

## Периоперационный инфаркт миокарда при выполнении коронарного шунтирования. Основные подходы к диагностике и профилактике

Аргунова Ю. А., Ларионов М. В.

В условиях роста числа выполняемых операций коронарного шунтирования (КШ) в мире сохраняется высокая частота развития периоперационных осложнений, в том числе периоперационного повреждения и инфаркта миокарда (ИМ). Данные состояния являются предикторами неблагоприятного прогноза в послеоперационном периоде. Это актуализирует разработку четких критериев диагностики этих состояний и поиск мер профилактики.

Методы кардиопротекции используются на всех этапах ведения пациента в периоперационном периоде КШ. Наиболее эффективным является использование комплексного подхода к подготовке пациента (преабилитация), обеспечению интраоперационной кардиопротекции, коррекции факторов риска в послеоперационном периоде.

В обзоре представлены современные подходы к диагностике ИМ, ассоциированного с КШ, а также основные представления о профилактике этого состояния на всех этапах ведения пациента.

**Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):124–131**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-124-131>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, периоперационный инфаркт миокарда, преабилитация, кардиопротекция.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук МК-4922.2018.7.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Аргунова Ю. А.\* — к.м.н., н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0002-8079-5397, Ларионов М. В. — к.м.н., н.с. лаборатории критических состояний, ORCID: 0000-0002-6209-4669.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
argunova-u@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, БАБ — бета-адреноблокаторы, ВГН — верхняя граница нормы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, сТн — сердечный тропонин, EACTS — Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии.

Рукопись получена 03.06.2019

Рецензия получена 14.06.2019

Принята к публикации 26.06.2019



## Perioperative myocardial infarction during coronary artery bypass grafting. The main approaches to diagnosis and prevention

Argunova Yu. A., Larionov M. V.

The incidence of perioperative complications, including perioperative myocardial damage and infarction, remains high with the increasing number of coronary artery bypass grafting (CABG) performed worldwide. These conditions are predictors of poor prognosis in the postoperative period. Therefore, it is relevant to develop strict diagnostic criteria for these conditions and to search for optimal preventive measures.

Cardioprotection is used at all stages of patient management in the perioperative period after CABG. The comprehensive approach containing preoperative management of the patient (prehabilitation), intraoperative cardioprotection and risk factor management in the postoperative period is considered to be the most effective one.

The review presents current approaches to the diagnosis of myocardial infarction after CABG, as well as the basic concepts of its prevention at all stages of patient management.

**Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):124–131**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-124-131>

**Key words:** coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, perioperative myocardial infarction, prehabilitation, cardioprotection.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** This work was supported by a RF President grant for state support of young Russian candidates of sciences МК-4922.2018.7.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Argunova Yu. A. ORCID: 0000-0002-8079-5397, Larionov M. V. ORCID: 0000-0002-6209-4669.

**Received:** 03.06.2019 **Revision Received:** 14.06.2019 **Accepted:** 26.06.2019

Несмотря на широкое применение эндоваскулярных методов реваскуляризации миокарда, коронарное шунтирование (КШ) до сих пор сохраняет свою актуальность для большого числа пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Потребность в выполнении данного вида

вмешательства продолжает расти и значительно превышает его реальное применение. В России ежегодно процедуру КШ выполняют >35 тыс. пациентов [1], в США — около 400 тыс. [2]. Во всем мире прогнозируется рост востребованности этого вида вмешательства. Так, в Европе к 2020г прогнозируют рост числа

выполняемых операций КШ на 25% [3]. При этом значительную часть пациентов будут составлять лица пожилого возраста.

Несмотря на совершенствование кардиохирургической техники, использование современных средств анестезии, частота осложнений после кардиохирургических вмешательств превышает 30% [4]. Грозными осложнениями являются периоперационное повреждение и инфаркт миокарда (ИМ). Показано, что повышение концентрации высокочувствительного тропонина (hsTn), характеризующее миокардиальное повреждение, даже при отсутствии признаков ишемии в послеоперационном периоде является предиктором неблагоприятных исходов. Так, в исследовании VISION показано, что повышение концентрации hsTn в послеоперационном периоде при некардиальных операциях ассоциируется с ростом тридцатидневной летальности как при наличии сопутствующих ишемических изменений, так и при их отсутствии [5].

По данным литературы, у 32–44% пациентов после КШ наблюдается повреждение миокарда [5, 6]. Важно отметить, что частота диагностируемых ИМ в послеоперационном периоде КШ зависит от критериев диагностики и характеристик анализируемой когорты пациентов и составляет от 0 до 30% [7–9]. Так, в работе Cho MS, et al. (2017) продемонстрировано, что частота развития периоперационного ИМ в одной выборке варьирует от 1,9% до 18,3% при использовании различных диагностических критериев [10]. А по данным Nalysnyk L, et al. частота периоперационных ИМ может достигать 30% [9].

