кровообращения при протезировании аортального клапана**

#### **Анестезиологическое обеспечение протезирования аортального клапана**

Анестезиологическое обеспечение осуществлялось согласно принятому в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России локальному протоколу.

Накануне операции всем пациентам назначалась премедикация бензодиазепинами (вечером внутрь феназепам в дозировке 0,02 мг/кг, утром, за 30 минут до подачи пациента в операционную, внутримышечное введение 0,1 мг/кг диазепама).

Интраоперационный мониторинг витальных функций соответствовал кардиоанестезиологическим стандартам: инвазивное измерение артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), давления в легочной артерии (ДЛА), электрокардиография (ЭКГ), в 7 отведениях, капнография, пульсоксиметрия, мониторинг температуры в трех точках (назофарингеальная, ректальная, температура крови), определение показателей центральной гемодинамики, измеренных методом препулмональной термодиллюции с помощью катетера Свана-Ганца, контроль диуреза. Мониторинг указанных показателей осуществлялся с использованием систем «Datex Ohmeda S/5» (GE Healthcare, Финляндия), «Philips intellivue MX800» (Philips, Нидерланды). Всем пациентам интраоперационно выполнялась чреспищеводная эхокардиография с помощью аппарата ультразвуковой диагностики «Philips CX50» (Philips, Нидерланды). Во время проведения искусственной вентиляции легких выполнялся контроль состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси с анализом

концентрации  $O_2$ ,  $CO_2$  и севофлурана при помощи наркозно-дыхательных аппаратов «Datex Ohmeda ADU CarestationS/5» (GE Healthcare, США), «Drager Zeus Infinity Empowered» (Drager, Германия). Также интраоперационно осуществлялся лабораторный мониторинг кислотно-основного и газового состава крови, уровня гемоглобина, гематокрита, электролитов, лактата, глюкозы, проводился контроль времени активированного свертывания крови.

После доставки пациента в операционную и обеспечения мониторинга (ЭКГ, пульсоксиметрия) осуществлялась катетеризация периферической вены. Далее устанавливали катетер в лучевую артерию для инвазивного мониторинга АД и забора анализов артериальной крови, «Arteriofix» диаметром 22G (B Braun, Германия). После индукции анестезии и интубации трахеи проводилась пункция и катетеризация внутренней яремной вены по методу Сельдингера. Для катетеризации использовали двухпросветный венозный катетер «Certofix» диаметром 14G (B Braun, Германия) и интродьюсер диаметром 8F («Corodyn TD thermodilution balloon catheter», B Braun, Германия) для последующей установки катетера Свана-Ганца. Кроме того, выполнялась катетеризация мочевого пузыря для почасового контроля диуреза.

Всем пациентам проводилась общая комбинированная анестезия с интубацией трахеи на основе севофлурана и фентанила или неингаляционная анестезия на основе пропофола и фентанила (в зависимости от результатов рандомизации). Индукция анестезии осуществлялась путем медленного введения пропофола (1,5 мг/кг), фентанила (5 мкг/кг) и пипекурония бромида (0,8 мг/кг). Анестезия поддерживалась ингаляцией севофлурана с концентрацией в конечно-выдыхаемой смеси 1,8 – 2,8 об% (до достижения 1 минимальной альвеолярной концентрации) или внутривенной инфузией пропофола (6 мг/кг/час). Во время проведения ИК севофлуран подавался в оксигенатор в концентрации 2,0 – 2,2 об.% через прямоточный испаритель «Blease Datum Vaporizer Sevo» (Abbot, США), соединенный с магистралью подачи газа, пропофол вводился внутривенно. Анализ концентрации ингаляционного анестетика производился через

мониторную линию, подключенную к магистрали эвакуации газов из оксигенатора и подведенную к газоанализатору наркозного аппарата. Концентрация севофлурана на выходе из оксигенатора поддерживалась в пределах 1,7 – 1,9 об. %. Анальгезия на протяжении операции поддерживалась путем постоянной инфузии фентанила в дозировке 4 мкг/кг/час на фоне анестезии севофлураном и 6 мкг/кг/час в случае анестезии пропофолом. Для поддержания миорелаксации проводили инфузию пипекурония бромида в дозировке 20 мкг/кг/час. После окончания ИК продолжалась общая комбинированная анестезия в зависимости от рандомизации, севофлуран и фентанил (в группах ИПостКСев и КонтрольСев) и пропофол и фентанил (в группах ИПостКПроп и КонтрольПроп).

Искусственная вентиляция легких и ингаляционная анестезия осуществлялись с помощью наркозно-дыхательных аппаратов «Datex Ohmeda ADU CarestationS/5» (GE Healthcare, США), «Drager Zeus Infinity Empowered» (Drager, Германия). Использовались параметры вентиляции легких, необходимые для поддержания нормокапнии и сатурации не менее 98%. Дыхательный объем составлял 6 – 8 мл/кг, частота дыхательных движений 10 – 14 в 1 минуту, фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси 0,5 и выше.

### **Методика искусственного кровообращения и кардиоплегии**

Экстракорпоральное кровообращение, включая кардиоплегию, проводилось по стандартной методике, принятой в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Перфузия осуществлялась на аппаратах «Maquet HL 20» (Maquet AG, Германия), Stokert S5 (Sorin Group, Германия) с применением оксигенаторов Quadrox-i (Maquet, Германия), Inspire 8/8F (LivaNova, Италия) и Capiox FX25 (Terumo, Япония). Объем первичного заполнения контура ИК составлял 1,5 л (коллоидные и кристаллоидные растворы, маннитол, натрия гидрокарбонат 4%, аминокапроновая кислота). Перед началом ИК (до этапа канюляции аорты) вводилась расчетная доза гепарина (300 ЕД/кг), контроль гипокоагуляции осуществлялся с помощью аппарата «Medtronic ACT Plus»

(Medtronic, США), целевое время активированного свертывания (АСТ) составляло  $\geq 480$  секунд. Объемная скорость перфузии соответствовала индексу 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Перфузионное давление поддерживалось на уровне 60 – 80 мм рт. ст. ИК осуществлялось в условиях нормотермии. Контроль газового и электролитного состава крови, кислотно-основного состояния (КОС) и гипокоагуляции проводились каждые 30 минут в течение всей перфузии.

После достижения целевых значений АСТ выполнялась канюляция по схеме: правое предсердие (двухступенчатой венозной канюлей) – корень аорты. Выше отхождения коронарных артерий устанавливалась канюля для проведения антеградной кардиоплегии, ретроградную канюлю позиционировали в коронарном синусе. Левожелудочковый дренаж устанавливался после начала ИК.

После начала ИК и достижения расчетной скорости перфузии накладывался зажим на аорту с последующим проведением кровяной изотермической кардиоплегии с использованием 7,5% раствора калия хлорида (KCl). Кровь забиралась из кардиоплегического порта оксигенатора роликовым насосом, на приводящей магистрали располагался переходник 1/4 – 1/4 с выходным портом "Люер", соединенным с инфузионной линией для введения раствора калия и системой контроля давления с демпфирующим сосудом. Первая кардиоплегия (индукция) проводилась анте-ретроградно или ретроградно (в случае недостаточности аортального клапана) до полной остановки сердца. Интервал между последующими сеансами кардиоплегий не превышал 15 минут. Скорость нагнетания кардиоплегического раствора (КПР) контролировалась давлением в магистрали при антеградном способе доставки и давлением в коронарном синусе при ретроградном способе. Объем КПР составлял 1000 – 1200 мл при проведении первой кардиоплегии, 700 – 900 мл при последующих сеансах.

После выполнения основного этапа операции перед снятием зажима с аорты проводили ретроградную реперфузию оксигенированной кровью по описанной выше методике в соответствии с рандомизацией: прерывистую реперфузию (12 минут) или непрерывную реперфузию (6 минут).

После восстановления самостоятельной сердечной деятельности и отключения аппарата ИК выполняли деканюляцию. После удаления венозной канюли и устранения остаточного воздуха из камер сердца (под контролем чреспищеводной эхокардиографии) проводили нейтрализацию гепарина из расчета 1 мг протамина сульфата на 100 Ед гепарина. После смещения объема из кардиотомного резервуара и введения протамина удалялась аортальная канюля.

### **Основной этап оперативного вмешательства**

Кардиохирургический этап осуществлялся следующим образом. Доступ через срединную стернотомию. После перикардотомии и канюляции подключение аппарата ИК. Зажим на аорту накладывали выше места отхождения коронарных артерий. Далее проведение кардиоплегии до достижения асистолии. Выполнялась косо-поперечная аортотомия, ревизия клапана, иссечение створок. На место клапана имплантировали механический протез (Medtronic ATS, США; МЕДИНЖ, Россия) или биологический (NeoCor, США; Braile biomedica, Италия). На аорту накладывался двухрядный шов. Далее проводили реперфузию и снимали зажим с аорты. После восстановления сердечной деятельности и проведения профилактики воздушной эмболии аппарат ИК отключали, выполняли транспищеводную эхокардиографию с последующей деканюляцией. Осуществляли хирургический гемостаз, подшивание миокардиальных электродов для проведения временной электрокардиостимуляции (ВЭКС), устанавливали дренажи. Затем осуществлялись сведение перикарда, грудины и послойное ушивание раны.

### **Ведение пациентов в раннем послеоперационном периоде**

После завершения оперативного вмешательства все пациенты транспортировались в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения. Для мониторинга витальных функций

производились инвазивное измерение АД, контроль ЦВД, ДЛА, капнография, пульсоксиметрия, электрокардиография. Контроль показателей осуществлялся с использованием систем мониторинга «Datex Ohmeda S/5» (GE Healthcare, США) и «Philips intellivue MX800» (Philips, Нидерланды). Производился подсчет суточного баланса жидкости, в т.ч. почасовой контроль диуреза, фиксация дренажных потерь. Всем пациентам проводилась термометрия.

Рентген-контроль органов грудной клетки осуществлялся после поступления пациента в ОРИТ, далее 1 раз в сутки или чаще при наличии показаний.

Лабораторный контроль газового и электролитного состава крови проводился каждые 4 часа с момента поступления в течение всего времени наблюдения. Кроме того, после доставки пациента из операционной оценивали коагулограмму, далее анализ показателей свертывающей системы крови выполнялся каждые 24 часа или чаще при необходимости. Осуществлялся ежедневный контроль биохимических показателей (общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевина), клинического анализа крови и общего анализа мочи. Оценка свертывающей системы крови производилась непосредственно после приезда пациента из операционной, далее – 1 раз в сутки. При необходимости контроль коагулограммы выполняли чаще. Динамика концентрации маркеров повреждения миокарда, анализ уровня лактата и венозной сатурации выполнялись согласно дизайну исследования и подробно описаны в Разделе 2.5.

Пациенты доставлялись из операционной на продленной вентиляции легких с обеспечением транспортного мониторинга. В отделении реанимации ИВЛ осуществлялась в режиме SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) с последующим переводом на СРАР (continuous positive airway pressure) после восстановления самостоятельного дыхания. Вентиляция легких проводилась со следующими параметрами: ДО 7 – 8 мл/кг, ЧД 12 – 14 в мин, фракция кислорода во вдыхаемой смеси 0,6, положительное давление конца выдоха (ПДКВ) – 5 см

вод. ст., соотношение вдоха и выдоха (Е:I) 1:2. Для проведения ИВЛ использовались аппараты «Drager Evita 4» и «Drager Evita XL» (Drager, Германия). Экстубацию выполняли у пациентов в ясном сознании, с полностью восстановившимся мышечным тонусом, при эффективном самостоятельном дыхании, удовлетворительных показателях напряжения кислорода ( $\text{PaO}_2$ ), углекислого газа ( $\text{PaCO}_2$ ) и сатурации ( $\text{SaO}_2$ ) артериальной крови, при отсутствии клинических признаков дыхательной недостаточности. На самостоятельном дыхании через носовые канюли проводили инсуффляцию увлажненного кислорода с потоком 3 – 5 л/мин.

Для контроля гемодинамики учитывались данные инвазивного мониторинга АД, ДЗЛА, ЦВД, показатели сократительной способности миокарда и сосудистого тонуса. Гипотонию при сниженной преднагрузке (АДср менее 65 мм рт. ст, ДЗЛА < 10 мм рт. ст., ЦВД < 10 мм рт. ст.) корректировали проведением инфузионной терапии. При системной вазоплегии, снижении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), гипотензии и нормальной сократительной способности миокарда (сердечный индекс (СИ)  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>) назначалась вазопрессорная поддержка норэpineфрином в дозировке 0,05 – 0,2 мкг/кг/мин. Инотропная терапия проводилась при снижении АД, сердечного индекса, наличии венозной десатурации ( $\text{ScvO}_2 < 60\%$ ) при условии адекватной преднагрузки сердца. С этой целью использовалась инфузия дофамина в дозировке 3 – 7 мкг/кг/мин, добутамин применяли в случае наличия у пациента легочной гипертензии (ДЛАср более 20 мм рт. ст.), дозировка – 3 – 15 мкг/кг/мин. При неэффективности данных препаратов и сохраняющейся гипотензии проводили инфузию эpineфрина в дозировке 0,03 – 0,1 мкг/кг/мин.

После перевода пациента на самостоятельное дыхание и достижения стабильной гемодинамики без инотропной и вазопрессорной поддержки, нормальных показателей витальных функций и при отсутствии осложнений в течение четырех часов наблюдения пациент переводился в отделение сердечно-сосудистой хирургии.

## **2.4. Методы оценки эффективности ишемического посткондиционирования**

### **Методы оценки кардиопротективных свойств ишемического посткондиционирования**

Для оценки эффективности кардиопротективных свойств ИПостК исследовали динамику маркеров повреждения миокарда тропонина Т (TnT). Пробы крови для определения концентрации TnT набирали перед индукцией анестезии, через 6, 18, 24, 48 и 72 часа после отключения аппарата ИК. Кроме того, рассчитывали площадь под кривой динамики концентрации TnT (AUC) и максимальные значения кардиоспецифического маркера (пиковая концентрация TnT) на всех этапах исследования. Концентрацию TnT определяли методом иммуноферментного анализа. Исследование выполнялось на аппарате «Beckman coulter Access 2» с использованием реактивов «Abbott Architect STAT Troponin-T Reagent Kit».

Для оценки кардиопротекции ишемического посткондиционирования кроме лабораторных данных анализировали параметры центральной гемодинамики в периоперационном периоде. В ходе исследования изучали влияние ИПостК на следующие показатели: АДср, СИ, индекс ударного объема (ИУО), индекс ОПСС (ИОПСС), ДЛАср, ЦВД, ДЗЛА, индекс легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС). Измерения проводили перед стернотомией (исходные данные), через 2, 8, 18 часов после отключения аппарата ИК.

### **Оценка показателей клинического течения периоперационного периода**

В ходе исследования анализировали клиническое течение периоперационного периода протезирования АК. Рассматривали следующие показатели:

1. Особенности восстановления спонтанной сердечной деятельности после выполнения основного этапа оперативного вмешательства (частота

развития фибрилляции желудочков, проведение электрической дефибрилляции (ДЭ), необходимость использования временной электроокардиостимуляции (ВЭКС)).

2. Случаи возникновения нарушения ритма в послеоперационном периоде (ФП, А-В блокада), применение ВЭКС.

3. Длительность и характер инотропной и вазопрессорной поддержки в послеоперационном периоде.

4. Инфаркт миокарда.

5. Частота развития послеоперационных кровотечений, требующих выполнения рестернотомии.

6. Развитие послеоперационных инфекционных осложнений.

7. Продолжительность респираторной поддержки.

8. Длительность пребывания в ОРИТ.

9. Летальность.

Наблюдение за пациентами и оценка течения послеоперационного периода производились в течение 30 суток после выполнения ПАК.

## **2.5. Методы статистической обработки результатов исследования**

Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Предварительно выполняли проверку данных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве статистического метода оценки различий в случае распределения, отличного от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения показателей с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента. Для многогруппового сравнения несвязанных выборок применяли критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения качественных признаков использовался точный критерий Фишера, в случаях многогруппового сравнения дополнительно применяли поправку Бонферрони. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение и стандартное отклонение

( $M \pm SD$ ). В случае ненормального распределения выборки данные представлены в виде медианы (Q1; Q3). Критическим уровнем значимости считали  $p = 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Характеристика исходных данных пациентов и основных интраоперационных показателей в исследуемых группах

В Таблице 3.1 представлены данные предоперационного обследования и исходного состояния пациентов. Межгрупповых различий в указанных показателях зафиксировано не было.

