

УДК 616.127-008.313.315-089-78

**Н.Т. Вату́тин^{1,2}, Г.Г. Тара́дин¹, А.А. Тараторина², Е.В. Ещенко¹,
В.С. Колесников²**¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького² ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк

Повреждение миокарда в условиях кардиopleгии и искусственного кровообращения

Искусственное кровообращение и кардиopleгия являются одними из наиболее часто используемых техник в кардиохирургии, от которых как напрямую, так и опосредованно зависит уровень кардиальной летальности в послеоперационный период. Представлен обзор современных данных о патогенетических механизмах повреждения миокарда в условиях кардиopleгии и искусственного кровообращения, методах его диагностики и основных стратегиях защиты миокарда.

Ключевые слова: повреждение миокарда, искусственное кровообращение, кардиopleгия.

Искусственное кровообращение и кардиopleгия являются одними из наиболее часто используемых техник в кардиохирургии, от которых как напрямую, так и опосредованно зависит уровень кардиальной летальности в послеоперационный период [63].

В целом, повреждение миокарда в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии обусловлено сложным патогенетическим механизмом в сочетании с множеством факторов и условий, которые, взаимодействуя между собой, могут улучшать или усугублять дальнейший прогноз. При этом важнейшее значение имеет выбор определенного вида кардиopleгии для лучшей протекции миокарда в каждом конкретном случае.

Патогенетические аспекты повреждения миокарда

При операциях на открытом сердце для защиты миокарда от ишемии наиболее часто используют гиперкалийсодержащие кардиopleгические растворы. Высокий уровень калия сокращает энергетические затраты миокарда и способствует сохранению его энергетических субстратов.

Однако, несмотря на это, миокард все же остается восприимчивым к ишемии и реперфузионному повреждению.

Известно, что ишемия миокарда сопровождается метаболическими изменениями, которые приводят к снижению содержания клеточного аденозинтрифосфата (АТФ), переходу от аэробного к анаэробному гликолизу и, соответственно, секреции и накоплению анаэробных продуктов обмена [61]. Вследствие этого митохондрии теряют способность к адекватной энергопродукции. Уменьшение содержания АТФ и накопление лактата приводят к снижению уровня рН и повышению внутриклеточного содержания натрия и кальция, что еще больше истощает запасы АТФ. В свою очередь, высокий уровень внутриклеточного кальция вызывает нарушение целостности мембраны митохондрий и миграцию макрофагов и нейтрофилов в зону ишемии [34, 49].

Однако восстановление кровотока в ишемизированных участках (реперфузия) также способствует возникновению множества неблагоприятных событий: повреждению эндотелия, клеточных органелл и мембран, формированию оксидантного стресса, вазоконстрикции, развитию клеточных и не клеточных воспалительных иммунных реакций [5, 22].

Активные формы кислорода, продуцируемые митохондриями миокарда в условиях ишемии и реперфузии, в свою очередь, запускают каскад многочисленных клеточных реакций и изменений параметров гомеостаза, атакуя и повреждая кардиомиоциты [25, 49]. Перегрузка цитозоля кальцием и активация реакций оксидантного стресса могут приводить к открытию митохондриальных пор переходной проницаемости, повреждая сами митохондрии и нарушая их функциональное предназначение, что впоследствии также приводит к гибели кардиомиоцитов [32, 33, 49]. Следует отметить, что сам оксидантный стресс может быть основой для нарушения обмена кальция и перегрузки им кардиомиоцитов [57, 58]. В дополнение к этому, активные формы кислорода могут неблагоприятно влиять на сердечную функцию, содействуя иницируемой искусственным кровообращением воспалительной реакции [62], которая оказывает значимое влияние на процессы послеоперационного восстановления миокарда и его функции [26]. Несмотря на усовершенствование хирургических методик, возникающее воспаление остается значительной проблемой, поэтому разработка стратегий для нивелирования подобных реакций находится в центре внимания экспериментальных и клинических исследований [50].

Не только искусственное кровообращение, но и реперфузия миокарда и легких, хирургическая травма, а также другие факторы, в том числе, анестезия, температурный режим, генетическая предрасположенность, являются триггерами такой воспалительной реакции [43]. За влиянием искусственного кровообращения на развитие воспаления скрывается роль реперфузионного повреждения миокарда как дополнительного условия для продукции медиаторов воспаления. Сейчас точно неизвестно, является ли оксидантный стресс причиной или эффектом повреждения миокарда, но установлено, что его воздействие имеет большое значение в развитии различных послеоперационных осложнений [16].

Основными источниками появления активных форм кислорода при операциях с искусственным кровообращением считаются нейтрофилы и высвобождающиеся протеолитические ферменты [69]. Нейтрофилы активируются специфическими агентами, приходящими из системной циркуляции, венечного русла и самих кардиомиоцитов. Цитокины активируют молекулы клеточной адгезии, которые способствуют прилипанию нейтрофилов к сосудистой стенке и выделению ими активных форм кислорода и протеолитических ферментов [54]. Нейтрофилы

в избытке скапливаются в ишемизированном и поврежденном миокарде. В дополнение к искусственному кровообращению, сам миокард генерирует медиаторы воспаления и оксидантного стресса во время ишемии и реперфузии, что способствует апоптозу кардиомиоцитов, а клинически проявляется, в частности, снижением сердечной функции [70].

