

Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л.,
Северова Л. П., Иванова Е. В., Ломоносова А. А., Копылов Ф. Ю.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПЕРЕД ШУНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И АНЕСТЕЗИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ПРОПОФОЛ

Ключевые слова: шунтирование коронарных артерий, дистантное ишемическое
прекондиционирование, профилактика интраоперационных осложнений.

Ссылка для цитирования: Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л., Северова Л. П., Иванова Е. В., Ломоносова А. А., Копылов Ф. Ю. Дистантное ишемическое preconditioning с использованием нижней конечности перед шунтированием коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения и анестезии, включающей пропофол. *Кардиология*. 2019;59(2):38–44.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение возможности использования дистантного ишемического preconditioning (ДИП) в качестве метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения (ИК) и анестезии, включающей пропофол. **Материалы и методы.** В исследование включены 87 пациентов (из них 7 были исключены) с ишемической болезнью сердца, госпитализированные в клинику аортальной и сердечно-сосудистой хирургии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. У всех имелись показания к операции – прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий. За день до операции в зависимости от схемы подготовки проводили рандомизацию больных на 2 группы: основную (ДИП) и группу контроля. Оценивали частоту возникновения осложнений в ходе операции и послеоперационном периоде. Измеряли уровень тропонина I до операции, через 2 и 24 ч после операции, а также уровень лактата в венозной крови до и после операции. **Результаты.** Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах достоверно не различалось. Не выявлено различий между группами по уровням тропонина I и лактата после оперативного лечения. **Выводы.** ДИП не влияет на исход шунтирования коронарных артерий в условиях ИК и анестезии, включающей пропофол.

Tuter D. S., Komarov R. N., Glasachev O. S., Syrkin A. L.,
Severova L. P., Ivanova E. V., Lomonosova A. A., Kopylov F. Yu.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING WITH THE USE OF LOWER LIMB BEFORE CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS AND ANESTHESIA WITH PROPOFOL

Keywords: coronary artery bypass; remote ischemic preconditioning; intraoperative complications prevention.

For citation: Tuter D. S., Komarov R. N., Glasachev O. S., Syrkin A. L., Severova L. P., Ivanova E. V., Lomonosova A. A., Kopylov F. Yu. Remote Ischemic Preconditioning With the Use of Lower Limb Before Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia With Propofol. *Kardiologiya*. 2019;59(2):38–44.

SUMMARY

Objective: to study potential of remote ischemic preconditioning (RIP) as method of cardioprotection during coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and anesthesia with propofol. **Materials and methods.** We included in this study 87 patients (7 were excluded) with ischemic heart disease, hospitalized in the clinic of aortic and cardiovascular surgery of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University clinical hospital № 1. All patients had indications for direct myocardial revascularization by coronary artery bypass surgery. One day before operation patients were randomly assigned to 2 groups depending on preparation scheme: main group of RIP and the control group. The frequency of complications during surgery and in the postoperative period was assessed. Troponin I level was measured before, and in 2 and 24 hours after surgery. The level of lactate in the venous blood was measured before and after surgery. **Results.** Numbers of intraoperative and early postoperative

complications in the main and control groups were similar. There were no differences between groups in troponin I and lactate levels after surgery. *Conclusions.* Remote ischemic preconditioning has no effect on the outcome of coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass and anesthesia with propofol.

Ключевая роль сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС), в общей заболеваемости и смертности населения во всем мире не вызывает сомнений. Эффективная первичная и вторичная профилактика ССЗ, старение населения приводят к тому, что пациентов с многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий (КА) становится все больше. И наиболее эффективной методикой улучшения прогноза этих больных остается реваскуляризация миокарда путем шунтирования КА [1]. Несмотря на постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической методик, интраоперационная летальность даже в ведущих кардиохирургических центрах сохраняется на уровне 2%, а количество угрожающих жизни осложнений (интраоперационный инфаркт миокарда – ИМ, желудочковые нарушения ритма) достигает 5% [2]. Одним из методов патогенетического воздействия на процессы повреждения миокарда в ходе операции является клиническое применение эффектов прекодиционирования [3].

В настоящее время активно исследуются различные варианты прекодиционирования. Особое место среди них благодаря своей простоте и дешевизне занимает дистантное ишемическое прекодиционирование (ДИП). И хотя результаты первых клинических исследований

этого метода представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность ДИП вызывает все больше сомнений. Во многом это объясняется различными методиками проведения процедур прекодиционирования, а также влиянием используемых в ходе операции анестетиков.