Таблица 3.1 – Показатели исходного состояния пациентов и данных предоперационного обследования в группах сравнения,  $n = 78$

Показатель		ИПостКСев (n=20)	КонтрольСев (n=20)	ИПостКПроп (n=19)	КонтрольПроп (n=19)
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)		66 (62,25; 68,25)	62 (59,25; 67,5)	59 (55; 72)	59,5 (54,75; 64,5)
Пол	Мужчины, абс. (%)	12 (60%)	11 (55%)	11 (58%)	9 (47%)
	Женщины, абс. (%)	8 (40%)	9 (45%)	8 (42%)	10 (53%)
ППТ, $\text{м}^2$ , $M \pm SD$		$1,88 \pm 0,18$	$1,84 \pm 0,21$	$1,89 \pm 0,15$	$1,92 \pm 0,14$
ФК ХСН (NYHA)	I	0	1 (5%)	0	1 (5,2%)
	II	14 (70%)	12 (60%)	12 (63,2%)	13 (68,4%)
ФК ХСН (NYHA)	III	6 (30%)	6 (30%)	7 (36,8%)	5 (26,3%)
	IV	0	1 (5%)	0	0
ИМ в анамнезе, абс. (%)		3 (15%)	1 (5%)	0	0

## Продолжение таблицы 3.1

Показатель	ИПостКСев (n=20)	КонтрольСев (n=20)	ИПостКПроп (n=19)	КонтрольПроп (n=19)
Стенокардия напряжения, абс. (%)	12 (60%)	7 (35%)	4 (21,1%)	3 (15,8%)
ГБ, абс. (%)	15 (75%)	17 (85%)	15 (78,9%)	16 (84,2%)
ФВ ЛЖ, %, медиана (Q1; Q3)	67 (59,75; 73)	65,5 (48,75; 68,25)	70 (63; 71)	64 (60; 66,75)
Толщина ЗС ЛЖ, мм, M ± SD	13,64±1,63	13,79±1,57	14,12±1,55	14,03±1,59
Толщина МЖП, мм, M ± SD	16,12±1,74	16,35±1,66	15,87±1,61	15,94±1,69
Примечание – По всем представленным в таблице данным не обнаружено статистически значимых различий. ППТ – площадь поверхности тела; ФК ХСН (NYHA) – функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по классификации New-York Heart Association); ИМ – инфаркт миокарда; ГБ – гипертоническая болезнь; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; при применении критерия Краскела-Уоллиса и точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони не было обнаружено значимых межгрупповых различий.				

Нами не было выявлено статистически значимых различий в показателях течения интраоперационного периода протезирования АК. Содержание свободного гемоглобина в плазме крови (Hbf) после завершения ИК не различалось при сравнении исследованных групп, что свидетельствовало об одинаковой выраженности гемолиза, характерного для кардиохирургических операций (Баутин А.Е. и соавт., 2024). Данные представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Показатели течения интраоперационного периода протезирования аортального клапана, медиана (Q1; Q3), n=78

Показатель	ИПостКСев (n=20)	КонтрольСев (n=20)	ИПостКПроп (n=19)	КонтрольПроп (n=19)
Время ИК, мин,	103 (79,75; 112)	96,5 (81,75; 104,25)	95,6 (77; 106)	82,5 (55,75; 93)
Время ПА, мин,	77 (63,75; 87,75)	67 (64,25; 75,5)	74 (62; 87)	61 (45; 69,75)
Объем кардиопллегии, мл	3285 (2895; 4370)	3632,5 (3067,5; 4317,5)	3200 (2535; 4025)	2900 (21695; 3540)
Hbf после ИК, г/л	0,65 (0,55; 0,8)	0,7 (0,53; 0,8)	0,65 (0,5; 0,83)	0,7 (0,55; 0,85)
Примечание – По представленным в таблице данным не обнаружено статистически значимых различий. ИК – искусственное кровообращение; ПА – пережатие аорты; Hbf – содержание свободного гемоглобина в плазме крови; при применении критерия Краскела-Уоллиса и точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони не было обнаружено значимых межгрупповых различий.				

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в исходных данных и показателях, характеризующих течение интраоперационного периода, дало возможность осуществить следующие этапы исследования.

### 3.2. Исследование кардиопротективных свойств ишемического посткондиционирования

#### Влияние ишемического посткондиционирования на динамику лабораторных маркеров повреждения миокарда

Анализ содержания кардиоспецифического ТнТ в плазме крови в интра- и послеоперационном периоде выполнения ПАК на любом из этапов исследования показал меньшую активность данного фермента в группе ИПостК по сравнению с группой контроля на фоне анестезии с использованием севофлурана (группы ИПостКСев и КонтрольСев). Мы обнаружили статистически значимые различия в точках 6, 18, 48 часов (Таблица 3.3).

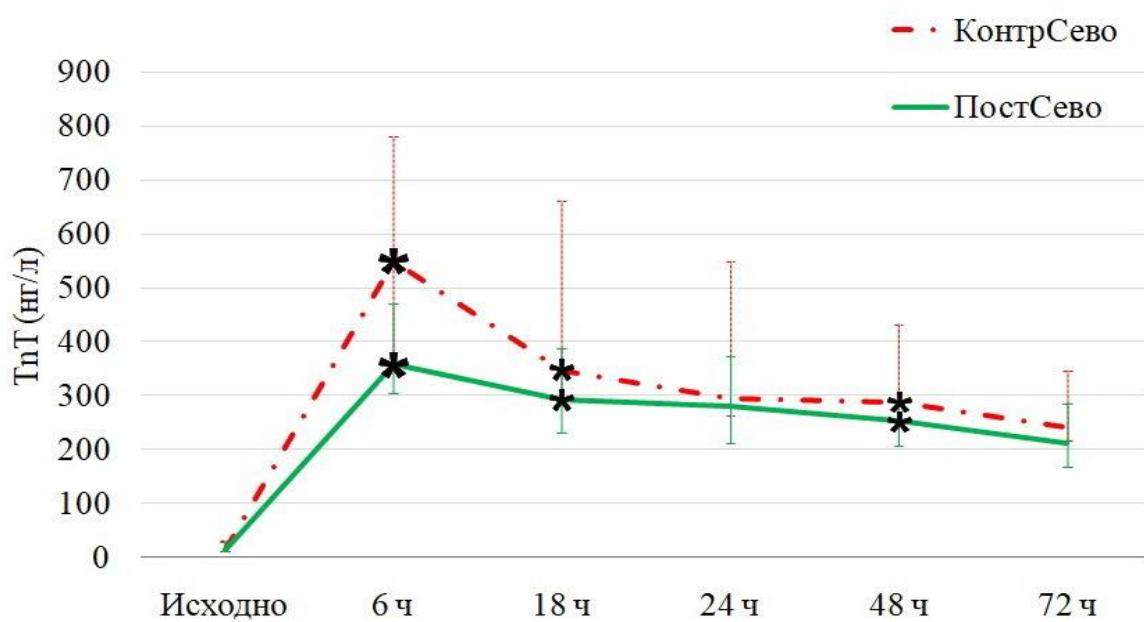
Таблица 3.3 – Динамика плазменной концентрации тропонина Т (нг/л) в интра- и послеоперационном периоде протезирования аортального клапана при выполнении протокола ишемического посткондиционирования на фоне анестезии севофлураном, медиана (Q1;Q3), n = 40

Этап исследования	КонтрольСев (n = 20)	ИПостКСев (n = 20)	Манн-Уитни тест, р
0	15,2 (11,2; 31,6)	13,7 (12,3; 30,3)	0,639
6 ч после ИК	550,1 (360,7; 782)	358,2 (304; 470)	<b>0,021</b>
18 ч после ИК	347,9 (291,6; 661,4)	292,1 (232,7; 388)	<b>0,033</b>
24 ч после ИК	295,2 (263,7; 548,2)	279,7 (211,5; 374,4)	0,094
48 ч после ИК	289,8 (241; 431,6)	252,1 (206,5; 283,7)	<b>0,048</b>
72 ч после ИК	242,8 (217,1; 345,9)	212,7 (169; 285,9)	0,245
TnT пик., нг/л	646,1 (360,7; 782)	358,2 (308,8; 470)	<b>0,005</b>

Примечание – ТнТ – тропонин Т; ТнТ пик. – максимальное значение концентрации ТнТ; ТнТАУС – площадь под кривой концентрации ТнТ.

Исследование пиковых значений ТнТ продемонстрировало меньшие показатели в группе ИПостК против группы контроля на фоне анестезии с применением севофлурана.

Рисунок 3.1 демонстрирует площадь под кривой динамики плазменной концентрации ТнТ (AUCTnT) в интра- и послеоперационном периодах протезирования АК, выполненного в условиях анестезии севофлураном. В группах ИПостКСев площадь под кривой была значимо ниже, чем в контрольной группе: 18240,4 (16355; 22904,9) нг/л/72 ч против 24196,1 (19276,6; 35084,9) нг/л/72 ч,  $p = 0,017$ .



\* –  $p < 0,05$  при сравнении групп ИПостКСев и КонтрольСев

Рисунок 3.1 – Площадь под кривой динамики плазменной концентрации ТнТ (AUCTnT) в интра- и послеоперационном периодах протезирования АК, выполненного в условиях анестезии севофлураном, данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

## Исследование влияния анестезиологического пособия с использованием пропофола на кардиопротективные эффекты ишемического посткондиционирования

При оценке динамики активности ТнТ в плазме крови при проведении исследования с использованием анестезии на основе пропофола полученные лабораторные данные были сопоставимы в обеих группах (при сравнении ИПостКПроп и КонтрольПроп). Также не зафиксировано статистически значимых различий при анализе пиковой концентрации ТнТ в исследуемых группах (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Динамика плазменной концентрации тропонина Т (нг/л) в интра- и послеоперационном периоде протезирования аортального клапана при выполнении протокола ишемического посткондиционирования на фоне анестезии пропофолом, медиана (Q1;Q3),  $n = 38$

Этап исследования	КонтрольПроп $n = 19$	ИПостКПроп $n = 19$	Манн-Уитни тест, $p$
0	11,1 (6,6; 14,7)	14,7 (9,2; 16,5)	0,557
6 ч после ИК	418 (316,9; 512)	495,2 (406,5; 611,5)	0,26
18 ч после ИК	337,2 (257,4; 406,8)	374,2 (290,6; 457,1)	0,156
24 ч после ИК	305,6 (251,7; 381,3)	356,1 (275,6; 403,1)	0,096
48 ч после ИК	249,4 (193,3; 297,4)	302,4 (216,8; 334)	0,112
72 ч после ИК	214 (176,3; 336,2)	237,5 (203,9; 308,8)	0,348
ТнТ пик., нг/л	479,2 (359,4; 625,4)	502,1 (417,2; 629,6)	0,547

Примечание – ТнТ – тропонин Т; ТнТ пик. – максимальное значение концентрации ТнТ; ТнТАUC – площадь под кривой концентрации ТнТ.

Рисунок 3.2 демонстрирует площадь под кривой динамики плазменной концентрации ТнТ (AUCTnT) в интра- и послеоперационном периодах протезирования АК, выполненного в условиях анестезии пропофолом. Мы не

обнаружили значимых различий между группами КонтрольПроп и ИПостКПроп: 22354 (15896,1; 25082) нг/л/72 ч против 24560,6 (18982,8; 29728,5) нг/л/72 ч,  $p = 0,426$ .

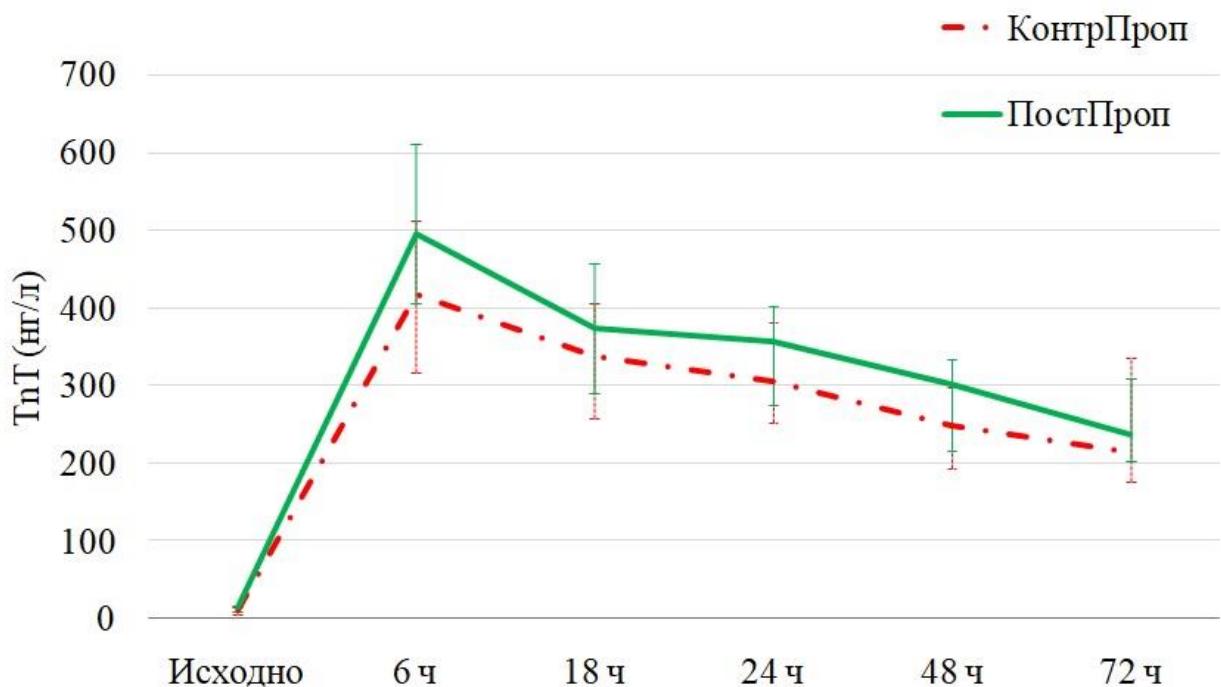


Рисунок 3.2 – Площадь под кривой динамики плазменной концентрации ТпТ (AUC ТпТ) в интра- и послеоперационном периодах протезирования АК, выполненного в условиях анестезии пропофолом, данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

### **Изучение влияния ишемического посткондиционирования на восстановление сердечной деятельности после снятия зажима с аорты**

При выполнении протокола ИПостК на фоне анестезии севофлураном зарегистрировано значимое улучшение восстановления сердечной деятельности после завершения основного этапа оперативного вмешательства и декомпрессии аорты. Так, в контрольной группе ФЖ на данном этапе развилась в 55% случаев (11 пациентов). В группе ИПостК подобные нарушения ритма были зафиксированы только у двух пациентов (10%). Проведение электрической

дефибрилляции (ЭД) потребовалось в 10 (50%) и 2 (10%) случаях соответственно. Полученные данные представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Показатели восстановления сердечного ритма у пациентов на этапе снятия зажима с аорты на фоне анестезии севофлураном в группах ишемического посткондиционирования и контрольной,  $n = 40$

Показатель	КонтрольСев (n = 20)	ИПостКСев (n = 20)	p
Случаи ФЖ при восстановлении сердечного ритма, n (%)	11 (55%)	2 (10%)	0,003
Проведение ЭД при восстановлении сердечного ритма, n (%)	10 (50%)	2 (10%)	0,007
Использование ВЭКС при восстановлении сердечного ритма, n (%)	4 (20%)	4 (20%)	1
Примечание – ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭД – электрическая дефибрилляция; ВЭКС – временная электрокардиостимуляция			

При выполнении протокола ИПостК на фоне анестезии пропофолом также обнаружено наиболее эффективное восстановление сердечного ритма после проведения реперфузии на этапе снятия зажима с аорты. ФЖ в этом периоде оперативного вмешательства зафиксирована у 12 (63,2%) пациентов в группе КонтрольПроп и только у 3 (15,8%) пациентов после проведения процедуры ИПостК. Электрическая дефибрилляция была проведена в 9 (47,4%) и 2 (10,5%) случаях соответственно. Данные представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Показатели восстановления сердечного ритма у пациентов на этапе снятия зажима с аорты на фоне анестезии пропофолом в группах ишемического посткондиционирования и контрольной, n = 38

Показатель	Контроль (n = 19)	ИПостКПроп п	p
Случаи ФЖ при восстановлении сердечного ритма, n	12 (63%)	3 (16%)	0,004
Проведение ЭД при восстановлении сердечного ритма, n	9 (47%)	1 (5%)	0,004
Использование ВЭКС при восстановлении сердечного ритма, n	4 (44%)	3 (16%)	0,5
Примечание – ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭД – электрическая дефибрилляция; ВЭКС – временная электрокардиостимуляция			

Принимая во внимание данные, представленные в Таблице 3.5 и Таблице 3.6, можно отметить, что у 39 пациентов, объединенных в общую контрольную группу (с анестезией севофлураном и пропофолом) развилось 23 случая ФЖ (59%) на этапе восстановления сердечной деятельности. При этом у 39 пациентов общей группы ишемического посткондиционирования (с анестезией севофлураном и пропофолом) ФЖ развились только в 5 случаях (12,8%),  $p < 0,001$ . На этом этапе операции применение электрической дефибрилляции потребовалось 19 пациентам контрольной группы (48,7%) и 3 пациентам группы ишемического посткондиционирования (7,7%),  $p < 0,001$ . Таким образом, предложенная методика адьювантной кардиопротекции снижала риск развития ФЖ на этапе восстановления спонтанного ритма в 4 раза, а необходимость в использовании электрической дефибрилляции – в 6 раз.