В нескольких исследованиях обнаружено, что кардиомиоциты под воздействием ишемии (гипоксии) и реперфузии при холодовой кристаллоидной кардиоплегии продуцируют интерлейкины-6, -8, которые также стимулируют активацию молекул адгезии разных типов клеток [14, 20, 54]. Другие провоспалительные и противовоспалительные цитокины (например, интерлейкин-10) также синтезируются в миокарде при его повреждении [19]. Очевидно, что миокард во время стресса становится дополнительным источником цитокинов и других биологически активных веществ, тем самым усугубляя воспаление и собственное повреждение.

Повреждение миокарда во время операции на сердце связано не только с ишемией и реперфузией, но и с техникой самого хирургического вмешательства. Так, взятие целевого сосуда в хирургическую петлю, внутрипросветные шунты и высокопоточная инсультация газа могут вызвать дисфункцию эндотелия и способствовать развитию тромбоза, что может приводить к локальному повреждению сердечной мышцы [1, 2, 38].

Периоперационное повреждение миокарда проявляется транзиторным нарушением его сократительной функции и некрозом миофибрилл, что ухудшает прогноз и повышает летальность. Такое повреждение является одной из основных причин сердечной недостаточности после операций по поводу врожденных пороков сердца. Ранее считалось, что «незрелое» сердце более устойчиво к гипоксии. Однако последние исследования поставили под сомнение эту гипотезу [2, 47].

Диагностика

Биомаркеры повреждения миокарда

Для определения наличия и объема повреждения миокарда используют стандартные кардиоспецифические (тропонины Т и I, МВ-фракция креатинфосфокиназы) и эндотелиальные маркеры (циркулирующие эндотелиальные клетки, фактор Виллебранда, тромбомодулин) [67]. Исследование уровня миелопероксидазы в плазме крови применяют в качестве маркера вос-

палительного ответа и активации лейкоцитов [68]. Несколько клинических исследований подтвердили взаимосвязь между маркерами повреждения и краткосрочными и отдаленными его последствиями [7, 24, 44].

Еще в 2000 г. Европейское общество кардиологов и Американская коллегия кардиологов предложили использовать измерение тропонинов в качестве основных маркеров, так как именно они являются наиболее чувствительными и специфичными для повреждения миокарда [2, 3]. Предполагается, что кардиальный тропонин I – более специфичный маркер поражения миокарда, чем тропонин T. Тропонин I появляется в сыворотке крови примерно через 4 ч после повреждения миофибрилл с пиком уровня на 8–12 ч и сохраняется в течение 5–7 суток. Имеются данные, что тропонин I также является более специфичным маркером, чем МВ-фракция креатинфосфокиназы [2, 23]. В вышеупомянутом документе, в разделе, посвященном открытым операциям на сердце, указывается, что чем выше значения сердечных биомаркеров после операции, тем зона повреждения миокарда больше, независимо от механизма травмы [2, 3].

По некоторым данным [2, 51], реваскуляризация миокарда в условиях искусственного повреждения без кардиоплегии вызывает большее высвобождение миокардиальных ферментов, по сравнению с реваскуляризацией миокарда на работающем сердце. В последнее время появился целый ряд исследований [17, 41], направленных на определение наиболее щадящего и протективного вида кардиоплегии по данным динамики уровня биомаркеров повреждения миокарда (рисунки).

Неинвазивные методы диагностики повреждения миокарда

Повреждение миокарда проявляется, главным образом, нарушением его сократительной функции, для оценки которой традиционно широко используют эхокардиографию. На достоверность результатов этого метода исследования в послеоперационный период могут влиять некоторые факторы, например, применение инотропных лекарственных средств. Изменение значения фракции выброса левого и правого желудочков зависит не только от наличия и размера повреждения, но и от выбранного вида кардиоплегии [28].

Информативность электрокардиографии в диагностике повреждения миокарда сравнительно невысока. Изменения со стороны сегмента ST и зубца T в послеоперационный период неспецифичны. В ряде случаев можно заподозрить развитие периоперационного инфаркта миокарда по появлению патологического зубца Q, однако данный критерий обладает низкой чувствительностью [2]. На чувствительность и специфичность электрокардиографической картины в периоперационный период влияют такие важные факторы, как гипотермия, применение кардиоплегических растворов, содержащих калий, ранний послеоперационный перикардит, сдвиги в кислотно-щелочном и электролитном балансах, вариабельность сердечного ритма и т. д. [9].

Магнитно-резонансная визуализация и позитронно-эмиссионная томография дают возможность оценить тканевую перфузию и метаболизм миокарда в дополнение к оценке его глобальной и региональной сократимости.