Цель нашей работы – изучение возможности ДИП влиять на исход операции шунтирования КА в условиях искусственного кровообращения (ИК) и анестезии, включающей пропофол, при условии создания локальной ишемии в нижней конечности до введения анестетиков.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. Все участники перед началом исследования подписывали информированное согласие на участие. Первоначально были включены 87 пациентов, 7 из которых в дальнейшем отказались от участия в исследовании. Все больные имели подтвержденный диагноз ИБС. У всех имелись показания к операции – прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования КА согласно рекомендациям ESC/EACTS 2014 г.

За несколько дней до операции проводилась рандомизация больных с помощью таблицы случайных чисел

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа ДИП (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Пол, мужчины	33 (82,5)	31 (77,5)	0,45
Возраст, годы	64±8,1	64±7,6	0,69
ГБ	37 (92,5)	37 (92,5)	1,0
СД 2-го типа	10 (25)	10 (25)	1,0
Курение	31 (77,5)	25 (62,5)	0,09
Стенокардия напряжения, функциональный класс			
• II	13 (32,5)	12 (30)	0,78
• III	19 (47,5)	17 (42,5)	0,44
• IV	5 (12,5)	7 (17,5)	0,49
Безболевая ишемия миокарда	3 (7,5)	4 (10)	0,84
Постинфарктный кардиосклероз	20 (50)	25 (62,5)	0,27
Коронарное шунтирование/ЧКВ в анамнезе	8 (20)	6 (15)	0,61
Пароксизмальная форма ФП	5 (12,5)	6 (15)	0,81
ХОБЛ без дыхательной недостаточности	11 (27,5)	5 (12,5)	0,1
Число пораженных коронарных артерий:	2,50±0,91	2,52±0,82	
• 1	6 (15)	4 (10)	0,76
• 2	13 (32,5)	15 (37,5)	
• 3	16 (40)	17 (42,5)	
• 4	5 (12,5)	4 (10)	

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или M±m. ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

на две группы: основную (ДИП) и группу контроля. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени поражения коронарного русла и количеству сопутствующих заболеваний. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Пациентам основной группы в схему предоперационной подготовки помимо стандартных процедур было включено ДИП. За 1 ч до начала вводимой анестезии осуществляли пережатие правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра с помощью манжеты от тонометра. В манжету на 10 мин нагнетали воздух до достижения давления в 200 мм рт. ст., затем воздух выпускали из манжеты, через 10 мин пережатие повторяли. Всего каждая процедура включала 3 таких цикла (по 10 мин ишемии и реперфузии).

Пациентам контрольной группы проводили стандартную предоперационную подготовку.

В предоперационном периоде проводили оптимальную терапию, включающую антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости пролонгированные нитраты и антиаритмические препараты. В послеоперационном периоде все больные также получали оптимальное медикаментозное лечение, включающее двухкомпонентную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), статины, различные антигипертензивные препараты в зависимости от индивидуальных показателей гемодинамики. Не выявлено достоверных различий по принимаемым препаратам в обеих группах как до, так и после операции.

На момент включения в исследование между группами пациентов не было различий при оценке показателей частоты сердечных сокращений в покое, средней систолического и диастолического артериального давления (АД).

У всех пациентов непосредственно перед оперативным вмешательством, через 2 и 24 ч после окончания операции осуществляли контроль уровня высокочувствительного тропонина I (тест-набор ARCHITECT STAT, фотометр iMark). Кроме того, перед операцией и через 1 сут после ее окончания измеряли уровень лактата в венозной крови. В ходе операции и послеоперационном периоде (во время пребывания больного в стационаре) осуществляли контроль состояния пациентов. Фиксировали эпизоды нарушений ритма сердца, артериальной гипотонии, требующей назначения инотропных препаратов, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), показатели пульса и уровня АД. Проводили оценку продолжительности нахождения больных в стационаре (как в реанимации, так и в кардиохирургическом отделении).

Перед операцией всем пациентам был рассчитан операционный риск согласно европейской классификации

риска операций на сердце (EuroSCORE II), среднее значение которого достоверно не различалось и составило $1,24 \pm 1,07$ в группе ДИП и $1,17 \pm 0,76$ в группе контроля ($p = 0,65$).