Обнаруженные нами антиаритмические свойства ишемического посткондиционирования на этапе восстановления самостоятельной сердечной деятельности, по нашему мнению, относятся к ранним кардиопротективным эффектам ИПостК. В противоположность указанным выше отсроченным проявлениям кардиопротекции феномена ишемического посткондиционирования,

которые выражаются в значимом снижении концентрации маркера повреждения миокарда ТнТ, выявленные ранние эффекты не зависели от выбранного анестезиологического пособия. Как при проведении анестезии на основе севофлурана, так и при использовании в качестве анестетика пропофола мы наблюдали наиболее благоприятное клиническое течение завершения основного этапа оперативного вмешательства во время реперфузии и декомпрессии аорты.

### **Исследование влияния методики ишемического посткондиционирования на гемодинамические характеристики**

В рамках исследования была проведена оценка влияния методики ИПостК на гемодинамические характеристики в периоперационном периоде ПАК при проведении ингаляционной анестезии севофлураном. Мы не обнаружили межгрупповых различий в показателях центральной гемодинамики (при сравнении ИПостКСев и контрольной группы), данные представлены в Таблицах 3.7, 3.8. В обеих группах наблюдались характерные для хирургической коррекции патологии аортального клапана улучшение сократительной способности миокарда, увеличение показателей среднего АД и СИ, снижение индекса ОПСС по сравнению с исходными данными.

Таблица 3.7 – Гемодинамические параметры большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном), n = 40

Показатель		Исходно	2 ч после ИК	8 ч после ИК	18 ч после ИК
ИУО, мл/м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрольСев	36,2 (31,8; 39,7)	38,4 (28; 42,1)	37,8 (33,1; 40,3)	35,5 (31,9; 39)
	ИПостКСев	37,9 (28,1; 37,4)	33,6 (30; 41,5)	35,6 (31,9; 43,5)	35,6 (31,3; 37,6)
ИОПСС, дин/сек*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрольСев	2501 (2207; 2824)	2387 (1818; 2920)	1989 (1697; 2436)*	2055 (1754; 2483)
	ИПостКСев	2538 (2349; 3092)	1854 (1735; 2178)**	1920 (1688; 2628)*	2503 (1703; 2728)
АДср, мм рт. ст., M ± SD	КонтрольСев	74 ± 11	81 ± 11*	77 ± 11	86 ± 11**
	ИПостКСев	72 ± 11	79 ± 12	78 ± 10	83 ± 9
ScvO <sub>2</sub> , %, медиана (Q1; Q3)	КонтрольСев	75,9 (69; 79,5)	72 (68,35; 77,25)	69 (64,6; 73)	69,5 (66,5; 72,5)
	ИПостКСев	77 (73,25; 81)	71,5 (66,75; 77,5)	71,5 (67,75; 75;25)	67,5 (65,25; 71,75)
Лактат, ммоль/л, медиана (Q1; Q3)	КонтрольСев	0,95 (0,8; 1,2)	1,8 (1,55; 2,4)	2,05 (1,77; 2,95)	1,5 (1,37; 2,12)
	ИПостКСев	0,8 (0,77; 1)	1,75 (1,62; 2,4)	2 (1,5; 2,45)	1,65 (1,42; 2,32)
<p>Примечание – * – p &lt; 0,05; ** – p &lt; 0,01 при сравнении с исходными показателями; статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено; СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; АДср – среднее артериальное давление; ScvO<sub>2</sub> – насыщение кислородом гемоглобина крови центральной вены; ИК – искусственное кровообращение.</p>					

Таблица 3.8 – Гемодинамические параметры малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном), медиана (Q1; Q3), n = 40

Показатель		Исходно	2 ч после ИК	8 ч после ИК	18 ч после ИК
ЦВД, мм рт. ст.	КонтрольСев	3,5 (2; 5)	7,5 (5; 10,5)**	7,5 (5; 10,5)*	10 (6; 12) **
	ИПостКСев	2 (2; 4)	9 (6; 10,5)**	8,5 (5; 11)**	9 (7; 11)**
ДЛАср, мм рт. ст.	КонтрольСев	15,5 (13; 20)	19,6 (16; 24)*	20 (16; 22)*	22 (16; 24)**
	ИПостКСев	13 (12; 17)	19 (17; 22)**	19 (16; 22,5) **	19,5 (17; 21)**
ИЛСС, дин/сек*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup>	КонтрольСев	277 (240; 396)	268 (207; 303)	231 (199; 325)	208 (145; 293)
	ИПостКСев	251 (200; 352)	217 (187; 277)	204 (152; 308)	227 (190; 283)
ДЗЛА, мм рт. ст.	КонтрольСев	8 (4; 10)	12 (9; 14)*	11 (8; 13)*	11,5 (8; 14)*
	ИПостКСев	7,5 (5; 11)	12 (10; 14)*	12 (9; 14)*	12,5 (8; 13)*
Примечание – * – p < 0,05 при сравнении с исходными показателями; ** – p < 0,01 при сравнении с исходными показателями; статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено ни на одном из этапов исследования; ЦВД – центральное венозное давление; ДЛАср – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; ИК – искусственное кровообращение.					

Изменения основных показателей гемодинамики в интра- и послеоперационном периоде протезирования АК при использовании анестезии на основе севофлурана представлена на Рисунках 3.3 – 3.6. Эти графики убедительно демонстрируют отсутствие различий в гемодинамических показателях при сравнении группы ишемического посткондиционирования и группы контроля.

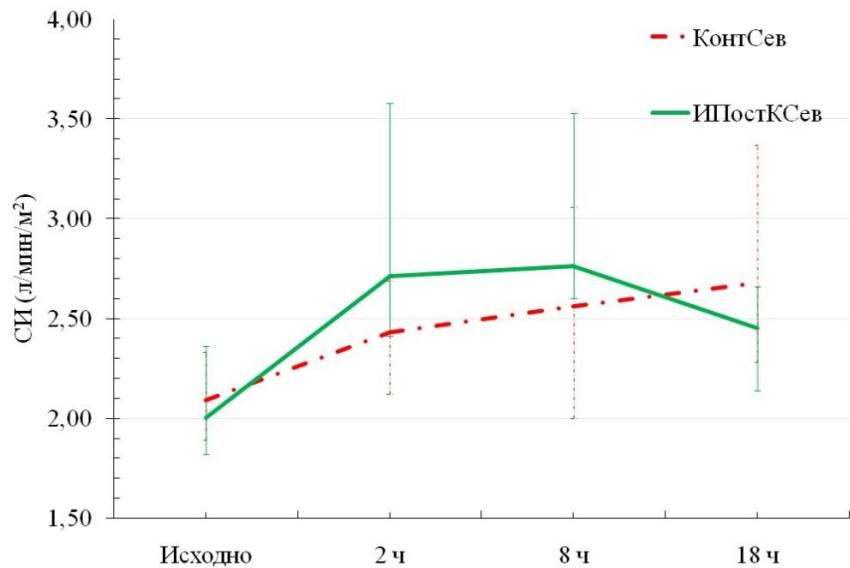


Рисунок 3.3 – Динамика сердечного индекса в исследуемых группах (анестезия севофлураном),  
данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

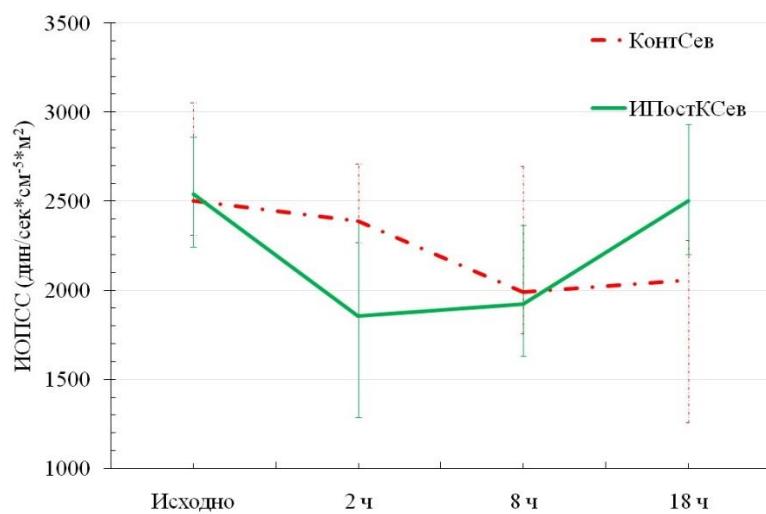


Рисунок 3.4 – Динамика индекса ОПСС в исследуемых группах (анестезия севофлураном),  
данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

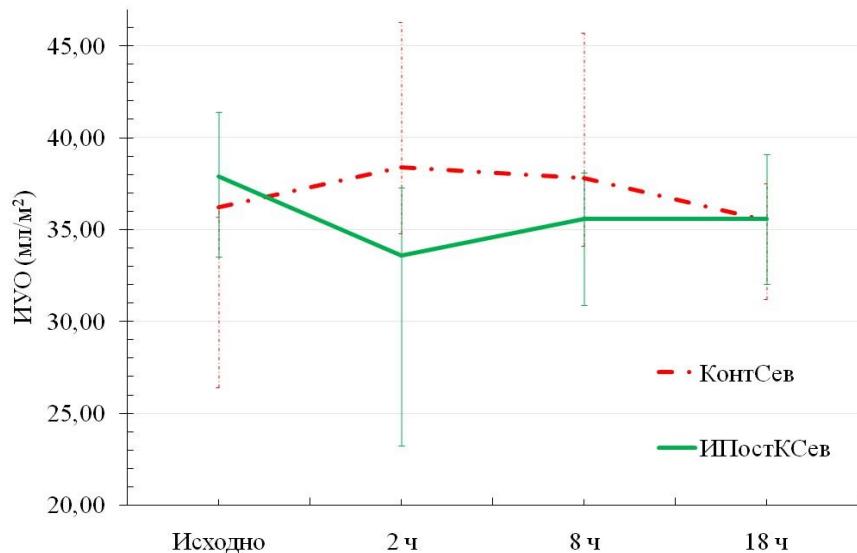


Рисунок 3.5 – Динамика индекса УО в исследуемых группах (анестезия севофлураном), данные представлены в виде медианы (Q1;Q3).

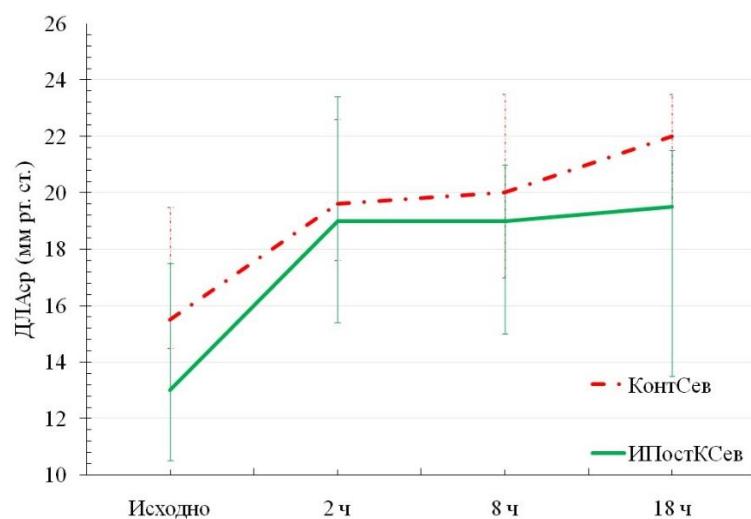


Рисунок 3.6 – Динамика ДЛА в исследуемых группах (анестезия севофлураном), данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

Гемодинамические характеристики большого и малого кругов кровообращения при выполнении процедуры ИПостК с использованием анестезии на основе пропофола были также сопоставимы в исследуемых группах (ИПостКПроп против КонтрольПроп), данные представлены в Таблицах 3.9, 3.10.

Таблица 3.9 – Гемодинамические параметры большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом), n = 38

Показатель		Исходно	2 ч после ИК	8 ч после ИК	18 ч после ИК
ИУО, мл/м <sup>2</sup> , медиана (Q1;Q3)	КонтрольПроп	33,3 (29,1; 39,1)	28,2 (23,3; 36,1)	33,7 (30,7; 42,1)	32 (27,1; 36,4)
	ИПостКПроп	33,9 (29; 40)	32,9 (31,7; 38) <sup>#</sup>	37,1 (32,5; 43,1)	35,5 (32,5; 39)
ИОПСС, дин/сек*см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	КонтрольПроп	2808 (2635; 3212)	2716 (2393; 3319)	2127 (1849; 2241)**	2228 (2048; 2886)
	ИПостКПроп	2868 (2402; 3564)	2380 (1714; 2702)*	1788 (1557; 2251)**	1882 (1687; 2846)**
АДср, мм рт. ст., M ± SD	КонтрольПроп	83 ± 14	80 ± 12	80 ± 10	85 ± 13
	ИПостКПроп	80 ± 14	80 ± 10	76 ± 8	81 ± 9
ScvO <sub>2</sub> , %, медиана (Q1; Q3)	КонтрольПроп	76,9 (73,57; 84,05)	71 (62,9; 77,67)	72 (66,5; 74,45)	69,1 (63,05; 74)
	ИПостКПроп	78 (69; 82)	73 (68; 79)	73,6 (68; 75)	70,05 (65; 76,3)
Лактат, ммоль/л, медиана (Q1; Q3)	КонтрольПроп	0,8 (0,7; 0,92)	1,4 (1,1; 2,05)	1,8 (1,35; 3,2)	1,8 (1,35; 2,3)
	ИПостКПроп	0,8 (0,6; 0,9)	1,9 (1,4; 2,1)	2,4 (1,6; 3,2)	2 (1,6; 2,52)
<p>Примечание – * – p &lt; 0,05; ** – p &lt; 0,01 при сравнении с исходными показателями; <sup>#</sup> – p &lt; 0,05 при сравнении с группой контроля; СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; АДср – среднее артериальное давление; ScvO<sub>2</sub> – насыщение кислородом гемоглобина крови центральной вены; ИК – искусственное кровообращение.</p>					

Таблица 3.10 – Гемодинамические параметры малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3), n = 38

Показатель		Исходно	2 ч после ИК	8 ч после ИК	18 ч после ИК
ЦВД, мм рт. ст.	КонтрольПроп	3,5 (2; 8,5)	7 (4; 9)*	7 (6; 10)*	6,5 (5; 8)
	ИПостКПроп	5 (3; 6)	9 (4; 10)*	8 (7; 12)	10 (8; 13)** ##
ДЛАср, мм рт. ст.	КонтрольПроп	16 (12; 20)	16 (14; 18)	16 (11; 18)	15 (12; 16)
	ИПостКПроп	18 (15; 22)	20 (17; 21) <sup>#</sup>	18 (17; 21)	19 (16; 21) <sup>##</sup>
ИЛСС, дин/сек <sup>*</sup> см <sup>-5</sup> *м <sup>2</sup>	КонтрольПроп	204 (188; 325)	244 (182; 376)	185 (154; 281)	186 (113; 275)
	ИПостКПроп	325 (271; 379)	242 (192; 281)*	211 (169; 267)**	262 (206; 305)*
ДЗЛА, мм рт. ст.	КонтрольПроп	9 (7,5; 12)	9,5 (7; 12)	8,5 (5; 12)	8,5 (5; 10)
	ИПостКПроп	8 (6; 13)	11 (10; 13)	11 (10; 12)	12 (8; 14) <sup>#</sup>

Примечание – \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01 при сравнении с исходными показателями; <sup>#</sup> – p < 0,05 при сравнении с группой контроля; ## – p < 0,01 при сравнении с группой контроля; ЦВД – центральное венозное давление; ДЛАср – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; ИК – искусственное кровообращение.