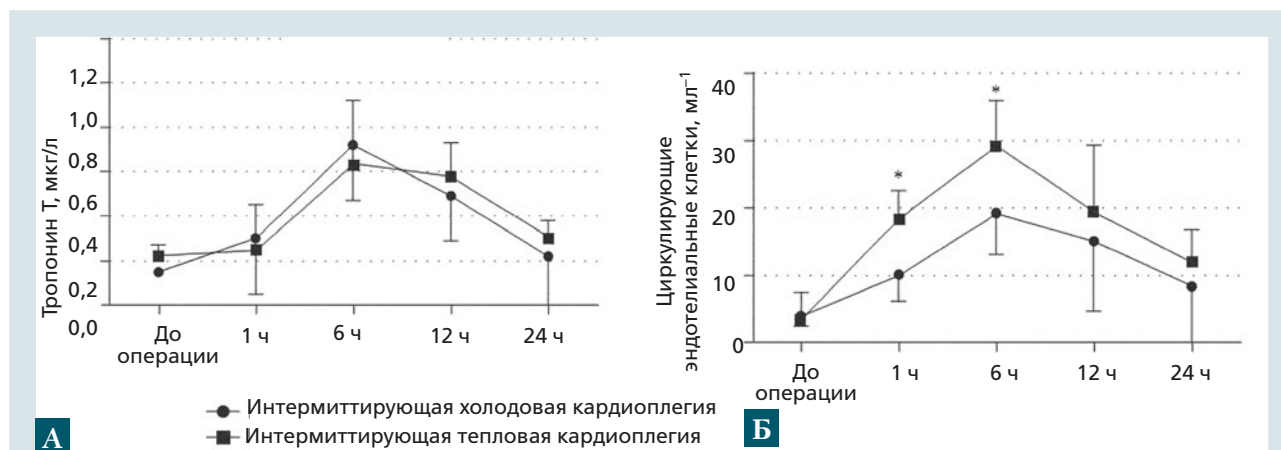


Рисунок. Изменения уровня кардиального тропонина T (А) и циркулирующих эндотелиальных клеток (Б) при открытых операциях на сердце с применением интермиттирующей холодной и интермиттирующей тепловой кардиоплегии. Адаптировано из E.W. Kuhn и соавт. [41]

Однако, несмотря на очевидные преимущества, эти методы диагностики, во-первых, являются дорогостоящими, во-вторых, они неприменимы в периоперационный период и у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф [2, 27].

Стратегия защиты миокарда

Адекватная защита миокарда является залогом успешного клинического исхода после кардиохирургических вмешательств. Несмотря на то, что по этой проблеме проведено немало экспериментальных и клинических исследований, лучшая стратегия защиты миокарда до сих пор не разработана [17, 29]. Актуальными вопросами остаются выбор вида кардиopleгии (прерывистая/постоянная, антеградная/ретроградная, холодовая/тепловая, кровяная/кристаллоидная), использование того или иного кардиopleгического раствора, а также препаратов анестезиологического ряда для обеспечения адекватной защиты миокарда.

Кровяная или кристаллоидная

Кровяную и кристаллоидную кардиopleгию наиболее часто используют в кардиохирургической практике и, соответственно, чаще включают в клинические исследования. Вопрос температурного режима кардиopleгии представляет весьма важную и до сих пор обсуждаемую тему. Антеградная холодовая кристаллоидная кардиopleгия считается наиболее простым методом защиты миокарда. Кристаллоидные кардиopleгические растворы способны препятствовать истощению энергетических субстратов и сохранять функцию желудочков за счет защиты клеточных структур. Преимуществами кровяной кардиopleгии являются доставка достаточного количества кислорода миокарду, поддержание должного объема крови в сосудистом русле, адекватного капиллярного кровообращения, онкотического давления крови, а также уменьшение объемов гемодилюции [17].

На основании оценки уровня кардиальных ферментов, метаболических изменений и других лабораторных показателей, кровяная кардиopleгия была признана многими исследованиями более физиологичной [31]. Также считается, что кровяная кардиopleгия препятствует накоплению лактата в миокарде во время ишемии [71].

Тем не менее, по данным других исследований значимых преимуществ кровяной кардиopleгии по сравнению с холодовой кристаллоидной не выявлено [17, 56]. Так, в исследовании

Таблица 1
Состав, применяемый при кристаллоидной и кровяной кардиopleгии

Кристаллоидная кардиopleгия	Кровяная кардиopleгия
Натрий – 139 ммоль/л	Оксигенированная кровь (из АИК)
Калий – 32 ммоль/л	Калия хлорид (80 мЭкв) – 40 мл
Магний – 14 ммоль/л	Магния хлорид (1,5 г) – 5 мл
Кальций – 2 ммоль/л	Бикарбонат (8,4%) – 15 мл
Хлор – 153 ммоль/л	
Бикарбонат – 8 ммоль/л	

АИК – аппарат искусственного кровообращения. Адаптировано из Н. De Bruyn и соавт. [17].

Н. De Bruyn и соавторов [17] пациентам были проведены кардиохирургические вмешательства с применением холодовой кристаллоидной и кровяной кардиopleгии (соответственно 150 и 143 больных). Все операции проводили в одинаковых условиях и с использованием аналогичной кардиохирургической техники. Электролитный состав обоих видов кардиopleгических растворов представлен в *табл. 1*.

В качестве маркеров повреждения миокарда изучены уровни тропонина I и МВ-фракции креатинфосфокиназы. В течение 12 ч после пережатия аорты не обнаружено значительных различий в повышении уровня вышеуказанных ферментов (6,6 мкг/л при кровяной и 7,1 мкг/л при кристаллоидной кардиopleгии). Также не выявлено значительного отличия среди таких показателей, как периоперационная госпитальная смертность, необходимость применения инотропных препаратов, вазоконстрикторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, прямых сенситайзеров кальция, а также длительность искусственной вентиляции легких.

Применение специальных кардиopleгических растворов позволяет кардиохирургам увеличивать время работы на остановленном сердце в условиях ишемии до трех часов. Одним из самых применяемых кардиopleгических растворов является «Кустодиол». Его преимущество – длительное время (более 4 ч) защиты миокарда в условиях остановки сердца и ишемии [12, 68, 72]. Хотя проведенные в прошлом исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности «Кустодиола» и кровяной кардиopleгии, не показали различий в улучшении функции миокарда и эндотелия сосудов [31], в исследовании G. Scarscia и соавторов [59] отмечено, что «Кустодиол», по

сравнению с кровяной кардиоплегией, обеспечивает более эффективную кардиопротекцию при длительной ишемии.

