

Юффе Н. О., канд. мед. наук, завідувач відділення анестезіології

Сало С. В., канд. мед. наук, завідувач відділення невідкладної ендovasкулярної хірургії

Руденко М. Л., канд. мед. наук, завідувач відділення екстреної та невідкладної кардіохірургії

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Ішемічне прекондиціонування при операціях ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці

Резюме. Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України є піонером у впровадженні коронарного шунтування на працюючому серці в нашій державі. Із 2000 року й до сьогодні під керівництвом академіка Руденко А. В. у нашій клініці виконано понад 13 000 операцій коронарного шунтування на працюючому серці. Операції коронарного шунтування на працюючому серці мають низку переваг над операціями, що виконуються в умовах штучного кровообігу. Однак реперфузійний синдром, що розвивається на етапі формування дистальних анастомозів та в післяопераційний період, може стати причиною розвитку інтраопераційної серцевої недостатності та життєзагрозливих порушень ритму. Застосування методик пре- та посткондиціонування при операціях на працюючому серці є важливою складовою успішного оперативного втручання. У дослідження було включено 52 пацієнти, прооперованих у Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова з приводу ішемічної хвороби серця, було проведено коронарне шунтування на працюючому серці. До групи дослідження (1-а група) увійшло 23 пацієнти, яким до початку операції було виконано ішемічне прекондиціонування. До групи порівняння (2-а група) – 29 пацієнтів, у яких було виконано операцію коронарного шунтування на працюючому серці без попереднього прекондиціонування. У пацієнтів обох груп вивчено зміни гемодинаміки на різних етапах операції коронарного шунтування на працюючому серці.

Ключові слова: коронарне шунтування, ішемічне прекондиціонування, серцевий індекс.

Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України є піонером у впровадженні коронарного шунтування на працюючому серці у нашій державі [1].

З 2000 року й до сьогодні під керівництвом академіка Руденко А. В. у нашій клініці виконано понад 13 000 операцій коронарного шунтування на працюючому серці [2].

Водночас реперфузійний синдром, що розвивається на етапі формування дистальних анастомозів та в післяопераційний період, може спричинити розвиток інтраопераційної серцевої недостатності та життєзагрозливих порушень ритму [3]. Операції коронарного шунтування на працюючому серці мають низку переваг над операціями, які виконують в умовах штучного кровообігу, також вдосконалюються хірургічні техніки і методи анестезіологічного забезпечення. Однак незважаючи на це, пошкодження міокарда, що супроводжується підвищенням рівня тропоніну після операції, призводить до погіршення стану пацієнтів [4]. Саме тому застосування методик пре- та посткондиціонування при операціях на працюючому серці є важливою складовою успішного оперативного втручання.

У літературі описано багато методик ішемічного та

фармакологічного пре- та посткондиціонування, проте на сьогодні їх механізми до кінця не з'ясовані [5].

Ішемічне прекондиціонування – це підвищення стійкості міокарда до ішемії-реперфузії, що виникає як наслідок попереднього впливу короткотривалої ішемії та реалізується за рахунок внутрішньоклітинних механізмів.

Феномен ішемічного прекондиціонування вперше було відкрито Murry. Було помічено зменшення зони інфаркту у піддослідних тварин після чотирьох епізодів 5-хвилинної ішемії та 5-хвилинної реперфузії. Протягом останніх 10 років проведено велику кількість досліджень з вивчення механізмів ішемічного прекондиціонування та введено у практику протоколи щодо застосування ішемічного прекондиціонування [6].

Найважливішим кардіопротективним ефектом ішемічного прекондиціонування є зменшення розміру інфаркту, а також зменшення випадків реперфузійних порушень ритму, ендотеліальної дисфункції, апоптозу. Залежно від часового проміжку між прекондиціонуванням та настанням тестової ішемії виділяють дві фази прекондиціонування: ранню та пізню. Рання фаза настає через 5–120 хвилин після тестової ішемії, пізня – протягом 24–96 годин після виконання

прекондиціонування. Раннє прекондиціонування дає більш виражений інфаркт-лімітуючий ефект. Розрізняють локальне та дистантне ішемічне прекондиціонування. Дистантне – підвищення стійкості до ішемії міокарда при створенні ішемії-реперфузії органів анатомічно віддалених від серця. Воно може бути внутрішньосерцевим, міжорганним. Механізми міжорганного дистантного прекондиціонування на сьогодні до кінця не вивчені. Одні дослідження вказують на наявність нейрогенного механізму передачі сигналу від віддаленого органа до серця через нервові ганглії. Таким чином стимуляція α_1 -адренорецепторів на поверхні кардіоміоцитів може індукувати кардіопroteкцію. За іншою теорією, протективний ефект здійснюється гуморальним шляхом. Загальновідомо, що реперфузія скелетних м'язів супроводжується збільшенням вивільнення у системний кровотік аденозину, брадикініну та опіоїдних пептидів. Ефект дистантного прекондиціонування нівелюється антагоністами A1-аденозинових, $\delta 1$ -опіоїдних та AT1-ангіотензинових рецепторів. Нині механізми прекондиціонування розглядають як складний сигнальний каскад, що включає три послідовних етапи: тригерний, медіаторний та ефекторний.