Данные о показателях функционирования сердечно-сосудистой системы в периоперационном периоде ПАК с использованием неингаляционной анестезии пропофолом продемонстрированы на Рисунках 3.7 – 3.10. На представленных графиках отсутствуют различия в гемодинамических показателях при сравнении основной группы ИПостК и группы контроля.

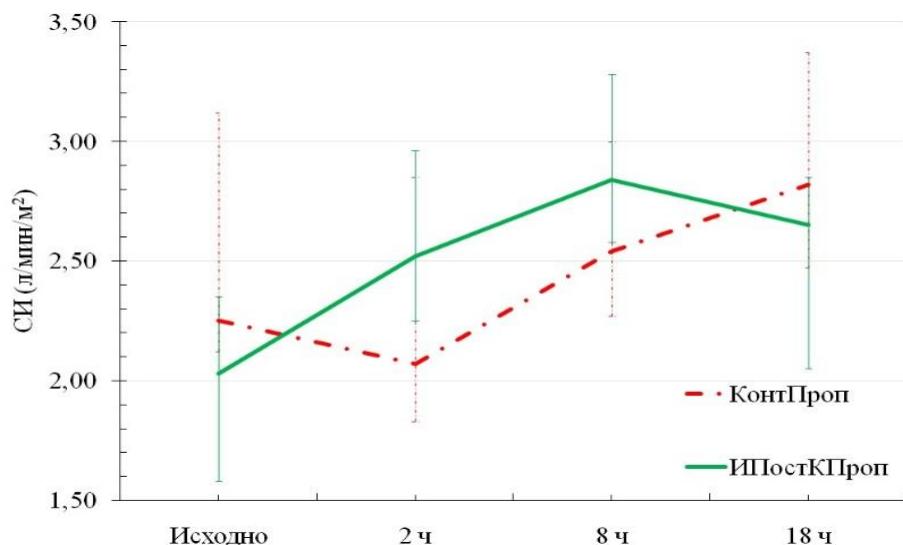


Рисунок 3.7 – Динамика сердечного индекса в исследуемых группах (анестезия пропофолом),  
данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

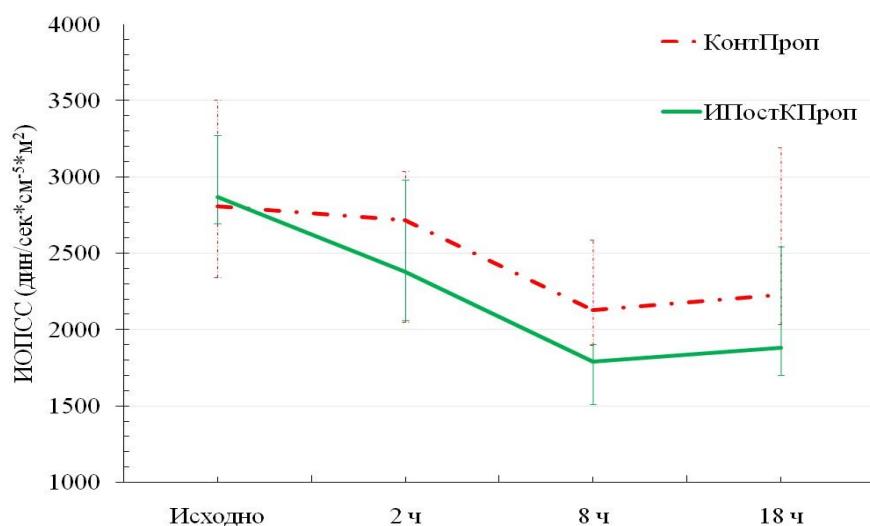


Рисунок 3.8 – Динамика индекса ОПСС в исследуемых группах (анестезия пропофолом),  
данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

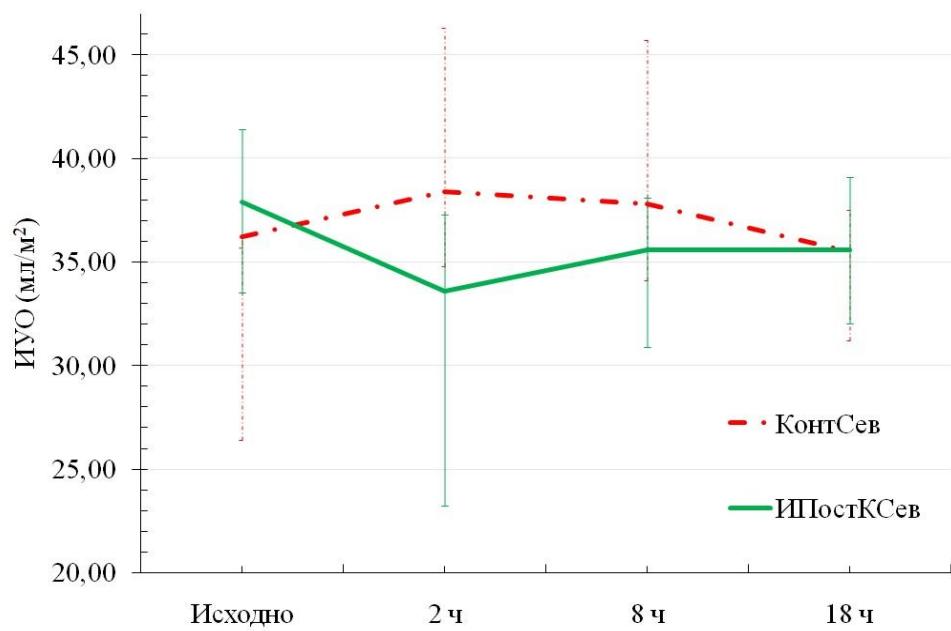


Рисунок 3.9 – Динамика индекса УО в исследуемых группах (анестезия пропофолом), данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

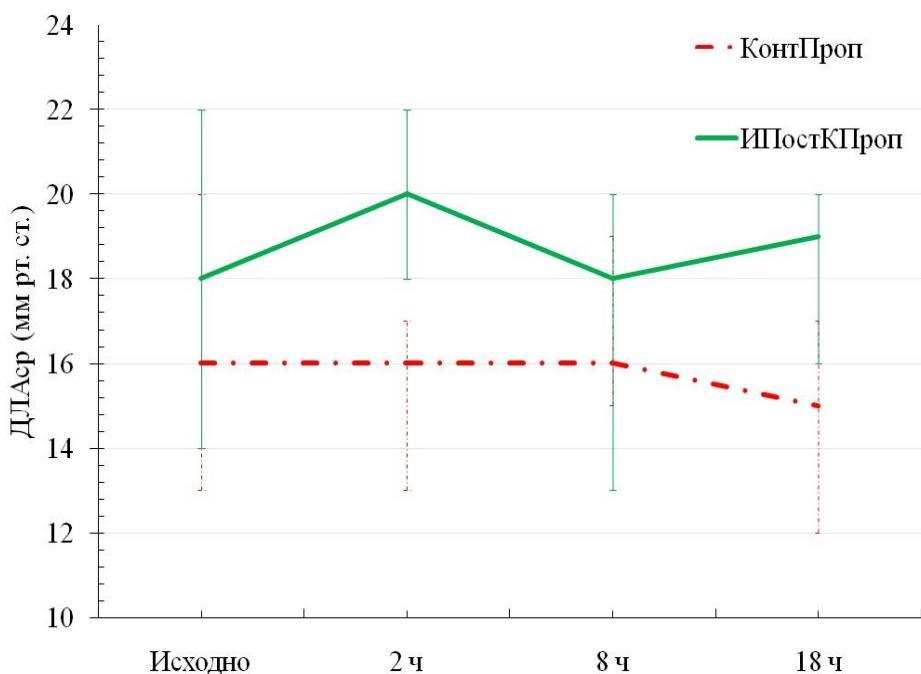


Рисунок 3.10 – Динамика ДЛА в исследуемых группах (анестезия пропофолом), данные представлены в виде медианы (Q1;Q3)

## Исследование влияния ишемического посткондиционирования на клинические характеристики течения интра- и послеоперационного периода

Нами был проведен анализ характеристик клинического течения интра- и послеоперационного периода коррекции патологии аортального клапана. Отмечено, что выполнение протокола ишемического посткондиционирования на фоне анестезии севофлураном сопряжено с более низкими показателями частоты возникновения наджелудочных нарушений ритма (фибрилляции предсердий) и развития инфекционных осложнений (Таблица 3.11). При оценке продолжительности ИВЛ и нахождения пациентов в ОРИТ межгрупповых различий зафиксировано не было.

Таблица 3.11 – Основные характеристики клинического течения интра- и послеоперационного периода в группах ишемического посткондиционирования и контрольной (анестезия севофлураном), медиана (Q1;Q3), n = 40

Показатель	КонтрольСев n = 20	ИПостКСев n = 20
Проведение инотропной поддержки в послеоперационном периоде, n (%)	18 (90%)	16 (80%)
Проведение вазопрессорной поддержки послеоперационном периоде, n (%)	15 (75%)	13 (65%)
Пароксизмы фибрилляции предсердий, n (%)	5 (25%)	2 (10%)
A-V блокада I – III ст в послеоперационном периоде, n (%)	4(20%)	5 (25%)
Применение ВЭКС в послеоперационном периоде, n (%)	1 (5%)	3 (15%)
Инфаркт миокарда, n	0	0

## Продолжение Таблицы 3.11

Показатель	КонтрольСев n = 20	ИПостКСев n = 20
Послеоперационные кровотечения, требующие рестернотомии, n	1 (5%)	0
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде, n	4 (20%)	0
Продолжительность респираторной поддержки, ч	11,5 (8; 13,5)	12 (9; 13,5)
Длительность пребывания в ОРИТ, ч	23,5 (19; 24)	23,5 (21; 35)
Летальность, n	0	0

Примечание – ВЭКС – временная электрокардиостимуляция; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

В Таблице 3.12 продемонстрированы основные характеристики клинического течения периоперационного периода хирургической коррекции аортального клапана с проведением неингаляционной анестезии пропофолом. Как видно, данные о частоте развития наджелудочковых нарушений ритма, продолжительности проведения ИВЛ, находления пациента в ОРИТ, а также развития послеоперационных осложнений достоверно не различались в исследуемых группах.

Таблица 3.12 – Основные характеристики клинического течения интра- и послеоперационного периода в группах ишемического посткондиционирования и контрольной (анестезия пропофолом), медиана (Q1;Q3), n = 38

Показатель	Контроль n = 19	ИПостКПроп n = 19
Проведение инотропной поддержки в послеоперационном периоде, n (%)	12 (63%)	17 (89%)
Проведение вазопрессорной поддержки послеоперационном периоде, n (%)	12 (63%)	12 (63%)
Пароксизмы фибрилляции предсердий, n (%)	4 (21%)	3 (16%)
A-V блокада I – III ст в послеоперационном периоде, n (%)	1 (5%)	3 (16%)
Применение ВЭКС в послеоперационном периоде, n (%)	0	1 (5%)
Инфаркт миокарда, n	0	0
Послеоперационные кровотечения, требующие рестернотомии, n	0	0
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде, n	0	1 (5%)
Продолжительность респираторной поддержки, ч	8 (7; 15,5)	13 (9; 15)
Длительность пребывания в ОРИТ, ч	21,5 (20; 24)	21,5 (19; 23,5)
Летальность, n	0	1(5%)
Примечание – ВЭКС – временная электрокардиостимуляция; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.		

Принимая во внимание наличие раннего периода проявлений посткондиционирования, при котором отсутствует влияние метода анестезии на

благоприятные эффекты этого метода кардиопротекции, мы провели анализ показателей клинического течения периоперационного периода в объединенных выборках контроля и посткондиционирования (Таблица 3.13). В исследуемые группы были включены все наблюдения, без учета использованного метода анестезии.

Таблица 3.13 – Основные характеристики клинического течения периоперационного периода в группах ишемического посткондиционирования и контрольной (включающие как случаи использования севофлурана, так и применения пропофола), медиана (Q1;Q3), n = 78

Показатель	Контроль	ИПостК	P
Проведение инотропной поддержки в послеоперационном периоде, n (%)	30 (77%)	33 (85%)	0,283
Проведение вазопрессорной поддержки послеоперационном периоде, n (%)	27 (69%)	25 (64%)	0,405
Нарушения ритма сердца (ФЖ и пароксизмы ФП), требующие электрофизиологической или медикаментозной коррекции, n (%)	28 (72%)	8 (21%)	< 0,001
A-V блокада I – III ст в послеоперационном периоде, n (%)	5 (13%)	8 (21%)	0,225
Применение ВЭКС в послеоперационном периоде, n (%)	1(3%)	4 (10%)	0,179
Инфаркт миокарда, n (%)	0	0	0,5
Послеоперационные кровотечения, требующие рестернотомии, n(%)	1 (3%)	0	0,5
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде, n (%)	4 (10%)	1 (3%)	0,179
Продолжительность респираторной поддержки, ч	10,5 (7; 14,5)	13 (9; 14,5)	0,386

*Продолжение таблицы 3.13*

Длительность пребывания в ОРИТ, ч	22 (19; 24)	22,5 (19; 25,5)	0,598
Летальность, %	0	1(3%)	0,5
Примечание – ВЭКС – временная электроакардиостимуляция; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ФЖ – фибрилляция желудочков; ФП – фибрилляция предсердий			

Как следует из данных, представленных в Таблице 3.13, анализ, проведенный в выборке, объединившей пациентов с различными использованными методами анестезии, выявил, что использование ишемического посткондиционирования сопровождается снижением в 3,5 раза частоты развития аритмий, требующих неотложной коррекции на этапах восстановления ритма сердца после снятия зажима с аорты и в послеоперационном периоде.

### **3.3. Обсуждение результатов исследования**

На протяжении последнего десятилетия работа нашей научной группы под руководством А.Е. Баутина была посвящена изучению кардиопротективных свойств ишемического кондиционирования и проблеме защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах. Ранее нами была показана эффективность дистантного ишемического прекондиционирования при протезировании аортального клапана (Даценко С.В. и соавт., 2014) и при аорто-коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения (Радовский А.М. и соавт., 2022), предложена модифицированная методика реализации данного феномена (Радовский А.М. и соавт., 2019).

Результаты настоящего диссертационного исследования демонстрируют кардиопротективные свойства ишемического посткондиционирования (Карпова Л.И. и соавт., 2022). Эффективность представленного протокола подтверждается снижением активности кардиоспецифического фермента тропонина Т и ее антиаритмическим действием, что проявляется в снижении частоты фибрилляции

желудочков на этапе реперфузии и декомпрессии аорты и потребности в проведении электроимпульсной терапии. В послеоперационном периоде обнаружена тенденция к уменьшению числа эпизодов фибрилляции предсердий и инфекционных осложнений.

С нашей точки зрения, положительные результаты работы обусловлены особенностями дизайна исследования, в котором мы постарались учесть факторы, угнетающие кардиозащитные свойства ишемического кондиционирования или маскирующие его эффекты. Так, мы исключили из исследования пожилой возраст пациентов (старше 75 лет), наличие сопутствующего СД и ИБС, требующей проведения реваскуляризации миокарда.

Еще одной важной особенностью был выбор планируемого оперативного вмешательства. Изолированное протезирование аортального клапана имеет относительно равную продолжительность искусственного кровообращения и аноксии среди исследуемых групп и не сопровождается рассечением миокарда, что влечет дополнительное высвобождение тропонина и может влиять на интерпретацию полученных результатов.