Холодовая кардиоплегия – широко распространенная методика защиты миокарда, однако недавно стало известно, что низкие температуры и синдром ишемии-реперфузии могут привести к повреждению эндотелия и миокарда, что связано с высвобождением активных форм кислорода по железо-зависимому пути [52, 53, 68]. По этой причине была разработана новая модификация раствора – «Кустодиол-Н» (табл. 2), содержащая ингибиторы железо-зависимых активных форм кислорода – хелаторы (LК-614, дефероксамин), а также сниженное содержание хлоридов (30 ммоль/л), что тоже способствует ингибированию активных форм кислорода. Добавленный в раствор L-аргинин, являющийся основным субстратом продукции эндотелиальной NO-синтазы, улучшает постшемический кровоток и снижает адгезию лейкоцитов [60]. Более того, недавние исследования показали, что L-аргинин, содержащийся в кардиоплегическом растворе, улучшает и диастолическую функцию левого желудочка [4].

Недавно G. Veres и соавторы [68] протестируют оба раствора на собаках в условиях искусственного кровообращения. По их данным, применение «Кустодиола-Н» по сравнению с «Кустодиолом» привело к более эффективному восстановлению и улучшению функции миокарда, параметров сократимости левого желудочка. Более того, использование «Кустодиола-Н» способствовало лучшему восполнению энергетических субстратов и увеличению уровня АТФ, что служит показателями надежной защиты миокарда. Результаты этого исследования дают возможность предполагать, что «Кустодиол-Н» может стать первым кардиоплегическим раствором нового поколения, обладающим мощными кардиопротекторными свойствами.

Тепловая или холодовая

Остается открытым вопрос сравнительной эффективности защиты миокарда и эндотелия при холодной и тепловой кардиоплегиях. К настоящему времени выполнено множество и еще проводится ряд исследований, посвященных этой теме. При этом применение обоих видов кардиоплегии приводило к хорошим клиническим результатам. Так, недавно E.W. Kuhn и соавторы [41] провели рандомизированное одноцентровое слепое исследование случаев повреждения миокарда и эндотелия при холодной и тепловой прерывистых кардиоплегиях (соответственно 32 и 36 больных). В качестве марке-

Таблица 2
Состав «Кустодиола» и «Кустодиола-Н»

Компоненты	«Кустодиол», ммоль/л	«Кустодиол-Н», ммоль/л
Натрий	16	16
Калий	10	10
Магний	4	8
Кальций	0,015	0,02
Хлор	50	30
L-гистидин	198	124
N-α-ацетил-гистидин	–	57
Триптофан	2	2
Альфа-кетоглутарат	1	2
Аспартат	–	5
L-аргинин	–	3
Аланин	–	5
Глицин	–	10
Маннитол	30	–
Сахароза	–	33
Дефероксамин	–	0,025
LК-614 (хелатор железа)	–	0,0075

Адаптировано из G. Veres и соавт. [68].

ров повреждения миокарда оценивали тропонин Т и МВ-фракцию креатинфосфокиназы, а эндотелия – циркулирующие эндотелиальные клетки, фактор Виллебранда и тромбомодулин. В ходе исследования установлено, что степень повреждения миокарда не различается в двух группах (уровни тропонина Т и МВ-фракции креатинфосфокиназы были одинаковыми как при холодной, так и тепловой кардиоплегиях). В то же время, повреждение эндотелия было более выражено при применении тепловой кардиоплегии, о чем свидетельствовали более высокие уровни маркеров повреждения эндотелия у пациентов этой группы.

Антеградная или ретроградная

Существует мнение, что ретроградная кардиоплегия, то есть введение кардиоплегического раствора в коронарный синус, не обеспечивает надежной защиты миокарда правого желудочка и, как правило, используется как дополнение к антеградной кардиоплегии (введение раствора в корень аорты или в устья венечных артерий), особенно при наличии выраженных стенозов венечного русла [15]. В то же время, ретроград-

ная кардиоплегия получила широкое распространение в качестве метода защиты миокарда при различных операциях на сердце. Ретроградная кардиоплегия может быть использована самостоятельно или наиболее часто комбинировано в сочетании с антеградной кардиopleгией [6, 37]. Остановка сердца, которая достигается ретроградным введением, обычно занимает больше времени, по сравнению с антеградным путем.

Ретроградная кардиоплегия может служить методикой выбора при повторном аортокоронарном шунтировании у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца с поражением левых и правых главных венечных артерий, когда во время антеградной кардиopleгии левый желудочек недостаточно снабжается ввиду поражения ствола левой венечной артерии, особенно при операциях по реваскуляризации миокарда [40]. Также ретроградную кардиopleгию применяют в случае наличия значительной недостаточности аортального клапана или при острой диссекции аорты типа А по Стэнфордской классификации [45]. Этот метод позволяет избежать травмы устья венечных артерий при непосредственном их канюлировании в корне аорты [64]. Ретроградная кардиоплегия эффективна при лечении коронарной воздушной эмболии. При операциях на митральном клапане, когда повторное антеградное введение кардиopleгии не позволяет удалить воздух из венечных артерий через корень аорты, ретроградная кардиopleгия может быть применена без остановки оперативного пособия [6]. Также имеются данные о том, что непрерывное введение ретроградной кардиopleгии может приводить к повышению производительности желудочка и уменьшать ишемию миокарда по сравнению с прерывистым введением в случае длительного пережатия аорты [46].