Операции проводили в условиях ИК и фармакологической кардиopleгии (использовали растворы консола, кустодиол). Коронарное шунтирование (КШ) выполняли стандартным доступом срединной стернотомией в условиях ИК и антеградной кардиopleгии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией. В качестве анестезии использовали одинаковую схему, включающую пропофол, фентанил, пипекурония бромид и диазепам. Продолжительность ИК в группах была одинаковой ($61 \pm 15,9$ мин в группе ДИП и $59 \pm 15,1$ мин в контрольной группе, $p = 0,96$). Длительность пережатия аорты также не различалась: $45 \pm 8,4$ мин в группе ДИП и $43 \pm 7,8$ мин в контрольной группе ($p = 0,94$).

В качестве комбинированной первичной конечной точки исследования оценивали смерть пациента от любых причин, инсульт, ИМ и угрожающие жизни нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков – ФЖ, желудочковая тахикардия). Кроме того, оценивали вторичные конечные точки, включающие число всех интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, степень повышения уровня тропонина I и лактата в крови больных после операции.

Статистический анализ данных исследования проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 23,0. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, абсолютное число (и процент). Ввиду некомпактности распределения величин тропонина I и лактата (согласно предварительно выполненному тесту Колмогорова – Смирнова) их результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля). Основные характеристики групп сравнивали с использованием критерия Краскела–Уоллиса для независимых выборок. С целью определения динамики уровня тропонина I и лактата применяли двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе ДИП во время проведения процедур был отмечен ряд побочных явлений. Из включенных в группу во время проведения первой процедуры 7 пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании. Во время раздувания манжеты на бедре все участники исследования отмечали дискомфорт от механического давления, с чем и было связано большинство отказов от дальнейшего участия. Кроме того, у всех пациентов в ходе процедуры появлялись чувство онемения и пока-

Таблица 2. Структура осложнений у пациентов в группах ДИП и контроля

Осложнение	Группа ДИП (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Периоперационный ИМ	0	1 (2,5)	0,32
Смерть	0	1 (2,5)	0,32
Фибрилляция желудочков	0	2 (5)	0,17
Артериальная гипотония, требующая инотропной терапии	8 (20)	9 (22,5)	0,92
Фибрилляция предсердий	13 (32,5)	12 (30)	0,39
Энцефалопатия	2 (5)	3 (7,5)	0,82
Перикардит	4 (10)	1 (2,5)	0,54
Гидроторакс (пункция)	2 (5)	3 (7,5)	0,82
Депрессия сегмента ST на ЭКГ	3 (7,5)	2 (5)	0,82
Атриовентрикулярная блокада II степени	0	2 (5)	0,17
Блокада ножек пучка Гиса	6 (15)	5 (12,5)	0,81
Всего	38	39	0,94

ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; ИМ – инфаркт миокарда; ЭКГ – электрокардиограмма.

львания в пережимаемой конечности, бледность кожных покровов. Почти у всех это сопровождалось болевым симптомом различной интенсивности (2 больных из-за выраженных болей отказались от дальнейшего участия, однако у большинства они носили невыраженный характер и не потребовали прерывания процедуры).

Не выявлено статистически значимых различий по первичной и вторичной конечным точкам между группами ДИП и контроля. Частота развития интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (в период нахождения пациентов в отделении) приведена в табл. 2.

Частота развития осложнений оказалась сопоставимой с опубликованными данными международных исследований [2]. В общей сложности зарегистрирован 1 летальный исход на фоне развившегося интраоперационного ИМ (с последующей ФЖ и переходом в асистолию). Всего отмечено 2 эпизода угрожающих жизни аритмий (ФЖ), один из которых закончился смертью пациента, второй успешно купирован разрядом дефибриллятора. Обращает внимание, что все описанные случаи имелись в группе контроля, однако в связи с малым количеством осложнений статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали.

По числу случаев артериальной гипотонии, потребовавшей использования инотропных препаратов, пароксизмов фибрилляции предсердий, количеству эпизодов энцефалопатии в послеоперационном периоде статистически значимых различий также не выявлено.