Также в своей работе мы использовали безопасный и простой протокол ИПостК при кардиохирургических вмешательствах, который заключался в коротких повторных эпизодах реперфузии перед снятием зажима с аорты. Подавляющее большинство исследований данной методики при открытых операциях на сердце выполнялось путем повторных эпизодов пережатия аорты в основном у педиатрической когорты пациентов, что ассоциировано с повышенным риском эмболических осложнений у взрослых пациентов с атеросклерозом (Luo W. et al., 2007, 2008a; Li B. et al., 2009; Ji Q. et al., 2011). В двух исследованиях предлагалось проводить повторные эпизоды пережатия аутовенозных трансплантатов, что ограничивает использование данной методики выполнением аорто-коронарного шунтирования (Safaei N. et al., 2016; Durdu S. et al., 2012).

Еще одной задачей нашего исследования было изучить влияние метода анестезии на эффективность кардиопротективных свойств ИПостК. Есть работы,

демонстрирующие отрицательное воздействие пропофола на кардиопротекцию ишемического прекондиционирования (Kottenberg E. et al., 2012; Баутин А. Е. и соавт., 2014; Behmenburg F. et al., 2018; Lucchinetti E. et al., 2018). Насколько нам известно, данный вопрос влияния анестетика на эффективность ишемического посткондиционирования не изучался. Мы предположили, что пропофол так же может ингибиривать кардиозащитные свойства ИПостК, как и прекондиционирования.

Мы обнаружили, что кардиопротекция, подтвержденная снижением активности тропонина Т, проявляется только при использовании ингаляционного анестетика севофлурана, в случае проведения анестезии пропофолом разницы в уровне плазменного тропонина Т между группой ИПостК и контрольной не наблюдалось. Возможно, негативное воздействие пропофола на кардиопротекцию изучаемой методики послужило причиной отрицательных результатов крупного многоцентрового исследования (Kaljusto M.L. et al., 2022). Часть пациентов получали внутривенную анестезию на основе пропофола. Однако в исследовании было продемонстрировано снижение частоты нарушения ритма.

Мы также показали, что применение методики ИПостК обладает значимыми антиаритмическими свойствами, которые мы считаем ранними кардиопротективными эффектами посткондиционирования. В группе ИПостК на этапе реперфузии и восстановления сердечного ритма фибрилляция желудочков и потребность в проведении электроимпульсной терапии фиксировались значительно реже по сравнению с контрольной группой. Такой эффект мы наблюдали как в случае анестезии на основе севофлурана, так и при использовании пропофола.

Мы полагаем, что более благоприятное восстановление самостоятельного сердечного ритма может быть связано с постепенным восстановлением кровотока. Известно, что внезапная реоксигенация и вымывание метаболитов при реперфузии может приводить к биохимической гетерогенности ткани и электрической нестабильности, что способствует возникновению нарушений ритма сердца (Долженко М.Н. и др., 2008; Adameova A. et al., 2020). Значительная

гетерогенность мембранных потенциалов, скорости деполяризации и рефрактерных периодов внутри ишемизированного миокарда может усиливаться при реперфузии за счет быстрого восстановления одних параметров без одновременного восстановления других, что приводит к аритмиям (Echahidi N. et al., 2008; Spannbauer A. et al, 2019).

Есть вероятность, что постепенная реперфузия при выполнении протокола ИПостК является причиной снижения частоты возникновения различных нарушений ритма. Медленная реоксигенация, возможно, является одним из антиаритмических механизмов ИПостК, без участия кардиозащитных путей, на которые применение пропофола может оказывать негативное воздействие. Поэтому ранний антиаритмический эффект не зависел от использованного метода анестезии.

Таким образом, выполненное исследование демонстрирует кардиопротективные свойства ИПостК в выборке пациентов, не имеющих факторов, влияющих на выраженность адьювантной защиты миокарда (сахарного диабета, ИБС, старческого возраста). Мы обнаружили ранние и отсроченные кардиопротективные эффекты посткондиционирования. Снижение частоты эпизодов развития ФЖ и необходимости проведения электроимпульсной терапии в интраоперационном периоде можно отнести к ранним кардиозащитным эффектам, которые не зависят от выбора анестезиологического пособия и развиваются как на фоне использования севофлурана, так и пропофола. Отсроченная кардиопротекция проявлялась в снижении активности маркеров повреждения миокарда, тропонина Т, и тенденции к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий и инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Указанные эффекты наблюдались только при проведении анестезии на основе севофлурана и не развивались на фоне анестезии пропофолом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются важнейшей проблемой современного здравоохранения. Смертность от ССЗ сохраняет лидирующие позиции в экономически развитых странах. С каждым годом увеличивается количество выполненных кардиохирургических вмешательств. Появляется возможность проведения операций различной сложности, меняется контингент оперируемых пациентов, старческий возраст, тяжелые сопутствующие заболевания. Несмотря на технический прогресс и развитие кардиохирургии, важнейшее место при операциях на сердце занимает защита миокарда. Неудовлетворительные результаты выполняемых вмешательств, развитие острой сердечной недостаточности в периоперационном периоде, в некоторых случаях приводящая к летальному исходу, тесно связаны с недостаточной кардиопротекцией.

В связи с этим ведется поиск дополнительных методик защиты миокарда при кардиохирургических операциях. Одним из перспективных направлений является ишемическое посткондиционирование, которое продемонстрировало свою эффективность во многих экспериментальных исследованиях. Однако данный метод в клинической практике до сих пор не получил распространения. Хотя преимущества ИПостК очевидны, в отличие от прекондиционирования существует возможность выполнения протокола при незапланированном увеличении времени ИК и пережатия аорты, увеличении объема и тяжести оперативного вмешательства и других осложнениях, на сегодня остается большое число нерешенных вопросов его реализации.

Данный факт явился основанием для изучения кардиопротективных свойств ИПостК и возможности его применения при протезировании аортального клапана для повышения эффективности защиты миокарда. С этой целью было выполнено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Для включения в исследование мы рассматривали пациентов, которым планировалось изолированное выполнение протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, в возрасте от 18 до 75 лет. Обязательным условием для участия в исследовании было наличие подписанного информированного согласия пациента. При планировании исследования были определены следующие критерии невключения: сопутствующий сахарный диабет; сниженная функция левого желудочка ( $\text{ФВ} < 40\%$ ); фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная формы); активный инфекционный эндокардит; ишемическая болезнь сердца, требующая выполнения аортокоронарного шунтирования.

Принять участие в исследовании было предложено 94 пациентам, из них 14 отказались, не подписав информированное согласие. Рандомизация была проведена для 80 пациентов, 2 из которых в дальнейшем были исключены. В одном случае потребовалось вмешательство на митральном клапане, во втором случае был поврежден коронарный синус (невозможность выполнения протокола ИПостК).

Дизайн исследования предполагал рандомизацию пациентов на 4 группы: ИПостКСев – выполнение методики ишемического ПостК с использованием ингаляционной анестезии севофлураном (20 пациентов) и ИПостКПроп – выполнение методики ишемического ПостК с использованием неингаляционной анестезии пропофолом (19 пациентов); две контрольные группы – КонтрольСев (20 пациентов) и КонтрольПроп (19 пациентов), осуществлялась стандартная реперфузия, анестезии на основе севофлурана или пропофола.

Протокол посткондиционирования заключался в проведении прерывистой реперфузии после выполнения основного этапа оперативного вмешательства: 3 цикла по 2 минуты эпизодов реперфузии и 2 минуты ишемии, общая продолжительность ИПостК составляла 12 минут. В группе контроля проводили непрерывную реперфузию перед снятием зажима с аорты в течение 6 минут.

Аnestезиологическое пособие и искусственное кровообращение соответствовали внутреннему протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ им В.А.

Алмазова» Минздрава России. Во время операции проводился мониторинг основных витальных функций: инвазивное измерение АД, пульсоксиметрия, капнография, контроль ЧСС, ЭКГ, измерение ЦВД, ДЛА, показателей центральной гемодинамики, термометрия в трех точках, оценка диуреза, проведение ЧПЭхоКГ.

Аnestезиологическое пособие соответствовало результатам рандомизации: общая комбинированная анестезия с использованием севофлурана или неингаляционная анестезия с использованием пропофола. Минимальная альвеолярная концентрация при проведении ИВЛ поддерживалась на уровне 1,0. Во время ИК севофлуран подавался в оксигенатор через испаритель в концентрации 2,0 – 2,2 об.%. Инфузия пропофола проводилась в дозировке 6 мг/кг/час. Анальгезия поддерживалась постоянной инфузией фентанила в дозировке 4 – 6 мкг/кг/час. Миорелаксация достигалась путем введения пипекуриона бромида, дозировка составляла 20 мкг/кг/час.

В период проведения экстракорпорального кровообращения перфузионное давление поддерживалось на уровне 60 – 80 мм рт. ст., объемная скорость перфузии соответствовала индексу 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. ЭКК осуществлялось в условиях нормотермии. Для защиты миокарда проводилась кровяная изотермическая кардиоплегия с ретроградным способом введения.

Для поддержания стабильной гемодинамики оценивались показатели АД, ЦВД, ДЛА, СИ, ОПСС и ДЗЛА. Гипотонию при сниженной преднагрузке (АДср менее 65 мм рт. ст, ЦВД < 10 мм рт. ст., ДЗЛА < 10 мм рт. ст.) корректировали проведением инфузионной терапии. В случае системной вазоплегии, гипотензии, снижении ОПСС и нормальной сократительной способности миокарда (СИ ≥ 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>) назначалась вазопрессорная поддержка норэpineфрином в дозировке 0,05 – 0,2 мкг/кг/мин. Инотропную терапию проводили при снижении АД, сердечного индекса, наличии венозной десатурации (ScvO2 < 60%) при условии нормальных показателей преднагрузки на сердце, осуществляли инфузию дофамина в дозировке 3 – 7 мкг/кг/мин. Добутамин в дозировке 3 – 15 мкг/кг/мин использовался в случае имеющейся у пациента легочной гипертензии (ДЛАср

более 25 мм рт. ст.). При неэффективности данных препаратов и сохраняющейся гипотензии проводили инфузию эpineфрина в дозировке 0,03 – 0,1 мкг/кг/мин.

Кардиопротективные свойства ИПостК оценивали путем определения динамики маркера повреждения миокарда тропонина Т, диагностики его максимальных показателей и площади под кривой концентрации ТнТ. Активность ТнТ в плазме крови фиксировали в следующих точках: перед индукцией анестезии, через 6, 18, 24, 48 и 72 часа после отключения аппарата ИК. Также оценивали показатели центральной гемодинамики, данные измерения проводили перед началом оперативного вмешательства (исходные данные), через 2, 8, 18 часов после отключения аппарата ИК. Кроме того, проводился анализ показателей течения периоперационного периода. Оценивались особенности восстановления самостоятельного сердечного ритма на этапе снятия зажима с аорты перед отключением от аппарата ИК. Фиксировались необходимость инотропной терапии, длительность проведения ИВЛ и нахождения пациента в реанимации, а также все случаи послеоперационных аритмий и иные осложнения.

Анализ данных предоперационного обследования пациентов и показателей течения интраоперационного периода не выявил статистически значимых межгрупповых различий (Таблицы 3.1 и 3.2).

При оценке влияния ИПостК на динамику маркеров повреждения миокарда выявлены статистически значимо меньшие показатели концентрации тропонина Т в группе ИПостК при использовании анестезии севофлураном по сравнению с группой контроля через 6, 18 и 48 часов: ИПостКСев 358,2 (304; 470) нг/мл, в группе КонтрольСев 550,1 (360,7; 782) нг/мл через 6 ч ( $p = 0,021$ ) после оперативного вмешательства; ИПостКСев 292,1 (232,7; 388) нг/мл, КонтрольСев 347,9 (291,6; 661,4) нг/мл в точке 18 часов ( $p = 0,033$ ); ИПостКСев 252,1 (206,5; 283,7) нг/мл и КонтрольСев 289,8 (241; 431,6) нг/мл в точке 48 часов ( $p = 0,048$ ). Более низкие пиковые значения концентрации тропонина Т определялись в группе ИПостКСев: 358,2 (308,8; 470) нг/мл против 646,1 (360,7; 782) нг/мл в группе КонтрольСев ( $p = 0,005$ ). AUСТнТ была значимо ниже в группе ИПостКСев: 18240,4 (16355; 22904,9) против 24196,1 (19276,6; 35084,9) нг/мл/72ч

в группе КонтрольСев ( $p = 0,017$ ). При проведении анестезии на основе пропофола различий в концентрации тропонина Т между группами ИПостК и контрольной не обнаружено. Выявлено значимое снижение числа эпизодов развития ФЖ и проведения ЭИТ на этапе завершения основного этапа операции и восстановления самостоятельного ритма как при использовании анестезии на основе севофлурана, так и пропофола: частота фибрилляции желудочков ИПостКСев 2 случая (10%) против 11 (55%) в группе КонтрольСев ( $p < 0,01$ ), электроимпульсная терапия ИПостКСев 2 случая (10%) против 10 (50%) в группе КонтрольСев ( $p < 0,01$ ); фибрилляция желудочков ИПостКПроп 3 эпизода (15,8%) против 12 (63,2%) в группе КонтрольПроп ( $p < 0,01$ ), электроимпульсная терапия ИПостКПроп 1 эпизод (5,2%) против 9 (47,4%) ( $p < 0,01$ ). Не было обнаружено других статистически значимых различий в показателях клинического течения периоперационного периода протезирования АК, а также в параметрах центральной гемодинамики между группами сравнения.

Таким образом, результаты исследования, выполненного в выборке пациентов, не имеющих факторов, влияющих на выраженность адьювантной кардиопротекции, демонстрируют кардиопротективные свойства предложенной методики ишемического посткондиционирования. Для повышения эффективности данного протокола ИПостК анестезиологическое пособие должно осуществляться на основе севофлурана.

## ВЫВОДЫ

1. Применение ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения на фоне анестезии севофлураном оказывает кардиопротективное влияние. При сравнении с контрольной группой обнаружены значимо меньшие показатели концентрации тропонина Т через 6, 18 и 48 часов после окончания основного этапа операции, а также значимо меньшая площадь под кривой концентрации тропонина Т.

2. Применение методики ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана в условиях анестезии на основе пропофола не влияет на концентрацию тропонина Т в раннем послеоперационном периоде, в отличие от случаев использования ингаляционной анестезии севофлураном,

3. Методика ишемического посткондиционирования не влияет на показатели центральной гемодинамики в периоде операции при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.

4. Применение ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана оказывает положительное влияние на клиническое течение периоперационного периода. В случае использования данной методики в четыре раза снижается риск развития фибрилляции желудочков во время восстановления сердечной деятельности после снятия зажима с аорты. В целом, частота развития периоперационных нарушений ритма сердца, требующих экстренных и неотложных электрофизиологических или медикаментозных методов коррекции, при использовании ишемического посткондиционирования была в 3,5 раза ниже, чем в контрольной группе.