Эффективность и безопасность применения ретроградной кардиopleгии в целях кардиопротекции имеет определенные ограничения, особенно в отношении защиты правого желудочка. Распределение ретроградной кардиopleгии в ткани правого желудочка может быть ограничено в следующих случаях: у пациентов с аномалиями или гипоплазией венозных коллатералей; при неправильном позиционировании катетера; при длительном пережатии аорты [8].

В ряде случаев определенную кардиопротекторную пользу может принести комбинация антеградной и ретроградной кардиopleгии [37]. Антеградная кардиopleгия относительно хорошо распределяется в тканях обоих желудочков при отсутствии поражения венечных артерий. Тем не менее, конечную дозу вводимого кардиopleгического раствора следует вводить

ретроградно для удаления остатков воздуха из венечных артерий.

Анестезиологическое пособие

Анестезиологические препараты также играют важную роль в стратегии защиты миокарда [35, 36, 55]. К примеру, ингаляционные анестетики снижают сократимость миокарда и его потребность в кислороде, неингаляционные – обладают антиоксидантными свойствами, а обе группы анестетиков обладают способностью уменьшать воспалительный ответ [18, 49, 63].

Одним из наиболее изученных ингаляционных анестетиков с доказанным защитным эффектом является севофлуран. В развитии кардиопротекторного эффекта севофлурана большая роль принадлежит митохондриальным и сарколеммным К-АТФ-чувствительным каналам [13]. К тому же, севофлуран, является мощным коронарным вазодилататором и оказывает прямое защитное действие на эндотелий венечных сосудов [21]. Сосудорасширяющий эффект, вызываемый данным анестетиком, обусловлен снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция и активацией «эндотелиального расслабляющего фактора», то есть системы оксид азота – гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат. Севофлуран снижает сопротивление венечного русла на уровне артериол, тогда как тонус эпикардальных артерий практически не меняется. Не исключено, что внедрение севофлурана в анестезиологическую практику при кардиохирургических операциях обеспечит дополнительный кардиопротекторный эффект.

Широко применяемым анестетиком для индукции и поддержания анестезии, а также для послеоперационной седации является пропофол. Кроме свойств неингаляционного анестетика, он обладает кардиопротекторными характеристиками при оксидантном стрессе и реперфузионном повреждении [39, 40]. В числе механизмов такого кардиопротекторного воздействия пропофола выделяют следующие: способность блокировать кальциевые каналы, связывать свободные радикалы и увеличивать активность антиоксидантов. Кроме того, исследователи рассматривают и версию о способности пропофола ингибировать открытие митохондриальных пор переходной проницаемости [45, 48, 64].

Важно подчеркнуть, что кардиопротекторный эффект пропофола является дозозависимым. Так, Z.E. Plummer и соавторы [49] на основании исследования 96 пациентов, которым проводили кардиохирургические вмешательства с искусственным кровообращением и кардиopleгией, пришли к выводу, что концентрация про-

пофола в крові повинна знаходитися на рівні від 6 до 9 мкг/мл для досягнення його кардіопротекторного ефекта. При цьому автори установили, що інфузія пропофола в межах 33–100 мкг/кг в 1 мин (1,98–6 мг/кг в 1 ч) відповідає його концентрації в крові на рівні 1,3–3,6 мкг/мл.

Вместе с тем, некоторые исследователи все же сомневаются в способности пропофола обеспечить эффективную защиту миокарда. Так, В. Vein и соавторы [6], применявшие для анестезии при проведении аортокоронарного шунтирования пропофол в комбинации с ингаляционным анестетиком севофлураном, считают, что протекторный эффект обусловлен исключительно последним препаратом.

Другие группы препаратов, используемые для защиты миокарда

Ингибиторы протеолитических ферментов

Природный ингибитор тканевых и сывороточных протеаз – апротинин – обладает способностью уменьшать воспалительный ответ, возникающий при реперфузионном повреждении миокарда [8, 46]. Исследование Т.А. Khan и соавторов [37], проведенное на свиньях в условиях искусственного кровообращения (60 мин) и кардиоплегии (45 мин), выявило, что применение ингибиторов тканевых и сывороточных протеаз (в частности апротинина) предупреждает реперфузионное повреждение миокарда, уменьшает размер очага некроза кардиомиоцитов при инфаркте миокарда и снижает уровень сердечных тропонинов. Такие же результаты были получены и в исследовании J.M. Carter и соавторов [13], которое проводилось на кроликах: кардиопротекторный эффект апротинина проявлялся в уменьшении зоны некроза миокарда (на 50%) и в более низких значениях креатинкиназы плазмы.

Литература

1. Бокерия Л.А., Авалиани В.М., Мерзляков В.Ю. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. – 490 с.
2. Мерзляков В.Ю., Селимян Л.С. Оценка и прогностическое значение повреждения миокарда при операциях на открытом сердце // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – № 13 (3). – С. 19–26.
3. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 959–969.
4. Andrews D.T., Sutherland J., Dawson P. et al. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic

В этом исследовании также выявлено, что кардиопротекторный эффект апротинина, подобно пропофолу, является дозозависимым, а защита миокарда более надежна при введении препарата в конце периода ишемии.