Зафиксированы различные варианты изменений на ЭКГ в ходе операции, в большинстве случаев представлявшие собой преходящие нарушения проводимости. Выявлены 2 эпизода атриовентрикулярной блокады II степени (как 1-го, так и 2-го типов), потребовавшие установки временного электрокардиостимулятора с дальнейшим восстановлением функции атриовентрикулярного узла. Зафиксированы 5 эпизодов кратковремен-

ной депрессии сегмента ST с последующим возвращением к изолинии и без дальнейшей динамики. Суммарно в группах ДИП и контроля количество осложнений было одинаковым (ИМ, последующая ФЖ и смерть расценены как одно осложнение).

Перед операцией у всех пациентов средний уровень тропонина I был близок к нулю. Через 2 ч после операции уровень тропонина в группах также достоверно не разли-

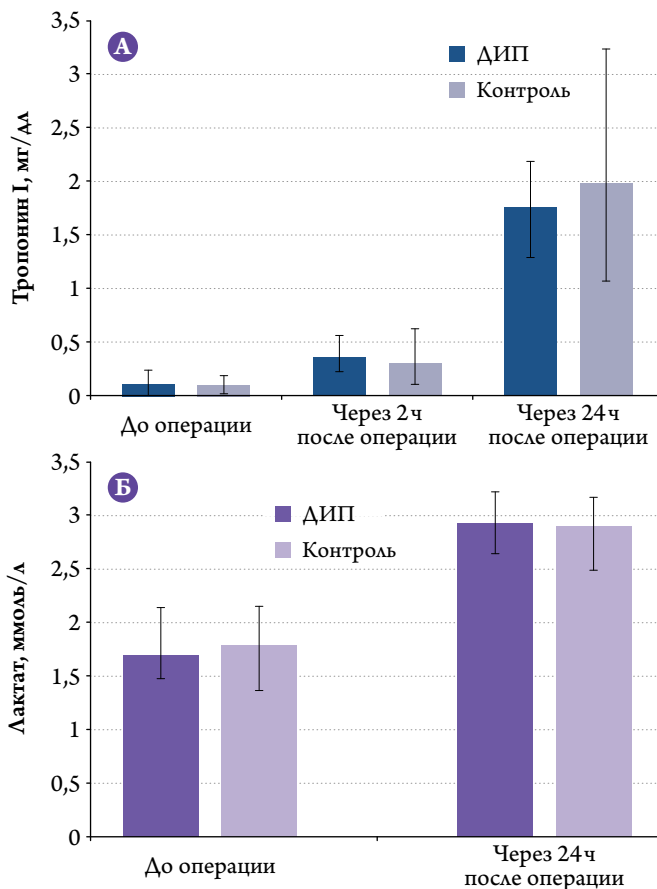


Рис. 1. Медиана уровня тропонина I (А) и лактата (Б) до операции, через 2 и 24 ч после операции в группах ДИП и контроля.

ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование.

чался, хотя отмечена тенденция к повышению его общего уровня по сравнению с предоперационным (см. рисунок 1, А). Через 24 ч после операции уровень тропонина статистически значимо превышал дооперационный, однако в группах ДИП и контроля различий не выявлено: 1,762 (1,288; 2,186) и 1,980 (1,068; 3,239) нг/мл соответственно ($p=0,68$). Кроме того, статистически значимо не различались уровни лактата после операции (см. рисунок 1, Б). В группе ДИП показатель составил 2,12 (1,91; 2,33) ммоль/л, в контрольной группе – 2,10 (1,80; 2,29) ммоль/л ($p=86$).

Не выявлено влияния ДИП как на продолжительность общего периода госпитализации, так и времени пребывания пациентов в отделении реанимации. В обеих группах средняя продолжительность пребывания больных в стационаре после операции составила 6 дней, в реанимации – 1 сут.

Обсуждение

Использование естественных механизмов защиты миокарда от разного рода неблагоприятных воздействий, в том числе от ишемии/реперфузии, является одним из ведущих направлений исследований в области кардиологии. Феномен прекондиционирования – основной претендент на эту роль.