5. В группе пациентов, не имеющих факторов, влияющих на выраженность адьювантной кардиопротекции, использование ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана на фоне анестезии севофлураном приводит к ограничению повреждения миокарда и улучшению клинических результатов операции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения дополнительной защиты миокарда при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения следует проводить ишемическое посткондиционирование.
2. При протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения для наиболее полной реализации кардиопротективных свойств ишемическое посткондиционирование следует выполнять на фоне анестезии севофлураном.
3. Рекомендуется следующий протокол применения ишемического посткондиционирования. Процедура проводится после выполнения основного этапа протезирования аортального клапана. Осуществляется реперфузия оксигенированной кровью из аппарата искусственного кровообращения через кардиоплегическую магистраль ретроградно до снятия зажима с аорты. Используется следующий алгоритм посткондиционирования: 2 минуты реперфузии, затем реперфузия останавливается (период «ишемии», также длительностью 2 минуты). Данный цикл проводится 3 раза (4 мин x 3), после чего снимается зажим с аорты.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Эффективность ишемического посткондиционирования, доказанная в нашем исследовании, дает возможность для дальнейшего изучения указанного адаптационного феномена. Наша работа позволяет предположить, что предложенный способ реализации посткондиционирования при протезировании аортального клапана может быть применен и при более сложных, сочетанных оперативных вмешательствах с наиболее длительным периодом аноксии. Особый интерес представляет использование ишемического посткондиционирования при трансплантации сердца, когда альтернативные стратегии адьювантных способов защиты миокарда могут быть недоступны. Кроме того, дальнейшее изучение молекулярных механизмов посткондиционирования открывает возможности для поиска новых фармакологических агентов, усиливающих его эффективность.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление  
АДср – среднее артериальное давление  
АКШ – аорто-коронарное шунтирование  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АТФ – аденоинтрифосфат  
АФК – активные формы кислорода  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВЭКС – временная электрокардиостимуляция  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГСК-3 $\beta$  – гликоген-синтазу-киназу-3 $\beta$   
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии  
ДЛА – давление в легочной артерии  
ДЛАср – среднее артериальное давление  
ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИК – искусственное кровообращение  
ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления  
ИПостК – ишемическое посткондиционирование  
ИПреK – ишемическое прекондиционирование  
ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение  
ИУО – индекс ударного объема  
КОС – кислотно-основное состояние  
КПР – кардиоплегический раствор  
КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ  
КХ – кардиохирургия

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

МЖП – межжелудочковая перегородка

МикроРНК – микросомальная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПА – пережатие аорты

ПАК – протезирование аортального клапана

ПДКВ – положительное давление конца выдоха

ПКС – протеинкиназа С

ППТ – площадь поверхности тела

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СВО – системный воспалительный ответ

СД – сахарный диабет

СИ – сердечный индекс

СОД – супероксиддисмутазы

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности

ФП – фибрилляция предсердий

ЦВД – центральное венозное давление

ЧКВ – чрескожные вмешательства

ЭД – электрическая дефибрилляция

ЭИТ – электроимпульсная терапия

ЭКГ – электрокардиография

ЭКК – экстракорпоральное кровообращение

АСТ – время активированного свертывания

Akt – серин-треониновая киназа, протеинкиназа В

АУСТнТ – площадь под кривой динамики концентрации тропонина Т

Ca<sup>2+</sup> – кальций

CO<sub>2</sub> – углекислый газ

CPAP – continuous positive airway pressure

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ERK1/2 (p42/p44) – extracellular signalregulated kinase (внеклеточная регулируемая киназа)

GC-cGMP-PKG – Guanylil Cyclase - Cyclic Guanosine Monophosphate - Protein kinase G (гуанилцилаза - циклический гуанозинмонофосфат - протеинкиназа G)

H<sup>+</sup> – водород

Hbf – свободный гемоглобин

IL-6 – интерлейкин-6

IL-8 – интерлейкин-8

JAK – janus kinase (янус-киназа)

K<sup>+</sup> – калий

KCl – калия хлорид

K-АТФ каналы – АТФ-зависимые калиевые каналы

MAPK – mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа)

Na<sup>+</sup> – натрий

NO – оксид азота

NYHA – New-York Heart Association

O<sub>2</sub> – кислород

PaO<sub>2</sub> – напряжение кислорода в артериальной крови

PaCO<sub>2</sub> – напряжение углекислого газа в артериальной крови

PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа

RISK – Reperfusion-Induced Salvage Kinase

SAFE – Survivor Activating Factor Enhancement

SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation

STAT-3 – signal transducer and activator of transcription 3 (сигнальный белок и активатор транскрипции 3)

$S_{cv}O_2$  – насыщение кислородом гемоглобина крови центральной вены

$SaO_2$  – насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей

TnT – тропонин Т

TnT пик. – максимальное значение тропонина Т

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Горбачев В.И. Механизмы повреждения миокарда при операциях на открытом сердце и механизмы защиты / Горбачев В.И., Надирадзе З.З., Михайлов А.В. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 5 (51). – С. 56–62.
2. Долженко М.Н. Реперфузионные аритмии: новый взгляд на старую проблему / Долженко М.Н., Довганич Н.В. // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 3. – С. 72–78.
3. Зверев Я.Ф. Ингибиование  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обмена как новый подход к защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения / Зверев Я.Ф., Брюханов М.В. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2 (3). – С. 16–34.
4. Исследование дистантного ишемического прекондиционирования на протяжении периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана / Баутин А.Е., Галагудза М.М., Даценко С.В. [и др.]. // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 11–17.
5. Кардиопротективный эффект дистантного ишемического прекондиционирования у пациентов, перенесших протезирование аортально $\ddot{\text{o}}$  клапана / Даценко С.В., Баутин А.Е., Ташханов Д.М. [и др.]. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – № 13 (1). – С. 35–42.
6. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация / А.Е. Баутин, Л.И. Карпова, А.О. Маричев [и др.] // Трансляционная медицина – 2016. – Т. 3, №1. – С. 50–62.
7. Кардиопротективные эффекты ишемического посткондиционирования при протезировании аортального клапана / Л.И. Карпова, А.М. Радовский, А.О. Маричев [и др.] // Клиническая физиология кровообращения – 2022. – Т. 19, №4. – С. 349–360.

8. К вопросу об ишемической реперфузии миокарда / Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д. [и др.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13 (6). – С. 57–71.
9. Лишманов Ю.Б. Ишемическое посткондиционирование сердца. Рецепторные механизмы и возможности клинического применения / Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 68–74.
10. Лупанов В.П. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда / Лупанов В.П., Максименко А.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10 (1). – С. 96–103.
11. Маслов Л.Н. Ишемическое посткондиционирование сердца. Анализ экспериментальных и клинических данных / Маслов Л.Н., Халиулин И.Г. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. - №3 – С. 37–46.
12. Маслов Л.Н. Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть II / Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27 (4). – С. 7–12.
13. Маслов Л.Н. Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть III / Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28 (1). – С. 7–10.
14. О влиянии объема ткани, подвергаемого эпизодам ишемии-реперфузии, на кардиопротективную эффективность дистантного ишемического прекондиционирования / А.М. Радовский, А.Е. Баутин, Л.И. Карпова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14, № 3 – С. 22–27.
15. Отрицательные результаты рандомизированных исследований дистантного ишемического прекондиционирования – неэффективность методики или несовершенство дизайна? / Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И. [и др.]. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 103–107.

16. Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического прекондиционирования при кардиохирургических вмешательствах / А.М. Радовский, А.Е. Баутин, Л.И. Карпова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2022. – Т. 19, № 1 – С. 40–51.

17. Пути предотвращения постреперфузионного синдрома при операциях на сердце у взрослых / Дворянчикова В.А., Пасечник И.Н., Цепенщиков В.А. [и др.]. // Доктор.Ру. – 2017. – № 6. – С. 12–18.

18. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика / Хубулава Г.Г., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С., Бессонов Е.Ю. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т.1 (69). – С. 196–200.

19. Факторы, определяющие динамику содержания свободного гемоглобина в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: проспективное наблюдательное исследование / Баутин А. Е., Маричев А. О., Карпова Л. И. [и др.]. // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 69–81.

20. Феномен невосстановления коронарного кровотока (no-reflow) в практике эндоваскулярного хирурга / Герасимов А.М., Терещенко А.С., Меркулов Е.В. [и др.]. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 1. – С. 51–55.

21. Шляхто Е.В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. // Креативная кардиология. – 2007. - № 1-2. – С. 75–101.

22. 12-month outcome after cardiac surgery: prediction by troponin T in combination with the European system for cardiac operative risk evaluation / Lurati Buse G.A., Koller M.T., Grapow M. [et al.]. // Comparative Study. – 2009. – Vol. 88 (6). – P. 1806–1812.

23. A comparison of cardiac postconditioning and remote pre-conditioning in paediatric cardiac surgery / Luo W., Zhu M., Huang R., Zhang Y. // Cardiol Young. – 2011. – Vol. 21 (3). – P. 266–270.

24. ACh and adenosine activate PI3-kinases in rabbit hearts through transactivation of receptor tyrosine kinases / Krieg T., Qin Q., McIntosh E.C. [et al.]. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2002. – Vol. 283 (6). – P. H2322–H2330.
25. Adameova A. Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias / Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (12). – P. 4200.
26. Additive effect on survival of anaesthetic cardiac protection and remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: A bayesian network meta-analysis of randomized trials / Zangrillo A., Musu M., Greco T. [et al.]. // PloS One. – 2015. – Vol. 10 (7). – e0134264.
27. Adenoviral gene transfer of activated phosphatidylinositol 3'-kinase and Akt inhibits apoptosis of hypoxic cardiomyocytes in vitro / Matsui T., Li L., del Monte F. [et al.]. // Circulation. – 1999. – Vol. 100 (23). – P. 2373–2379.
28. Adjuvant cardioprotection in cardiac surgery: update / Wagner R., Piler P., Gabbasov Z. [et al.]. // Biomed Res Int. – 2014.
29. Age, genetic characteristics and number of cycles are critical factors to consider for successful protection of the murine heart with postconditioning / Somers S.J., Lacerda L., Opie L., Lecour S. // Physiol Res. – 2011. – Vol. 60 (6). – P. 971–974.
30. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with post-conditioning / Przyklenk K., Maynard M., Darling C.E., Whittaker P. // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51 (14). – P. 1393–1398.
31. Akt is direct target of the phosphatidylinositol 3-kinase. Activation by growth factors, v-src and v-Ha-ras, in Sf9 and mammalian cells / Datta K., Bellacosa A., Chan T.O., Tsichlis P.N. // J Biol Chem. – 1996. – Vol. 271 (48). – P. 30835–30839.
32. Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart / Fujio Y., Nguyen T., Wencker D. [et al.]. // Circulation. – 2000. – Vol. 101 (6). – P. 660–667.
33. Association between clinical presentations before myocardial infarction and coronary mortality: a prospective population-based study using linked electronic records

/ Herret E., Bhaskaran K., Timmis A. [et al.]. // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35 (35). – P. 2363–2371.

34. Association of troponin trends and cardiac morbidity and mortality after on-pump cardiac surgery / Mauermann E., Bolliger D., Fassl J. [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2017. – Vol. 104 (4). – P. 1289–1297.

35. Badalzadeh R. Contribution of apoptosis in myocardial reperfusion injury and loss of cardioprotection in diabetes mellitus / Badalzadeh R., Mokhtari B., Yavari R. // J Physiol Sci. – 2015a. – Vol. 65 (3). – P. 201–215.

36. Balakirev M.Yu. Modulation of the mitochondrial permeability transition by nitric oxide / Balakirev M.Yu., Khramtsov V.V., Zimmer G. // Eur J Biochem. – 1997. – Vol. 246 (3). – P. 710 – 718.

37. Ball L. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery / Ball L., Costantino F., Pelosi P. // Curr Opin Crit Care. – 2016. – Vol. 22(4). – P. 386-392.

38. Bell R.M. Bradikinin limits infarction when administered as an adjunct to reperfusion in mouse heart: the role of PI3K, Akt and eNOS / Bell R.M., Yellon D.M. // J Mol Cell Cardiol. – 2003. – Vol. 35 (2). – P. 185–193.

39. Bell R.M. There is to life than revascularization: therapeutic targeting of myocardial ischemia/reperfusion injury / Bell R.M., Yellon D.M. // Cardiovasc Ther. – 2011. – Vol. 29 (6). – P. 67–79.

40. Beneficial effects of myocardial postconditioning are associated with reduced oxidative stress in a senescent mouse model / Lauzier B., Delemasure S., Debin R. [et al.]. // Transplantation. – 2008. – Vol. 85 (12). – P. 1802–1808.

41. Biochemical Changes in cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights / Ferreira L.O., Vasconcelos V.W., Lima J.S. [et al.]. // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13 (10). – P. 1506.

42. Bousselmy R. Myocardial ischemic conditioning: Physiological aspects and clinical applications in cardiac surgery / Bousselmy R., Lebbi M.A., Ferjani M. // J Saudi Heart Assoc. – 2016. – Vol. 26 (2). – P. 93–100.

43. Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality / Kathiresan S., Servoss S.J., Newell J.B. [et al.]. // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 94 (7). – P. 879–881.

44. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery / Mokhtar A.T., Begum J., Buth K.J., Legare J.-F. // J Crit Care. - 2017. - Vol. 38. – P. 41–46.

45. Cardiac troponin T levels for risk stratification in paediatrics open heart surgery / Mildh L.H., Pettilä V., Sairanen H.I., Rautiainen P.H. // Ann Thorac Surg. – 2006. – Vol. 82 (5). – P. 1643–1649.

46. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice / Boengler K., Buechert A., Heinen Y. [et al.]. // Circulation Research. – 2008. – Vol. 102 (1). – P. 131–135.

47. Cardioprotection by postconditioning in conscious rats is limited to coronary occlusions <45 min / Tang X.L., Sato H., Tiwari S. [et al.]. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. – Vol. 291 (5). – P. H2308–H2317.

48. Cardioprotection by postconditioning is lost in WOKW rats with metabolic syndrome: role of glycogen synthase kinase 3beta / Wagner C., Kloeting I., Strasser R.H., Weinbrenner C. // J Cardiovasc Pharmacol. – 2008. – Vol. 52 (5). – P. 430-437.

49. Cardioprotection of the aged rat heart by GSK-3beta inhibitor is attenuated: age-related changes in mitochondrial permeability transition pore modulation / Zhu J., Rebecchi M.J., Glass P.S. [et al.]. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2011. – Vol. 300 (3). – P. H922 – H930.

50. Cardioprotection with postconditioning: loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes / Przyklenk K., Maynard M., Greiner D.L., Whittaker P. // Antioxid Redox Signal. – 2011. – Vol. 14 (5). – P. 781–790.

51. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery / Salis S., Mazzanti V.V., Merli G. [et al.]. // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2008. – Vol. 22 (6). – P. 814–820.

52. Chang W.L. Attenuation of post-ischemia reperfusion injury by thaliporphine and morphine in rat hearts / Chang W.L., Lee S.S., Su M.J. // J Biomed Sci. – 2005. – Vol. 12 (4). – P. 611–619.

53. Cho Y.J. Perioperative Cardioprotection by Remote Ischemic Conditioning / Cho Y.J., Kim W. H. // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20 (19). – P. 4839.

54. Cholesterol diet-induced hyperlipidemia impairs the cardioprotective effect of postconditioning: role of peroxynitrite / Kupai K., Csonka C., Fekete V. [et al.]. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2009. – Vol. 297 (5). – P. 1729–1735.

55. Clinical benefit of cardiac ischemic postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot / Li B., Chen R., Huang R., Luo W. // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. - 2009. - Vol. 8 (1). – P. 17–21.

56. Cohen M.V. Acidosis, oxygen, and interference with mitochondrial permeability transition pore formation in the early minutes of reperfusion are critical to postconditioning's success / Cohen M.V., Yang X.-M., Downey J.M. // Basic Res Cardiol. – 2008. – Vol. 103 (5). – P. 464–471.

57. Cohen M.V. Ischemic postconditioning: from receptor to end-effector / Cohen M.V., Downey J.M. // Antioxid Redox Signal. – 2011. – Vol. 14 (5). – P. 821–831.

58. Cohen M.V. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis / Cohen M.V., Yang X.-M., Downey J.M. // Circulation. – 2007. – Vol. 115 (14). – P. 1895–1903.

59. Comparative study of AMP 579 and adenosine in inhibition of neutrophil-mediated vascular and myocardial injury during 24 h of reperfusion / Budde J.M., Velez D.A., Zhao Z.-Q. [et al.]. // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol. 47 (2). – P. 294–305.

60. Comparison of effect of ischemic postconditioning on cardiovascular mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention with versus without thrombectomy / Madsen J.M., Glinge C., Jabbari R. [et al.]. // Am J Cardiol. – 2022. – Vol. 166. – P. 18–24.

61. Contribution of delayed intracellular pH recovery to ischemic postconditioning protection / Inserte J., Ruiz-Meana M., Rodri'guez-Sinovas A. [et al.]. // Antioxid Redox Signal. – 2011. – Vol. 14 (5). – P. 923–939.

62. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients / Al-Sarraf N., Thalib L., Hughes. [et al.]. // Int J Surg. – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 104–109.

63. Cyclosporine preserves mitochondrial morphology after myocardial ischemia/reperfusion independent of calcineurin inhibition / Leshnower B.G., Kanemoto S., Matsubara M. [et al.]. // Ann Thorac Surg. – 2008. – Vol. 86 (4). – P. 1286–1289.

64. Deng R.-M. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury / Deng R.-M., Zhou J. // Int Immunopharmacol. – 2023. – Vol. 123. – P. 110714.

65. Diabetes blockade of sevoflurane postconditioning is not restored by insulin in the rat heart: phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 – and phosphatidylinositol 3-kinase–mediated inhibition / Drenger B., Ostrovsky I.A., Barak M. [et al.]. // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 114 (6). – P. 1364–1372.

66. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in normal and hypercholesterolemic mini-swines / Zhao J.L., Yang Y.J., You S.J. [et al.]. // Microvasc Res. – 2007. – Vol. 73 (2). – P. 137–142.

67. Differential effects of anesthetics and opioid receptor activation on cardioprotection elicited by reactive oxygen species-mediated postconditioning in Sprague-Dawley rat hearts / Lucchinetti E., Low P.-H., Gandhi M. [et al.] // Anesth Analg. – 2018. – Vol. 126 (5). – P. 1739–1746.

68. Djajani G.N. Aortic arch atheroma: stroke reduction in cardiac surgical patients / Djajani G.N. // Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2006. – Vol. 10 (2). – P. 143–157.

69. Does cardioplegia leave room for postconditioning in paediatric cardiac surgery? / Luo W., Li B., Lin G. [et al.]. // Cardiol Young. – 2008a. – Vol. 18 (3). – P. 282–287.

70. Effect of acidic reperfusion on prolongation of intracellular acidosis and myocardial salvage / Inserte J., Barba I., Hernando V. [et al.]. // Cardiovasc Res. – 2008. – Vol. 77 (4). – P. 782–790.

71. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols / Penna C.,

Andreadou I., Aragno M. [et al.]. // British Journal of Pharmacology. – 2020. – Vol. 177 (23). – P. 5312–5335.

72. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial / Engstrøm T., Kelbæk H., Helqvist S. [et al.] // JAMA Cardiol. – 2017. - Vol. 2 (5). – P. 490–497.

73. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement / Luo W., Li B., Chen R. [et al.]. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2008b. – Vol. 33 (2). – P. 203–208.

74. Effect of ischemic postconditioning in correction of tetralogy of Fallot / Ji Q., Mei Y., Wang X. [et al.]. // Int Heart J. – 2011. – Vol. 52 (5). – P. 312–317.

75. Effect of ischemic preconditioning and postconditioning on exosome-rich fraction microRNA levels, in relation with electrophysiological parameters and ventricular arrhythmia in experimental closed-chest reperfused myocardial infarction / Spannbauer A., Traxler D., Lukovic D. [et al.]. // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20 (9). – P. 2140.

76. Effect of minocycline postconditioning and ischemic postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in atherosclerosis rabbits / Huang C., Li R., Zeng Q. [et al.]. // J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci. – 2012. – Vol. 32 (4). – P. 524–529.

77. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning / Miki T., Itoh T., Sunaga D., Miura T. // Cardiovasc Diabetol. – 2012. – Vol. 11. – P. 67–72.

78. Effects of ischaemic postconditioning in aortic valve replacement: a multicenter randomized controlled trial / Kaljusto M.L., Bautin A., Jakobsen Ø. [et al.]. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2022. – Vol. 2; 61(5). – P. 1144–1152.

79. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / Thielmann M., Sharma V., Al-Attar N. [et al.]. // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38 (31). – P. 2392–2407.

80. Evidence that cardioprotection by postconditioning involves preservation of myocardial opioid content and selective opioid receptor activation / Zatta A.J., Kin H.,

Yoshishige D. [et al.]. // Am J physiol Heart Circ Physiol. – 2008. – Vol. 294 (3). – P. H1444–H1451.

81. Expression of microRNA-1 and microRNA-21 in different protocols of ischemic conditioning in an isolated rat heart model / Duan X., Ji B., Wang X. [et al.]. // Cardiology. – 2012. – Vol. 122 (1). – P. 36–43.
82. Ferdinandy P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning / Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. // Pharmacol Rev. – 2007. – Vol. 59 (4). – P. 418–458.
83. Feyzizadeh S. Application of ischemic postconditioning's algorithms in tissues protection: response to methodological gaps in preclinical and clinical studies / Feyzizadeh S., Badaizadeh R. // J Cell Mol Med. – 2017. – Vol. 21 (10). – P. 2257–2265.
84. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. [et al.]. // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72 (18). – P. 2231–2264.
85. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences / Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., Buchner A. // Behav Res Methods. – 2007. – Vol. 39 (2). – P. 175–191.
86. Granfeldt A. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning / Granfeldt A., Lefer D.J., Vinten-Johansen J. // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol. 83 (2). – P. 234–246.
87. Grocott H.P. Aortic atheroma and adverse cerebral outcome: risk, diagnosis, and management options / Grocott H.P., Tran T. // Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – Vol. 14 (2). – P. 86–94.
88. Gross E.R. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning / Gross E.R., Gross G.J. // Cardiovasc Res. – 2006. – Vol. 70 (2). – P. 212–221.
89. Halestrap A.P. The role of mitochondria in protection of the heart by preconditioning / Halestrap A.P., Clarke S.J., Khaliulin I. // Biochim Biophys Act. – 2007. – Vol. 1767 (8). – P. 1007–1031.

90. Hausenloy D.J. Cardioprotection during cardiac surgery / Hausenloy D.J., Boston-Griffiths E., Yellon D.M. // *Cardiovasc Res.* – 2012. – Vol. 94 (2). – P. 253–265.

91. Hausenloy D.J. Ischemic conditioning and reperfusion injury / Hausenloy D.J., Yellon D.M. // *Nat Rev Cardiol* – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 193–209.

92. Hausenloy D.J. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target / Hausenloy D.J., Yellon D.M. // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123 (1). – P. 92–100.

93. Hausenloy D.J. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK) – pathway / Hausenloy D.J., Yellon D.M. // *Cardiovasc Res.* – 2004. – Vol. 61 (3). – P. 448–460.

94. Hausenloy D.J. Postconditioning does not protect the diabetic heart / Hausenloy D.J., Tsang A., Yellon D. M. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2006b. – Vol. 40 (6). – P. 958.

95. Hausenloy D.J. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion / Hausenloy D.J., Yellon D.M. // *Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 116 (2). – P. 173–191.

96. Hausenloy D.J. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning / Hausenloy D.J., Yellon D.M. // *Cardiovasc Res.* – 2006a. – Vol. 70 (2). – P. 240–253.

97. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / Heusch G. // *Circ Res.* – 2015b. – Vol. 116 (4). – P. 674–699.

98. Heusch G. Treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury by ischemic and pharmacological postconditioning / Heusch G. // *Compr Physiol.* – 2015a. – Vol. 5 (3). – P. 1123–1145.

99. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and the mitochondrial permeability transition pore / Wu N., Zhang X., Guan Y. [et al.]. // *Cell Biochem Biophys.* – 2014. – Vol. 69 (1). – P. 123–130.

100. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  overload / Sun H.-Y., Wang N.-P., Kerendi F. [et al.]. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Vol. 288 (4). – P. H1900–H1908.

101. Impact of anesthetic regimen on remote ischemic preconditioning in the rat heart in vivo / Behmenburg F., van Caster P., Bunte S. [et al.]. // *Anesth Analg.* – 2018. – Vol. 126 (4). – P. 1377–1380.

102. Increased mitochondrial calcium coexists with decreased reperfusion injury in postconditioned (but not preconditioned) hearts / Argaud L., Gateau-Roesch O., Augeul L. [et al.]. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (1). – P. 386–391.

103. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signaling / Zatta A.J., Kin H., Lee G. [et al.]. // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 70 (2). – P. 315–324.

104. Infarct-sparing effect of  $\text{A}_{2\text{A}}$ -adenosine receptor activation is due primarily to its action on lymphocytes / Yang Z., Day Y.J., Toufektsian M.C. [et al.]. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (17). – P. 2190–2197.

105. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery / Zakkar M., Ascione R., James A.F. [et al.]. // *Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 154. – P. 13–20.

106. Inflammatory Response and endothelial dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and pharmacological Targets / Giacinto O., Satriano U., Nenna A. [et al.]. // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* – 2019. – Vol. 13 (2). – P. 158–173.

107. Influence of pre-infarction angina, collateral flow, and pre-procedural TIMI flow on myocardial salvage index by cardiac magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Lønborg J., Kelbæk H., Vejlstrup N. [et al.]. // *Eur J Cardiovasc Imaging.* – 2011. – Vol. 13 (5). – P. 433–443.

108. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore restores the cardioprotection by postconditioning in diabetic hearts / Najafi M., Farajnia S., Mohammadi M. [et al.]. // *J Diabetes Metab Disord.* – 2014. – Vol. 13 (1). – P. 106.

109. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? / Hausenloy D.J., Maddock H.L., Baxter G.F., Yellon D.M. // *Cardiovasc Res.* – 2002. – Vol. 55 (3). – P. 534–543.

110. Inhibition of GSK3 $\beta$  by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion / Gomez L., Paillard M., Thibault H. [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (21). – P. 2761–2768.

111. Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality following acute myocardial infarction in mice / Gomez L., Thibault H., Gharib A. [et al.]. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. – Vol. 293 (3). – P. H1654–H166.

112. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Zhao Z.-Q., Corvera J.S., Halkos M.E. [et al.]. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – Vol. 285 (2). – P. H579–H588.

113. Interaction of ischaemic postconditioning and thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction / Nepper-Christensen L., Høfsten D. E., Helqvist S. [et al.]. // *Heart*. – 2020. – Vol. 106 (1). – P. 24–32.

114. Interaction of risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / Ferdinandy P., Hausenloy D., Heusch G. [et al.]. // *Pharmacol Rev.* – 2014. – Vol. 66. – P. 1142–1174.

115. Intermittent activation of bradykinin B2 receptors and mitochondrial KATP channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling / Penna C., Mancardi D., Rastaldo R. [et al.]. // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 75 (1). – P. 168–177.

116. Intracoronary acid infusion as an alternative to ischemic postconditioning in pigs / Rodríguez-Sinovas A., Cabestrero A., García del Blanco B. [et al.]. // *Basic. Res. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104 (6). – P. 761–771.

117. Involvement of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and oxidation status in the loss of cardioprotection by postconditioning in chronic diabetic male rats / Badalzadeh R., Mohammadi M., Yousefi B. [et al.]. // *Adv Pharm Bull.* – 2015b. – Vol. 5 (3). – P. 321–327.

118. Ischaemic postconditioning altered microRNAs in human valve replacement / Gao Y., Huang R., Chen R. [et al.]. // *J Surg Res.* – 2016. – Vol. 200 (1). – P. 28–35.

119. Ischaemic postconditioning protects against reperfusion injury via the SAFE pathway / Lacerda L., Somers S., Opie L.H., Lecour S. // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 84 (2). – P. 201–208.

120. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials / Walsh S.R., Tang T.Y., Kullar P. [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 34 (5). – P. 985–994.

121. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4 / Cheng Y., Zhu P., Yang J. [et al.]. // *Cardiovasc Res.* – 2010. – Vol. 87 (3). – P. 431–439.

122. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention / Mentias A., Mahmoud A.N., Elgendi I.Y. [et al.]. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 90 (7). – P. 1059–1067.

123. Ischemic Postconditioning in Cardiac Surgery (IPICS). Электронный документ: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01813968> (дата обращения 01.02.2025).

124. Ischemic postconditioning reduces infarct size by activation of A<sub>1</sub> receptors and K<sup>+</sup> (ATP) channels in both normal and hypercholesterolemic rabbits / Donato M., D'Annunzio V., Berg G. [et al.]. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2007. – Vol. 49 (5). – P. 287–292.

125. Ischemic postconditioning reduces reperfusion arrhythmias by adenosine receptors and protein kinase C activation but is independent of K<sub>ATP</sub>-channels or connexin 43 / Diez E.R., Sanchez J.A., Prado N.J. [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (23). – P. 5927.

126. Ischemic postconditioning: experimental models and protocol algorithms / Skyschally A., Van Caster P., Iliodromitis E.K. [et al.]. // *Basic Res Cardiol.* – 2009. – Vol. 104 (5). – P. 469–483.

127. Ischemic postconditioning-mediated miRNA-21 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via PTEN/Akt pathway / Tu Y., Wan L., Fan Y. [et al.]. // *Plos One.* – 2013. – Vol. 8 (10). – P. e75872.

128. Ito H. Etiology and clinical implications of microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction / Ito H. // *Int Heart J.* – 2014. – Vol. 55 (3). P. 185–189.

129. Jivraj N. Ischaemic postconditioning: cardiac protection after the event / Jivraj N., Liew F., Marber M. // *Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 70. – P. 598–612.

130. Jordan J.E. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury / Jordan J.E., Zhao Z.Q., Vinten-Johansen J. // *Cardiovasc Res.* – 1999. – Vol. 43 (4). – P. 860–878.

131. Key points for curbing cardiopulmonary bypass inflammation / Evora P.R.B., Bottura C., Arcêncio L. [et al.]. // *Acta Cir Bras.* – 2016. - Vol. 31. – P. 45–52.

132. Kim J.S. Reactive oxygen species, but not  $\text{Ca}^{2+}$  overloading, trigger  $\text{Ph}^-$  and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion / Kim J.S., Jin Y., Lemasters J.J. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 290 (2). – P. 2024–2034.

133. Kloner R.A. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: parts 1 and 2 / Kloner R.A., Jennings R.B. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (24, 25). – P. 2981–2989, 3158–3167.

134. Kloner R.A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion / Kloner R.A., Dow J., Bhandari A. // *Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 11 (1). – P. 55–63.

135. Lang J.A. Remote ischaemic preconditioning – translating cardiovascular benefits to humans / Lang J.A., Kim J. // *J Physiol.* – 2022. – Vol. 600 (13). – P. 3053–3067.

136. Limitation of infarct size in rabbit hearts by the novel adenosine receptor agonist AMP 579 administered at reperfusion / Xu Z., Yang X.M., Cohen M.V. [et al.]. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2000. – Vol. 32 (12). – P. 2339–2347.

137. Loss of myocardial ischemic postconditioning in adenosine  $\text{A}_1$  and bradykinin  $\text{B}_2$  receptors gene knockout mice / Xi L., Das A., Zhao Z.Q. [et al.]. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118 (14). – P. 32–37.

138. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery / Baikoussis N.G., Papakonstantinou N.A., Verra C. [et al.]. // Ann Card Anaesth. – 2015. – Vol. 18 (4). – P. 555–564.

139. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery / Echahidi N., Pibarot P., O’Hara G., Mathieu P. // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51 (8). – P. 793–801.

140. Mitochondrial K (ATP) channel openers activate the ERK kinase by an oxidant-dependent mechanism / Samavati L., Monick M.M., Sanlioglu S. [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. – 2002. – Vol. 283 (1). – P. 273–281.

141. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human / Widmann C., Gibson S., Jarpe M.B., Johnson J.L. // Physiol Rev. – 1999. – Vol. 79 (1). – P. 143–180.

142. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways / Yang X.-M., Proctor J.B., Cui L. [et al.]. // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 44 (5). – P. 1103–1110.

143. Murphy E. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury / Murphy E., Steenbergen C. // Physiol Rev. – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 581–609.

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

145. Myocardial damage influences short- and mid-term survival after valve surgery: a prospective multicenter study / Paparella D., Guida P., Caparrotti S. [et al.]. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2014. Vol. 148. – P. 2373–2379.

146. Myocardial remote ischemic preconditioning: from cell biology to clinical application / Donato M., Bin E.P., D’Annunzio V., Gelpi R.J. // Mol Cell Biochem. – 2021. – Vol. 476 (10). – P. 3857–3867.

147. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI / Fröhlich G.M., Meier P., White S.K. [et al.]. // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (23). – P. 1714–1722.

148. Ndrepepa G. Reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction: the final frontier / Ndrepepa G., Colleran R., Kastrati A. // Coron Artery Dis. – 2017. – Vol. 28 (3). – P. 253–262.

149. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO / Yang X.-M., Krieg T., Cui L. [et al.]. // J Cell Cardiol. – 2004a. – Vol. 36 (3). – P. 411-421.

150. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: position paper of the European society of cardiology working group on cellular biology of the heart / Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D., Bøtker H.E. [et al.]. // Cardiovasc Res. – 2017. – Vol. 113 (6). – P. 564–585.

151. Opioid receptors and cardioprotection – ‘opioidergic conditioning’ of the heart / Headrick J.P., See Hoe L.E., Du Toit E.F., Peart J.N. // Br J Pharmacol. – 2015. – Vol. 172 (8). – P. 2026–2050.

152. Outcomes in patients undergoing complex cardiac repairs with cross clamp times over 300 minutes / Shultz B., Timek T., Davis A.T. [et al.]. // J Cardiothorac Surg. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 105.