Сенситайзеры кальция

Так как важным патогенетическим звеном миокардиального поражения при ишемии является повышение внутриклеточного содержания кальция и недостаток продукции АТФ, можно предположить, что препараты группы сенситайзеров кальция также могут обеспечить защиту миокарда при кардиохирургических вмешательствах. Представитель этой группы – левосимендан – обладает антиишемическими и кардиопротекторными свойствами, которые основываются на открытии АТФ-зависимых калиевых каналов сарколеммы [21, 66]. Вместе с тем, несмотря на очевидную пользу препарата, вводить его внутривенно необходимо с осторожностью из-за иногда вызываемой системной гипотензии [42, 65]. Одним из последних предположений явилось то, что интракоронарное введение левосимендана при регионарной ишемии является более эффективным для предупреждения развития послеоперационной дисфункции желудочков и апоптоза кардиомиоцитов [10, 11, 30].

Таким образом, несмотря на достаточное количество проведенных исследований, а также накопленный опыт кардиохирургов, анестезиологов и перфузиологов разных стран, проблема повреждения миокарда и методы его надежной защиты в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии остаются актуальными, и пока нет единой стратегии кардиопротекции. В настоящее время наиболее широко используемой и эффективной остается холодовая кристаллоидная кардиоплегия, а кардиоплегическим раствором нового поколения, обладающим мощными кардиопротекторными свойствами, по-видимому, может стать «Кустодиол-Н».

- function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery // Anaesth. Intensive Care. – 2012. – Vol. 40. – P. 99–106.
5. Bae Y.S., Kim Y., Kim J.H. et al. Independent functioning of cytosolic phospholipase A2 and phospholipase D1 in Trp-Lys-Tyr-Met-Val-D-Met-induced superoxide generation in human monocytes // J. Immunology. – 2000. – Vol. 164 (8). – P. 4089–4096.
6. Bein B., Renner J., Caliebe D. et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery // Anesth. Analg. – 2005. – Vol. 100 (3). – P. 610–616.
7. Brener S.J., Lytle B.W., Schneider J.P. et al. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical

- revascularization and three-year mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 40.– P. 1961–1967.
8. Bull D.A., Maurer J. Aprotinin and preservation of myocardial function after ischemia-reperfusion injury // *Ann. Thorac. Surg.*– 2003.– Vol. 75.– P. 735–739.
 9. Cagli K., Ozbakir C., Ergun K. et al. Electrocardiographic changes after coronary artery surgery // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.*– 2006.– Vol. 14.– P. 294–299.
 10. Caimmi P.P., Kapetanakis E.I., Beggino C. et al. Management of acute cardiac failure by intracoronary administration of levosimendan // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 2011.– Vol. 58.– P. 246–253.
 11. Caimmi P.P., Molinari C., Uberti F. et al. Intracoronary levosimendan prevents myocardial ischemic damages and activates survival signaling through ATPN-sensitive potassium channel ad nitric oxide // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2011.– Vol. 39.– P. 59–67.
 12. Careaga G., Salazar D., Tellez S. et al. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery subjects // *Arch. Med. Res.*– 2001.– Vol. 32.– P. 296–299.
 13. Carter J.M., Buerke U., Rossner E. et al. Anti-inflammatory actions of aprotinin provide dose-dependent cardioprotection from reperfusion injury // *Brit. J. Pharmacol.*– 2008.– Vol. 155.– P. 93–102.
 14. Chandrasekar B., Mitchell D.H., Colston J.T., Freeman G.L. Regulation of CCAAT/Enhancer binding protein, interleukin-6, interleukin-6 receptor, and gp130 expression during myocardial ischaemia/reperfusion // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99 (3).– P. 427–433.
 15. Chikwe J., Bedow E., Glenville B. Oxford Specialist Handbooks in Surgery – Cardiothoracic Surgery.– Oxford University Press, 2006.– 832 p.
 16. Christen S., Finckh B., Lykkesfeldt J. et al. Oxidative stress precedes peak systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass operation // *Free Radic. Biol. Med.*– 2005.– Vol. 38 (10).– P. 1323–1332.
 17. De Bruyn H., Gelders F., Gregoir T. et al. Myocardial Protection during Cardiac Surgery: Warm Blood versus Crystalloid Cardioplegia // *World J. Cardiovasc. Diseases.*– 2014.– Vol. 4.– P. 422–431.
 18. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E. et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients // *Anesthesiology.*– 2002.– Vol. 97 (1).– P. 42–49.
 19. Deten A., Volz H.C., Holzl A. et al. Effect of propranolol on cardiac cytokine expression after myocardial infarction in rats // *Mol. Cell. Biochem.*– 2003.– Vol. 251 (1–2).– P. 127–137.
 20. Dreyer W.J., Phillips S.C., Lindsey M.L. et al. Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2000.– Vol. 120 (2).– P. 256–263.
 21. Du Toit E.F., Muller C.A., McCarthy J., Opie L.H. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*– 1999.– Vol. 290.– P. 505–514.
 22. El-Morsy G.Z., Abdullah H.M., Abo-Haded H.M. Does type of cardioplegia affect myocardial and cerebral outcome in pediatric open cardiac surgeries? // *Ain-Shams J. Anesthesiology.*– 2014.– Vol. 7.– P. 242–249.
 23. Falahati A., Sharkey S., Christensen D. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction // *Am. Heart J.*– 1999.– Vol. 137.– P. 332–337.
 24. Fellahi J.L., Gue X., Richomme X. et al. Short- and long term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Anesthesiology.*– 2003.– Vol. 99.– P. 270–274.
 25. Forde R.C., Fitzgerald D.J. Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury // *Circulation.*– 1997.– Vol. 95 (4).– P. 787–789.
 26. Freyholdt T., Massoudy P., Zahler S. et al. Beneficial effect of sodium nitroprusside after coronary artery bypass surgery: pump function correlates inversely with cardiac release of proinflammatory cytokines // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 2003.– Vol. 42 (3).– P. 372–378.
 27. Galinanes M. In search of a reliable marker of tissue injury during heart surgery // *Heart.*– 1998.– Vol. 80.– P. 317–318.
 28. Gaudino M., Pragliola C., Anselmi A. et al. Randomized trial of HTK versus warm blood cardioplegia for right ventricular protection in mitral surgery // *Scand. Cardiovasc. J.*– 2013.– Vol. 47 (6).– P. 359–367.
 29. Giordano P., Scarscia G., D'Agostino D. et al. Myocardial Damage Following Cardiac Surgery: Comparison between Single-Dose Celsior Cardioplegic Solution and Cold Blood Multi-Dose Cardioplegia // *Perfusion.*– 2013.– Vol. 28.– P. 496–502.
 30. Grossini E., Caimmi P.P., Platini F. et al. Modulation of programmed forms of cell death by intracoronary levosimendan during regional myocardial ischemia in anesthetized pigs // *Cardiovasc. Drugs. Ther.*– 2010.– Vol. 4.– P. 5–15.
 31. Guru V., Omura J., Alghamdi A.A. et al. Is Blood Superior to Crystalloid Cardioplegia? A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 330–338.
 32. Halestrap A.P., Kerr P.M., Javadov S., Woodfield K.Y. Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury of the heart // *Biochim. Biophys. Acta.*– 1998.– Vol. 1366 (1–2).– P. 79–94.
 33. Halestrap A.P. Mitochondria and reperfusion injury of the heart – a holey death but not beyond salvation // *J. Bioenerg. Biomembr.*– 2009.– Vol. 41 (2).– P. 113–121.
 34. Halestrap A.P., Pasdois P. The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease // *Biochim. Biophys. Acta.*– 2009.– Vol. 1787 (11).– P. 1402–1415.
 35. Kato R., Foëx P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists // *Can. J. Anaesth.*– 2002.– Vol. 49 (8).– P. 777–791.
 36. Kevin L.G., Novalija E., Stowe D.F. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice // *Anesth. Analg.*– 2005.– Vol. 101 (5).– P. 1275–1287.
 37. Khan T.A., Bianchi C., Voisine P. et al. Reduction of myocardial reperfusion injury by aprotinin after regional ischemia and cardioplegic arrest // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2004.– Vol. 128.– P. 602–608.
 38. Kim K.B., Lim C., Lee C. et al. Off-pump coronary artery bypass may decrease the patency of saphenous vein grafts // *Ann. Thorac. Surg.*– 2001.– Vol. 72.– P. 1033–1037.
 39. Kokita N., Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements rat heart // *Anesthesiology.*– 1996.– Vol. 84 (1).– P. 117–127.
 40. Kokita N., Hara A., Abiko Y. et al. Propofol improves functional and metabolic in ischemic reperfused isolated rat hearts // *Anesth. Analg.*– 1998.– Vol. 86 (2).– P. 252–258.
 41. Kuhn E.W., Choi Y.H., Pyun J.M. et al. Endothelial Injury Associated with Cold or Warm Blood Cardioplegia during Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *BioMed Research International.*– 2015.– Vol. 10 (1).– P. 256–905.
 42. Lahtinen P., Pitkänen O., Pölonen P. et al. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: A prospective, randomized, placebo controlled trial // *Crit. Care Med.*– 2011.– Vol. 39.– P. 2263–2270.
 43. Lehmann L.E., Schroeder S., Hartmann W. et al. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2006.– Vol. 30 (1).– P. 59–63.
 44. Lehrke S., Steen H., Sievers H.H. et al. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery // *Clin. Chem.*– 2004.– Vol. 50.– P. 1560–1567.
 45. Li Y.C., Ridel P., Wiklund L., Bjerneroth G. Propofol induces a lowering of free cytosolic calcium in myocardial cells // *Acta Anaesthesiol. Scand.*– 1997.– Vol. 41 (5).– P. 633–638.
 46. Mojcić C.F., Levy J.H. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.*– 2001.– Vol. 71.– P. 745–754.
 47. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) Research Group Effects of acadesine on the incidence of myocardial infarction and adverse cardiac outcomes after coronary artery bypass graft surgery // *Anesthesiology.*–