История изучения ДИП насчитывает уже несколько десятилетий. Начало положили эксперименты на собаках, в ходе которых была продемонстрирована возможность с помощью нескольких коротких пережатий одной из КА уменьшить размер ИМ на фоне длительной окклюзии как этой же, так и другой КА [4, 5]. В результате возникла идея о возможности достижения кардиопротекции с помощью неинвазивного воздействия на отдаленные участки организма, в первую очередь скелетные мышцы конечностей [6, 7]. Достаточно подробно, хотя и не до конца, изучен механизм защитного эффекта ишемического прекондиционирования. Короткие эпизоды ишемии приводят к выбросу в системный кровоток таких биологически активных веществ, как аденозин, брадикинин и эндорфины [8, 9], увеличивается концентрация оксида азота [10], интерлейкина-1а [11], а также специфической микро-РНК 144 [12]. В результате запускаются процессы антиоксидантной защиты, повышается противовоспалительный потенциал. Через воздействие на митохондриальные поры уменьшается перегрузка кардиомиоцитов кальцием, что является одной из главных причин их гибели при острой ишемии [13, 14]. Кроме того, существуют данные о наличии дополнительного, сенсорно-нейронного защитного механизма [12].

В 2006 г. проведено первое исследование, показавшее кардиопротективный эффект ДИП у человека в ходе операции по протезированию клапанов [15]. В дальнейшем

изучению ДИП были посвящены сотни научных работ, как небольших, с включением нескольких десятков пациентов, так и крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. И хотя первые результаты представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность ДИП начала вызывать все больше сомнений. Так, два крупнейших исследования (RIPHeart и ERICCA), результаты которых были опубликованы в 2015 г., не выявили преимуществ от использования ДИП перед изолированным КШ или в сочетании с протезированием клапанов. Ряд крупных мета-анализов также показал, что данный метод не оказывает существенного влияния на клинические исходы операций на сердце, однако в определенных подгруппах отмечена тенденция к уменьшению концентрации маркеров повреждения миокарда (тропонина и фракции МВ креатинфосфокиназы) и снижению числа случаев острой почечной недостаточности [16–18]. Несколько авторов показали благоприятное влияние ДИП на исход кардиохирургических операций за счет уменьшения числа осложнений [19, 20]. Во многом это связывается с разными схемами анестезии и различными вариантами проведения самой процедуры прекондиционирования. Есть данные, что наиболее часто используемый в ходе кардиохирургических операций анестетик пропофол (применявшийся и у наших больных) нивелирует пользу от ДИП [21]. Этот эффект может быть связан с блокированием сенсорно-нейронного защитного механизма. По данным W.K. Jones и соавт. [22], рассечение спинного мозга и блокада сенсорных волокон с помощью лидокаина снижают эффективность ДИП. Подобным образом может действовать и пропофол, нарушая проведение сигнала по нейронам. Другие авторы предполагают, что сам пропофол оказывает кардиопротективное действие, на этом фоне эффекты ДИП оказываются незначительными [23].

Существуют различные схемы проведения процедуры ДИП, различающиеся как по продолжительности периодов ишемии и реперфузии, так и по используемым для создания локальной ишемии органам. На основании результатов лабораторных исследований на животных оптимальной продолжительностью ишемии признано 5–10 мин, с повторением от 3 до 5 раз и чередованием с периодами реперфузии [24]. Согласно этим данным, нами был выбран протокол с 10-минутным интервалом ишемии для получения максимального «ответа» в ишемизированной конечности.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о выборе части тела, подвергающейся ишемическому воздействию. Разные авторы в своих работах использовали как отдельно одну верхнюю или нижнюю конечность, так и одновременное наложение нескольких манжет

на разные конечности [25–28]. Результаты таких воздействий оказались противоречивыми. В одних исследованиях было выявлено преимущество при наложении манжеты на бедро [26], в других – более выраженный кардиопротективный эффект дало пережатие плеча [29]. В большинстве последних крупных работ использовалась верхняя конечность, причем процедура проводилась после введения анестетиков, что могло снизить эффективность сенсорно-нейронного защитного механизма. С учетом их отрицательных результатов в нашей работе решено было задействовать нижнюю конечность, обладающую значительно большим объемом мышечной массы, и провести процедуру ДИП до вводного наркоза. Кроме возможности усиления кардиопротективного эффекта, это позволяло не увеличивать общую продолжительность наркоза.

Однако результаты нашего исследования показали, что проведение ДИП с использованием нижней конечности также не дает значимого кардиопротективного эффекта, как и на верхней. Не увеличивает эффективность данного метода и его проведение до анестезии. Безусловным ограничением исследования является

небольшое число включенных больных, хотя в предыдущих работах по ДИП отдельные авторы сообщали о достоверных различиях между группами при сопоставимом объеме выборки. Представляется нецелесообразным использование любых вариантов ДИП в широкой практике в качестве метода кардиопротекции при шунтировании КА. Однако дальнейший поиск как отдельных групп пациентов (учитывая объем планирующейся операции, тяжесть сопутствующей соматической патологии), для которых ДИП может быть полезно, так и оптимальной схемы проведения этих процедур, продолжает оставаться актуальным.