153. Pap M. Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cell survival pathway / Pap M., Cooper G.M. // J Biol Chem. – 1998. – Vol. 279 (32). – P. 19929–19932.

154. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase – dependent pathway is cardioprotective / Tong H., Imahashi K., Steenbergen C., Murphy E. // Circ Res. – 2002. – Vol. 90 (4). – P. 377–379.

155. Phosphorylation of GSK-3 $\beta$  and reduction of apoptosis as targets of troxerutin effect on reperfusion injury of diabetic myocardium / Mokhtari B., Badalzadeh R., Alihemmati A., Mohammadi M. // Eur J Pharmacol. – 2015. – Vol. 765. – P. 316–321.

156. PI3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning / Bopassa J.-C., Ferrera R., Gateau-Roesch O. [et al.]. // Cardiovasc Res. – 2006. – Vol. 69 (1). – P. 178–185.

157. Piper H.M. A fresh look at reperfusion injury / Piper H.M., Garcia-Dorado D., Ovize M. // *Cardiovasc Res.* – 1998. – Vol. 38 (2). – P. 291–300.

158. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology / Ovize M., Baxter G.F., Lisa F.D. [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2010. – Vol. 1; 87(3). – P. 406–423.

159. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting complement activation and upregulation of miR-499 / Huang Z., He Y., Li Q.-J. [et al.]. // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 684.

160. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot / Luo W., Li B., Lin G., Huang R. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1373–1374.

161. Post-conditioning induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism, mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel and kinase C activation / Penna C., Rastaldo R., Mancardi D. [et al.]. // *Basic Res Cardiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 180–189.

162. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition / Argaud L., Gateau-Roesch O., Raisky O. [et al.]. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (2). – P. 194–197.

163. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating delta-opioid receptors / Jang Y., Xi J., Wang H. [et al.]. // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108 (2). – P. 243–250.

164. Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C adenosine A2b receptor cascade / Philipp S., Yang X.-M., Cui L. [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 70 (2). – P. 308–314.

165. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine / Kin H., Zatta A.J., Lofye M.T. [et al.]. // *Cardiovasc Res.* – 2005. – Vol. 67 (1). – P. 124–133.

166. Postconditioning the human heart / Staat P., Rioufol G., Piot C. [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112 (14). – P. 2143–2148.

167. Postconditioning: a form of «modified reperfusion» protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-akt pathway / Tsang A., Hausenloy D.J., Mocanu M.M., Yellon D.M. // Circ Res. – 2004. – Vol. 95 (3). – P. 230–232.

168. Postconditioning: A new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury / Vinten-Johansen J., Zhao Z.-Q., Zatta A.J. [et al.]. // Basic Res Cardiol. – 2005. – Vol. 100 (4). – P. 295–310.

169. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation / Yang X.-M., Philipp S., Downey J.M., Cohen M.V. // Basic Res Cardiol. – 2005. – Vol. 100 (1). – P. 57–63.

170. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection / Bøtker H.E., Hausenlow D., Andreadou I. [et al.]. // Basic Res Cardiol. – 2018. – Vol. 117 (5). – P. 39.

171. Procedure-specific relationships between postoperative troponin T and a composite of mortality and low cardiac output syndrome: a retrospective cohort / Zhou S., Diehl R., Sessler D.I. [et al.]. // Anesth Analg. – 2022. – Vol. 134 (6). – P. 1260–1269.

172. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? / Franke A., Lante W., Fackeldey V. [et al.]. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2005. – Vol. 28 (4). – P. 569–575.

173. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning / Fujita M., Asanuma H., Hirata A. [et al.]. // Am Physiol Heart Circ Physiol. – 2007. – Vol. 292 (4). – P. H2004–H2008.

174. Protection by remote ischaemic preconditioning during coronary artery bypass grafting with isoflurane but not with propofol anesthesia - a clinical trial / Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. [et al.]. // Acta Anaesthesiol Scand. – 2012. – Vol. 56 (1). – P. 30–38.

175. Protection conferred by preinfarct angina is manifest in the aged heart: evidence from the TIMI 4 trial / Kloner R.A., Przyklenk K., Shook T., Cannon C.P. // J Thromb Trombolysis. – 1998. – Vol. 6 (2). – P. 89–92.

176. Protective effect of ischemic postconditioning combined with nicorandil on myocardial ischaemia-reperfusion injury in diabetic rats / Xia Z., Chen B., Zhou C. [et al.]. // BMS Cardiovasc Disord. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 518.

177. Protein kinase RNA- like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway plays a major role in reactive oxygen species (ROS)-mediated endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in diabetic cardiomyopathy / Liu Z.-W., Zhu H.-T., Chen K.-L. [et al.]. // Cardiovasc Diabetol. – 2013. – Vol. 12 (1). – P. 158.

178. Pugsley M.K. The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system / Pugsley M.K. // Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 93 (1). – P. 51–75.

179. Raja C.G. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery / Raja C.G., Dreyfus G.D. // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2005. – Vol. 13 (4). – P. 382–385.

180. Ramzy D. Clinical applicability of preconditioning and postconditioning: the cardiothoracic surgeon's view / Ramzy D., Rao V., Weisel R.D. // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 70 (2). – P. 174–180.

181. Redox balans and cardioprotection / Tullio F., Angotti C., Perrelli M.-G. [et al.]. // Basic Res Cardiol. – 2013. – Vol. 108 (6). – P. 392.

182. Regulation of STAT3 and its role in cardioprotection by conditioning: focus on non-genomic roles targeting mitochondrial function / Comita S., Femmino S., Thairi C. [et al.]. // Basic Res Cardiol. – 2021. – Vol. 116 (1). – P. 56.

183. Remote ischemic preconditioning in isolated valve intervention. A pooled meta-analysis / Moscarelli M., Angelini G.D., Emanueli C. [et al.]. // Int J Cardiol. – 2021. – Vol. 324. – P. 146–151.

184. Reperfusion Damage – A Story of Success, Failure, and Hope / Ferrari R., Balla C., Malagu M. [et al.]. // Circ J. – 2017. – Vol. 81 (2). – P. 131–141.

185. Rezkalla S.H. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena / Rezkalla S.H., Kloner R.A. // Nat Clin Pract Cardiovasc Med. – 2004. – Vol. 1 (2). – P. 96–102.

186. Role of miR-1 and miR-133a in myocardial ischemic postconditioning / He B., Xiao J., Ren A.J. [et al.]. // *J Biomed Sci.* – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 22.

187. Role of thioredoxin-1 in ischemic preconditioning, postconditioning and aged ischemic hearts / D'Annunzio V., Perez V., Boveris A. [et al.]. // *Pharmacol Res.* – 2016. – Vol. 109. – 24–31.

188. Roles of exosomes in cardioprotection / Barile L., Moccetti T., Marban E., Vassalli G. // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (13). – P. 1372–1379.

189. Safaei N. Effect of ischemic postconditioning on myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery with cardiopulmonary bypass / Safaei N., Sheikhalizadeh R., Badalzadeh R. // *J Cardiovasc Thorac Res.* – 2016. – Vol. 8 (2). – P. 65–71.

190. Schwartz L.M. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia/reperfusion injury in pigs / Schwartz L.M., Lagranha C.J. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 290 (3). – P. H1011–H1018.

191. Signaling mediators modulated by cardioprotective interventions in healthy and diabetic myocardium with ischaemia–reperfusion injury / Feyzizadeh S., Javadi A., Badaizadeh R., Manouchehr V.S. // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2018. – Vol. 25 (14). – P. 1463–1481.

192. Simonis G. Reperfusion injury in acute myocardial infarction / Simonis G., Strasser R.H., Ebner B. // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16 (2). – A 22.

193. Simvastatin in contrast to postconditioning reduces infarct size in hyperlipidemic rabbits: possible role of oxidative/nitrosative stress attenuation / Iliodromitis E.K., Andreadou I., Prokotas E. [et al.]. // *Basic Res Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 (2). – P. 193–203.

194. Skyschally A. Cyclosporine A at reperfusion reduces infarct size in pigs / Skyschally A., Schulz R., Heusch G. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2010. – Vol. 24 (1). – P. 85–87.

195. Sphingosine protects aging hearts from ischemia/reperfusion injury: Superiority to sphingosine 1-phosphate and ischemic pre- and post-conditioning / Vessey D. A.,

Kelley M., Li L., Huang Y. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 146–151.

196. Suleiman M.S. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics / Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. // *Br J Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153 (1). – P. 21–33.
197. Suleiman M.S. Mitochondria: a target for myocardial protection / Suleiman M.S., Halestrap A.P., Griffiths E.J. // *Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 89 (1). – P. 29–46.
198. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass / Clermont G., Vergely C., Jazayeri S. [et al.]. // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96 (1). – P. 80–87.
199. Targeted deletion of A<sub>2A</sub> adenosine receptors attenuates the protective effects of myocardial postconditioning / Morrison R.R., Tan X.L., Ledent C. [et al.]. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. – Vol. 293 (4). – P. 2523–2529.
200. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits / Iliodromitis E.K., Zoga A., Vrettou A. [et al.]. // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 188 (2). – P. 356–362.
201. The efficacies of modified mechanical post conditioning on myocardial protection for patients undergoing coronary artery bypass grafting / Durdu S., Sirlak M., Cetintas D. [et al.]. // *Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 9 (7). – P. 73.
202. The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes / Lemasters J.J., Bond J.M., Chacon E. [et al.]. // *EXC.* – 1996. – Vol. 76. – P. 99–114.
203. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury / Ye Y., Perez-Polo J.R., Anguilar D., Birnbaum Y. // *Basic Res Cardiol.* – 2011. – Vol. 106 (6). – P. 925–952.
204. Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations / Hausenloy D.J., Baxter G., Bell R. [et al.]. // *Basic Res Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 (6). – P. 677–686.
205. Turer A.T. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy / Turer A.T., Hill J.A. // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106 (3). – P. 360–368.

206. Update on management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery / Ronsoni R.M., Souza A.Z.M., Leiria T.L.L. [et al.]. // *Braz J Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 35(2). – P. 206–210.

207. Up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  enhanced the cardioprotective effects of ischemic postconditioning in hyperlipidemic rats / Li X., Zhao H., Wu Y. [et al.]. // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. – 2014. – Vol. 46 (2). – P. 112–118.

208. Vaage J. Neurologic injury in cardiac surgery: aortic atherosclerosis emerges as the single most important risk factor / Vaage J., Jensen U., Ericsson A. // *Scand Cardiovasc J.* – 2000. – Vol. 34 (6). – P. 550–557.

209. Ventricular premature beat-driven intermittent restoration of coronary blood flow reduces the incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation in a cat model of regional ischemia / Na H.S., Kim Y.I., Yoon Y.W. [et al.]. // *Am Heart J.* – 1996. – Vol. 132. – P. 78–83.

210. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury / Vinten-Johansen J. // *Cardiovasc Res.* – 2004. – Vol. 61 (3). – P. 481–497.

211. Vinten-Johansen J. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion / Vinten-Johansen J. // *Heart Fail Rev.* – 2007. – Vol. 12 (3-4). – P. 244–135.

212. Yellon D.M. Myocardial reperfusion injury / Yellon D.M., Hausenloy D.J. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357 (11). – P. 1121–1135.

213. Yellon D.M. The RISK pathway leading to mitochondria and cardioprotection: how everything started / Yellon D.M., Kalkhoran S.B., Davidson S.M. // *Basic Res Cardiol.* – 2023. – Vol. 118 (1). – P. 22.

214. Yin C. A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70 / Yin C., Salloum F.N., Kukreja R.C. // *Circ Res.* – 2009. – Vol. 104 (5). – P. 572–575.

215. Yu C.W. Does thrombectomy inhibit effect of ischaemic postconditioning in STEMI? True or not? / Yu C.W. // *Heart.* – 2020. – Vol. 106 (1). – P. 3–5.

216. Zhao Z.-Q. Postconditioning: Reduction of reperfusion-induced injury / Zhao Z.-Q., Vinten-Johansen J. // Cardiovasc Res. – 2006. – Vol. 70 (2). – P. 200–211.

217. Xu Z. AMP 579 reduces contracture and limits infarction in rabbit heart by activating adenosine A<sub>2</sub> receptors / Xu Z., Downey J.M., Cohen M.V. // J Cardiovasc Pharmacol. – 2001. – Vol. 38 (3). – P. 474–481.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1 – Последовательность отбора и включения пациентов в исследование.....	41
Рисунок 2.2 – Схема рандомизации пациентов на четыре группы сравнения.....	43
Рисунок 3.1 – Площадь под кривой динамики плазменной концентрации ТnT (AUCTnT) в интра- и послеоперационном периодах протезирования АК, выполненного в условиях анестезии севофлураном, данные представлены в виде медианы (Q1; Q3).....	60
Рисунок 3.2 – Площадь под кривой динамики плазменной концентрации ТnT (AUCTnT) в интра- и послеоперационном периодах протезирования АК, выполненного в условиях анестезии пропофолом, данные представлены в виде медианы (Q1; Q3).....	62
Рисунок 3.3 – Динамика сердечного индекса в исследуемых группах (анестезия севофлураном).....	68
Рисунок 3.4 – Динамика индекса ОПСС в исследуемых группах (анестезия севофлураном).....	68
Рисунок 3.5 – Динамика индекса УО в исследуемых группах (анестезия севофлураном).....	69
Рисунок 3.6 – Динамика ДЛА в исследуемых группах (анестезия севофлураном).....	69
Рисунок 3.7 – Динамика сердечного индекса в исследуемых группах (анестезия пропофолом).....	72
Рисунок 3.8 – Динамика индекса ОПСС в исследуемых группах (анестезия пропофолом).....	72
Рисунок 3.9 – Динамика индекса УО в исследуемых группах (анестезия пропофолом).....	73
Рисунок 3.10 – Динамика ДЛА в исследуемых группах (анестезия пропофолом).....	73

## СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 2.1 – Показатели исходного состояния пациентов и данных предоперационного обследования в группах, n = 78.....	43
Таблица 2.2 – Показатели течения интраоперационного периода протезирования аортального клапана в исследуемых группах, медиана (Q1;Q3), n = 78.....	45
Таблица 3.1 – Показатели исходного состояния пациентов и данных предоперационного обследования в группах сравнения, n = 78.....	56
Таблица 3.2 – Показатели течения интраоперационного периода протезирования аортального клапана, медиана (Q1; Q3), n=78.....	58
Таблица 3.3 – Динамика плазменной концентрации тропонина Т (нг/л) в интра- и послеоперационном периоде протезирования аортального клапана при выполнении протокола ишемического посткондиционирования на фоне анестезии севофлураном, медиана (Q1;Q3), n = 40.....	59
Таблица 3.4 – Динамика плазменной концентрации тропонина Т (нг/л) в интра- и послеоперационном периоде протезирования аортального клапана при выполнении протокола ишемического посткондиционирования на фоне анестезии пропофолом, медиана (Q1;Q3), n = 38.....	61
Таблица 3.5 – Показатели восстановления сердечного ритма у пациентов на этапе снятия зажима с аорты на фоне анестезии севофлураном в группах ишемического посткондиционирования и контрольной, n = 40.....	63
Таблица 3.6 – Показатели восстановления сердечного ритма у пациентов на этапе снятия зажима с аорты на фоне анестезии пропофолом в группах ишемического посткондиционирования и контрольной, n = 38.....	64
Таблица 3.7 – Гемодинамические параметры большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном), n = 40.....	66
Таблица 3.8 – Гемодинамические параметры малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия севофлураном), медиана (Q1; Q3), n = 40.....	67
Таблица 3.9 – Гемодинамические параметры большого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом), n = 38.....	70

Таблица 3.10 – Гемодинамические параметры малого круга кровообращения в исследуемых группах (анестезия пропофолом), медиана (Q1; Q3), n = 38.....	71
Таблица 3.11 – Основные характеристики клинического течения интра- и послеоперационного периода в группах ишемического посткондиционирования и контрольной (анестезия севофлураном), медиана (Q1;Q3), n = 40.....	74
Таблица 3.12 – Основные характеристики клинического течения интра- и послеоперационного периода в группах ишемического посткондиционирования и контрольной (анестезия пропофолом), медиана (Q1;Q3), n = 38.....	76
Таблица 3.13 – Основные характеристики клинического течения периоперационного периода в группах ишемического посткондиционирования и контрольной (включающие как случаи использования севофлурана, так и применения пропофола), медиана (Q1; Q3), n = 78.....	77