- 1995.– Vol. 83.– P. 658–673.
48. Murphy P.G., Bennett J.R., Myers D.S. et al. The effect of propofol anaesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes // *Eur. J. Anaesthesiol.*– 1993.– Vol. 10 (4).– P. 261–266.
 49. Plummer Z.E., Baos S., Rogers C.A. et al. The Effects of Propofol Cardioplegia on Blood and Myocardial Biomarkers of Stress and Injury in Patients With Isolated Coronary Artery Bypass Grafting or Aortic Valve Replacement Using Cardiopulmonary Bypass: Protocol for a Single-Center Randomized Controlled Trial // *JMIR Res. Protoc.*– 2014.– Vol. 3.– P. 1–10.
 50. Raja S.G., Dreyfus G.D. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.*– 2005.– Vol. 13 (4).– P. 382–395.
 51. Rastan A.J., Bittner H.B., Gummert J.F. et al. On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery: evidence of pump-induced myocardial injury // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2005.– Vol. 27.– P. 1057–1064.
 52. Rauen U., Kerkweg U., De Groot H. Iron-dependent vs. iron-independent cold-induced injury to cultured rat hepatocytes: a comparative study in physiological media and organ preservation solutions // *Cryobiology.*– 2007.– Vol. 54.– P. 77–86.
 53. Rauen U., Klempt S., De Groot H. Histidine-induced injury to cultured liver cells, effects of histidine derivatives and of iron chelators // *Cell. Mol. Life Sci.*– 2007.– Vol. 64.– P. 192–205.
 54. Ren G., Dewald O., Frangogiannis N.G. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.*– 2003.– Vol. 2 (3).– P. 242–256.
 55. Riess M.L., Stowe D.F., Warltier D.C. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2004.– Vol. 286 (5).– P. 1603–1607.
 56. Sá M.P., Rueda F.G., Ferraz P.E. et al. Is There Any Difference between Blood and Crystalloid Cardioplegia for Myocardial Protection during Cardiac Surgery? A Meta-Analysis of 5576 Patients from 36 Randomized Trials // *Perfusion.*– 2012.– Vol. 27.– P. 535–546.
 57. Saini H.K., Dhalla N.S. Defective calcium handling in cardiomyocytes isolated from hearts subjected to ischaemia-reperfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2005.– Vol. 288 (5).– P. 2260–2270.
 58. Saini-Chohan H.K., Dhalla N.S. Ca²⁺ in cardiomyocytes from hearts treated with N-acetylcysteine and N-mercapto-propionylglycine // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*– 2009.– Vol. 87 (12).– P. 1110–1119.
 59. Scrascia G., Guida P., Rotunno C. et al. Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia // *Perfusion.*– 2011.– Vol. 26.– P. 427–433.
 60. Soos P., Andradi T., Buhmann V. et al. Myocardial protection after systemic application of L-arginine during reperfusion // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 782–788.
 61. Suleiman M.S., Halestrap A.P., Griffiths E.J. Mitochondria: a target for myocardial protection // *Pharmacol. Ther.* Jan.– 2001 – Vol. 89 (1).– P. 29–46.
 62. Suleiman M.S., Hancock M., Shukla R. et al. Cardioplegic strategies to protect the hypertrophic heart during cardiac surgery // *Perfusion.*– 2011.– Vol. 26.– P. 48–56.
 63. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // *Br. J. Pharmacol.*– 2008.– Vol. 153 (1).– P. 21–33.
 64. Sztark F., Ichas F., Ouhabi R. et al. Effects of the anaesthetic propofol on the calcium-induced permeability transition of rat heart mitochondria: direct pore inhibition and shift of the gating potential // *FEBS Lett.*– 1995.– Vol. 368 (1).– P. 101–104.
 65. Tasouli A., Papadopoulos K., Antoniu T. et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open heart surgery: importance of early use // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2007.– Vol. 32.– P. 629–633.
 66. Tritapepe L., De Santis V., Vitale D. et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Brit. J. Anaesthesia.*– 2009.– Vol. 102 (2).– P. 198–204.
 67. Venugopal V., Hausenloy D.J., Ludman A. et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial // *Heart.*– 2009.– Vol. 95.– P. 1567–1571.
 68. Veres G., Radovits T., Merkely B. et al. Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothoracic Surgery.*– 2015.– Vol. 10.– P. 1–7.
 69. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.*– 2004.– Vol. 61 (3).– P. 481–497.
 70. Wang M., Baker L., Tsai B.M. et al. Sex differences in the myocardial inflammatory response to ischaemia-reperfusion injury // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*– 2005.– Vol. 288 (2).– P. 321–326.
 71. Yamamoto H., Magishi K., Goh K. et al. Cardioprotective Effects of Normothermic Reperfusion with Oxygenated Potassium Cardioplegia: A Possible Mechanism // *Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery.*– 2009.– Vol. 9.– P. 598–604.
 72. Yang Q., He G.W. Effect of cardioplegic and organ preservation solutions and their components on coronary endothelium-derived relaxing factor // *Ann. Thorac. Surg.*– 2005.– Vol. 80.– P. 757–767.

М.Т. Ватутін^{1,2}, Г.Г. Тарадін¹, А.О. Тараторіна², Є.В. Єщенко¹, В.С. Колесніков²

¹ Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

² ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України», Донецьк

Пошкодження міокарда в умовах кардіоплегії та штучного кровообігу

Штучний кровообіг і кардіоплегія – це техніки, що найчастіше використовуються в кардіохірургії, від них як прямо, так і опосередковано залежить рівень кардіальної летальності в післяопераційний період. Представлено огляд сучасних даних про патогенетичні механізми пошкодження міокарда в умовах кардіоплегії та штучного кровообігу, методи його діагностики та основні стратегії захисту міокарда.

Ключові слова: пошкодження міокарда, штучний кровообіг, кардіоплегія.

M.T. Vatutin^{1,2}, G.G. Taradin¹, A.O. Taratorina², Y.V. Yeshchenko¹, V.S. Kolesnikov²

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

² Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak of NAMS of Ukraine, Donetsk, Ukraine

Myocardial damage in cardioplegia and cardiopulmonary bypass

Cardiopulmonary bypass and cardioplegia are the most frequently used techniques in cardiac surgery. The level of cardiac mortality in the postoperative period depends on them both directly and indirectly. A review of recent data on the pathogenetic mechanisms of myocardial damage in cardioplegia and cardiopulmonary bypass, methods of its diagnosis and basic strategies of myocardial protection is provided.

Key words: myocardial injury, cardiopulmonary bypass, cardioplegia.