Тригери прекондиціонування: а) рецепторно-залежні (ліганди рецепторів): аденозин, опіоїдні пептиди, брадикінін, катехоламіни, ангіотензин, простагландини, ендотелін; б) рецепторно-незалежні: вільні радикали кисню, іони кальцію, оксид азоту.

Медіатори прекондиціонування: протеїнкіназа C, протеїнкіназа G, протеїнкіназа A, тирозинкіназа.

Кінцеві ефектори прекондиціонування: сарколемальні канали, K^+ -канали внутрішньої мембрани мітохондрій, мітохондріальні пори, зміни метаболізму жирних кислот, мітохондріальні КАТФ-канали. Отже, тригерний етап характеризується накопиченням у міокарді хімічних речовин, що активізують внутрішньоклітинні ферменти рецепторним і нерепторним шляхами. Медіаторна стадія включає активацію деяких внутрішньоклітинних кіназ та взаємодію між ними, що призводить до активації ефектів прекондиціонування. Ефекторна стадія являє собою активацію внутрішньоклітинних механізмів, що відповідають за захист міокарда [7].

Мета роботи – обґрунтувати доцільність дитантного ішемічного прекондиціонування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вивчити зміни гемодинаміки на різних етапах операції ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 52 послідовних пацієнти, прооперованих у Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС), було виконано операцію ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці. До групи

дослідження (1-а група) увійшло 23 пацієнти, яким до початку операції було виконано ішемічне прекондиціонування. До групи порівняння (2-а група) – 29 пацієнтів, яким було виконано операцію коронарного шунтування на працюючому серці без попереднього прекондиціонування. Пацієнти досліджуваних груп не відрізнялися між собою за клінічними та лабораторними показниками перед проведенням оперативного втручання. Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив $62,2 \pm 7,8$ року, 2-ї – $59,9 \pm 9,5$ року. За класифікацією NYHA пацієнти належали до II–III функціонального класу. Оцінка періопераційного ризику за шкалою EUROSCORE 2: $1,91 \pm 0,32$ % і $1,83 \pm 0,58$ % відповідно у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Пацієнти обох груп не відрізнялися між собою за клінічними та лабораторними показниками перед проведенням оперативного втручання. Середня фракція викиду лівого шлуночка становила $56,9 \pm 5,8$ % та $60,1 \pm 4,3$ %. Середня кількість дистальних анастомозів – $3,1 \pm 0,8$ та $3,0 \pm 0,6$.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: фракція викиду лівого шлуночка менше 50 %, передопераційний рівень креатиніну плазми крові > 130 мкмоль/л, передопераційний рівень гемоглобіну < 110 г/л, пацієнти із нестабільною гемодинамікою до операції, повторна операція коронарного шунтування та пацієнти, яким оперативне втручання здійснювали за екстремними показаннями.

Результати та обговорення. Усім пацієнтам операцію коронарного шунтування на працюючому серці було виконано в умовах внутрішньовенної анестезії із використанням пропофолу та штучною вентиляцією легень.

В умовах операційної до початку операції кожному пацієнту налагоджували ЕКГ-моніторинг у шести стандартних відведеннях з аналізом сегмента ST, контроль сатурації, реєстрували моніторинг серцевого індексу (CI), ударного індексу (UI), індексу загального периферичного судинного опору (ІЗПСО) за методикою імпедансної кардіографії, що здійснювали за допомогою монітора UTAS, моделі UM300 з адаптованим до нього модулем ICG.

Пацієнтам досліджуваної групи після налагодження моніторингу та катетеризації периферичної вени на праве передпліччя накладали манжетку для вимірювання артеріального тиску. Манжетку роздували з тиском до 200 мм рт. ст. та залишали на 5 хвилин, потім виконували реперфузію протягом 5 хвилин. Періоди ішемії та реперфузії повторювали тричі. Пацієнтам контрольної групи манжетку на праве передпліччя також накладали, але прекондиціонування не виконували.