Заключение

Дистантное ишемическое прекондиционирование с пережатием нижней конечности до введения анестетиков не влияло на исход шунтирования коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения и анестезии, включающей пропофол. Достоверных различий между группами дистантного ишемического прекондиционирования и контроля ни по одному из исследуемых параметров не выявлено.

Information about the authors:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Department of Preventive and Emergency Cardiology of the Medical Faculty

Tutor Denis S. – post-graduate student.

E-mail: Denistut88@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brooks M. M., Alderman E. L., Bates E. et al. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(15):1600–1606.
- Møller C.H., Penninga L., Wetterslev J. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3):CD007224.
- Meerson F.Z. Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. М.: Медицина 1993; 89–91. Russian (Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина 1993; 89–91).
- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.
- Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893–899.
- Birnbaum Y, Hale S.L., Kloner R.A. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 1997;96:1641–1646.
- Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A. et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002;106:2881–2883.
- Liu G.S., Thornton J., Van Winkle D.M. et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84(1):350–356.
- Philipp S., Yang X.M., Cui L. et al. Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C-adenosine A2b receptor cascade. *Cardiovasc Res* 2006;70:308–314.
- Yang X.M., Krieg T., Cui L. et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:411–421.
- Gedik N., Kottenberg E., Thielmann M. et al. Potential humoral mediators of remote ischemic preconditioning in patients undergoing surgical coronary revascularization. *Sci Rep* 2017;7(1):12660. DOI: 10.1038/s41598-017-12833-2.
- Heusch G., Bøtker H.E., Przyklenk K. et al. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(2):177–195. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.031.
- Argaud L., Gateau-Roesch O., Raisy O. et al. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111(2):194–197.
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circulation Research* 2015;116:674–699.
- Cheung M.M., Kharbanda R.K., Konstantinov I.E. et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2277–82.
- Pierce B., Bole L., Patel V. et al. Clinical outcomes of remote ischemic preconditioning prior to cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(2). pii: e004666. DOI: 10.1161/JAHA.116.004666.

17. Deferrari G., Bonanni A., Bruschi M. et al. Remote ischaemic preconditioning for renal and cardiac protection in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2017; DOI: 10.1093/ndt/gfx210.
18. Xie J., Zhang X., Xu J. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on outcomes in adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Anesth Analg* 2017; DOI: 10.1213/ANE.0000000000002674.
19. Randhawa P.K., Jaggi A.S. Unraveling the role of adenosine in remote ischemic preconditioning-induced cardioprotection. *Life Sci* 2016;15(155):140–146.
20. Thielmann M., Kottenberg E., Kleinbongard P. et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013;17:382 (9892):597–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61450-6.
21. Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol – a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:30–38.
22. Jones W.K., Fan G.C., Liao S. et al. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation* 2009;120:1–9.
23. Shirakawa M., Imura H., Nitta T. Propofol protects the immature rabbit heart against ischemia and reperfusion injury: impact on functional recovery and histopathological changes. *Biomed Res Int* 2014;2014:601250.
24. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001;104(24):2981–9.
25. Lucchinetti E., Bestmann L., Feng J. et al. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology* 2012;116(2):296–310. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318242349a.
26. D'Ascenzo F., Moretti C., Omedè P. et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials. *EuroIntervention* 2014;9(12):1463-1471. DOI: 10.4244/EIJV9I12A244.
27. Wu Q., Gui P., Wu J. et al. Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery. A randomized controlled trial. *Circ J* 2011;75:1885–1889.
28. Karami A., Khosravi M.B., Shafa M. et al. Cardioprotective Effect of Extended Remote Ischemic Preconditioning in Patients Coronary Artery Bypass Grafting Undergoing: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci* 2016;41(4):265–274.
29. Sharma V., Cunniffe B., Verma A.P. et al. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remoteischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study. *Physiol Rep* 2014;2(11)pii: e12200. DOI: 10.14814/phy2.12200.

Поступила 19.01.18 (Received 19.01.18)