Операцію ізольованого коронарного шунтування, що виконували на працюючому серці, було розподілено на кілька етапів:

1) вихідний етап, на якому готували пацієнта до операції: налагоджували моніторинг та катетеризува-

Таблиця 1

Показники гемодинаміки на етапі індукції

Показник	Група 1, n = 23, M ± SD	Група 2, n = 29, M ± SD
ЧСС (уд./хв.)	87,69 ± 2,17	91,69 ± 3,42
САТ (мм рт. ст.)	120,14 ± 3,17	118,14 ± 8,17
ДАТ (мм рт. ст.)	68,3 ± 5,34	62,3 ± 5,34
ЦВТ (мм вод. ст.)	52,3 ± 7,4	48,1 ± 6,2
СІ (л/хв./м ²)	3,21 ± 0,52	3,18 ± 0,37
УІ (мл/м ²)	48,15 ± 2,15	46,23 ± 3,21
ІЗПСО (дин × с × см ⁻⁵ × м ²)	2163,4 ± 163,5*	2385,4 ± 163,5*

Примітка. * – статистично значущі зміни показника відносно вихідного рівня, p < 0,05 (оцінка за критерієм Вілкоксона). ЧСС – частота серцевих скорочень, ЦВТ – центральний венозний тиск.

ли периферичну вену й артерію для моніторингу інвазивного артеріального тиску;

2) індукція та інтубація: внутрішньовенно вводили пропופол у дозі 2–4 мг/кг та фентаніл у дозі 10–15 мкг/кг/год, релаксацію для інтубації трахеї забезпечували рокуронію бромідом (Есмерон) у дозі 0,6–1 мг/кг. Штучну вентиляцію легень проводили із застосуванням напівзакритого контуру в режимі нормовентиляції з концентрацією кисню (FiO₂) 30–60 % із підтримкою нормокапнії. Дихальний об'єм становив 6–8 мл/кг, із частотою 8–12 вдихів за 1 хв. Параметри вентиляції контролювали шляхом визначення газового складу артеріальної та венозної крові;

3) формування дистальних анастомозів;

4) закінчення операції.

Вихідні показники гемодинаміки достовірно не відрізнялись у пацієнтів обох груп (таблиці 1, 2).

Як видно із таблиці 1, показники гемодинаміки на початку операції суттєво не відрізнялись в обох групах, але показник ІЗПСО у 1-й групі був достовірно нижчим порівняно із 2-ю групою.

На етапі формування дистальних анастомозів зміни гемодинаміки у пацієнтів обох груп були найбільш суттєвими, як показано у таблиці 2. У пацієнтів 1-ї групи СІ був вищим на 19 % порівняно з пацієнтами 2-ї групи, показники САТ і ДАТ були достовірно вищими у пацієнтів 1-ї групи, УІ у 1-й групі пацієнтів був вищим на 14 % порівняно із 2-ю групою, ІЗПСО був достовірно нижчим у 1-й групі. Виходячи із показників гемодинаміки, можна зробити висновок, що пацієнти 1-ї групи мали більш стабільні показники гемодинаміки на цьому етапі операції.

На етапі закінчення операції достовірної різниці показників ЧСС, САТ і ДАТ, ЦВТ не було відзначено у па-

Таблиця 2

Показники гемодинаміки на етапі формування дистальних анастомозів

Показник	Група 1, n = 23, M ± SD	Група 2, n = 29, M ± SD
ЧСС (уд./хв.)	84,25 ± 5,45	82,25 ± 2,39
САТ (мм рт. ст.)	98,64 ± 6,35*	92,45 ± 6,7*
ДАТ (мм рт. ст.)	60,15 ± 5,4*	54,15 ± 3,3*
ЦВТ (мм вод. ст.)	62,1 ± 5,4	59,3 ± 9,8
СІ (л/хв./м ²)	3,01 ± 0,85*	2,46 ± 1,12*
УІ (мл/м ²)	42,34 ± 2,26*	36,50 ± 7,45*
ІЗПСО (дин × с × см ⁻⁵ × м ²)	2417,3 ± 213,5*	2619,5 ± 494,2*

Примітка. * – статистично значущі зміни показника відносно вихідного рівня, p < 0,05 (оцінка за критерієм Вілкоксона).

Таблиця 3

Показники гемодинаміки на етапі закінчення операції

Показник	Група 1, n = 23, M ± SD	Група 2, n = 29, M ± SD
ЧСС (уд./хв.)	76,42 ± 4,63	81,36 ± 5,32
САТ (мм рт. ст.)	125,42 ± 5,10	121,14 ± 3,70
ДАТ (мм рт. ст.)	62,3 ± 5,16	59,3 ± 5,16
ЦВТ (мм вод. ст.)	63,1 ± 4,8	59,2 ± 3,5
СІ (л/хв./м ²)	3,41 ± 0,85*	3,07 ± 0,97*
УІ (мл/м ²)	46,34 ± 2,26*	40,25 ± 4,26*
ІЗПСО (дин × с × см ⁻⁵ × м ²)	2265,3 ± 213,5*	2472,3 ± 176,5*

Примітка. * – статистично значущі зміни показника відносно вихідного рівня, p < 0,05 (оцінка за критерієм Вілкоксона).

цієнтів обох груп, однак показники СІ та УІ були достовірно вищими у 1-й групі, а показник ІЗПСО у 1-й групі був достовірно нижчим, ніж у 2-й (таблиця 3).

Висновки

1. Методика ішемічного прекодиціонування, яку ми використовували при операціях коронарного шунтування на працюючому серці, є простою у застосуванні, не має протипоказань та ускладнень.
2. Під час проведення дистантного ішемічного прекодиціонування при операціях ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці ми відзначили позитивний гемодинамічний ефект у пацієнтів досліджуваної групи.
3. На сьогодні механізми прекодиціонування до кінця не з'ясовані й вимагають подальшого вивчення та обґрунтування із використанням генетичних досліджень.

Список використаних джерел**References**

1. Руденко АВ, Урсуленко ВИ, Купчинский АВ, Списаренко СП, Малышева ТА. 10 тысяч операций коронарного шунтирования на работающем сердце (опыт одной клиники). Вісник серцево-судинної хірургії. 2016;(1):6–8.
Rudenko AV, Ursulenko VI, Kupchynskiy AV, Spysarenko SP, Malysheva TA. [10 000 Consecutive off Pump Coronary Artery Bypass Grafting Operations Performed in a Single Cardiac Surgery Clinic]. Cardiovascular Surgery Herald. 2016;(1(24)):6–8. Russian.
2. Руденко АВ, Журба ОО. Аортокоронарне шунтування на працюючому серці: плановий та екстрений перехід на штучний кровообіг. Вісник серцево-судинної хірургії. 2015;(23):210–4.
Rudenko AV, Zhurba OO. [Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery: Routine and Emergency Switching to Artificial Circulation]. Cardiovascular Surgery Herald. 2015;(23):210–4. Ukrainian.
3. Lau JK, Pennings GJ, Yong A, Kritharides L. Cardiac Remote Ischaemic Preconditioning: Mechanistic and Clinical Considerations. Heart Lung Circ. 2017 Jun;26(6):545–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.11.006>
4. Kubota H. Remote ischemic preconditioning: Simple method but unknown mechanisms. J Cardiol. 2016 Jan;67(1):34–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2015.07.006>
5. Coverdale NS, Hamilton A, Petsikas D, McClure RS, Malik P, Milne B, et al. Remote Ischemic Preconditioning in High-risk Cardiovascular Surgery Patients: A Randomized-controlled Trial. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Spring;30(1):26–33. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.09.001>
6. Benstoem C, Stoppe C, Liakopoulos OJ, Ney J, Hasenclever D, Meybohm P, Goetzenich A. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery). Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 5;5(5):CD011719. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011719.pub3>
7. Мойбенко АА, Досенко ВЕ, Пархоменко АН. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Киев;2008. Moibenko A, Dosenko E, Parkhomenko A, editors. [Endogenous mechanisms of cardioprotection as the basis of pathogenetic therapy of heart disease]. Kyiv;2008. Russian.

Ischemic Preconditioning for Off-Pump Isolated Coronary Artery Bypass Grafting

Ioffe N., Salo S., Rudenko M.

National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery is a pioneer in implementation of coronary artery bypass grafting (CABG) in our country [1].

Since 2000, over 13,000 off-pump CABG operations were performed in our clinic [2].

At the same time, reperfusion syndrome, which develops during the formation of distal anastomoses and in the postoperative period, can induce intraoperative heart failure and life-threatening arrhythmias [3], despite the fact that off-pump CABG has a number of advantages versus on-pump. Damage to the myocardium, accompanied by an increase in the level of troponin after surgery, leads to deterioration in the patients [4]. That is why the use of pre- and post-codification techniques during off-pump CABG is an important component of successful surgical intervention. The literature describes many methods of ischemic and pharmacological pre- and postconditioning, but their mechanisms have not yet been fully understood [5].

Ischemic preconditioning (PreC) is an increase in myocardial resistance to ischemia-reperfusion that results from the pre-exposure to short-term ischemia and is expressed through intracellular mechanisms. Our study included 52 cases of off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG). The subjects were divided into 2 groups. The patients of group 1 underwent ischemic PreC before surgical intervention. In group 2, no preoperative PreC was performed. Hemodynamic parameters were analyzed in all the subjects during the surgical intervention.

Keywords: coronary artery bypass grafting, ischemic preconditioning (PreC), cardiac index.

Стаття надійшла в редакцію 02.04.2020 р.