Данная проблема актуализирует, с одной стороны, необходимость выделения четких критериев диагностики повреждения и ИМ, а с другой — разработку и внедрение эффективных мер его профилактики и лечения. Следует отметить, что впервые четкие критерии ИМ, ассоциированного с КШ, были определены Европейским обществом кардиологов (ESC) совместно с Американской Коллегией Кардиологов/Американской Ассоциацией Сердца (ACCF/АНА) и Всемирной Федерацией Сердца (WHF) в 2007г в “Универсальном определении инфаркта миокарда”, когда данный тип ИМ был отнесен к типу 5. Было отмечено, что любое увеличение концентрации маркеров повреждения миокарда ассоциируется с ухудшением прогноза. При этом ИМ диагностировался при повышении концентрации биомаркеров более чем в пять раз от верхней границы нормы (ВГН) в течение первых 72 ч после КШ при наличии связи с появлением новых патологических зубцов Q или новой полной блокады левой ножки пучка Гиса или ангиографически документированной новой окклюзии шунта или нативной коронарной артерии или выявленной при визуализации утрате жизнеспособности миокарда [11]. Такой подход существовал до 2012г, когда было предложено “Третье универсальное определение инфаркта миокарда” и изменились крите-

рии его диагностики. Так ИМ, ассоциированный с КШ, следовало диагностировать при уровне сердечного тропонина (сTn), превышающего ВГН более чем в 10 раз в течение 48 ч после выполнения КШ при наличии вышеописанных инструментальных признаков повреждения миокарда [12]. При этом следует упомянуть, что 10-кратный рубеж повышения сTn выбран эмпирически. Активно обсуждался критерий 35- и даже 70-кратного повышения данного биомаркера в зависимости от наличия электрокардиографических (ЭКГ) критериев. При этом определение МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) рекомендовалось как предпочтительное ввиду большей прогностической значимости, его диагностический уровень определялся как 10-кратное повышение вне зависимости от наличия ЭКГ-критериев [13].

Актуальное на сегодняшний день “Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда” (2018) представило различия между ИМ и миокардиальным повреждением. Так, повреждение миокарда имеет место при увеличении значений сTn (>99 перцентиль ВГН) у пациентов с нормальными исходными значениями или увеличении значений сTn >20% от исходного, когда оно выше нормы, но при этом концентрация сTn стабильна или снижается в течение 48 ч после КШ при отсутствии признаков ишемии миокарда. Критерии диагностики ИМ, ассоциированного с КШ, в свою очередь, остались прежними [6].

Проблема периоперационного ИМ активно обсуждалась ранее с позиции его диагностики и профилактики у пациентов, подвергаемых и некардиохирургическим операциям. Были сформулированы Американские, Европейские и Российские экспертные документы [14–16]. По данным различных исследований процент периоперационных ИМ варьировал в среднем от 1% до 6%, а в отдельных группах пациентов высокого риска — до 32,8% [14–16], что было ассоциировано с предоперационным статусом пациентов и обширностью хирургического вмешательства. По данным Grobбен RB, et al. (2018) 30–50% пациентов с миокардиальным повреждением не имеют значимых окклюзионно-стенотических изменений коронарных артерий, и в качестве причин развития ИМ рассматриваются ассоциированный с операцией стресс, послеоперационные осложнения инфекционного генеза и почечная дисфункция [17].

Патогенез периоперационного ИМ при выполнении КШ имеет свои особенности, связанные с методологией оперативного вмешательства и применением искусственного кровообращения (ИК); обусловлен множеством различных причин, связанных и не связанных с трансплантатом. Наиболее частыми причинами, связанными с трансплантатом, являются ранняя недостаточность коронарного шунта, его окклюзия или перегиб, анастомотический стеноз или спазм трансплантата. Не связанные

с трансплантатом ИМ могут быть вызваны нестабильностью гемодинамики вследствие тахикардии, кардиогенного или гиповолемического шока, а также несоответствием между потреблением и доставкой кислорода ввиду тяжелой дыхательной недостаточности, анемии, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, интраоперационно имеет место прямое повреждение миокарда вследствие хирургической травмы [7]. Предрасполагающими ятрогенными факторами повреждения и ИМ могут выступать неадекватные кардиоплегия и интраоперационная защита миокарда, неполная реваскуляризация миокарда и дистальная коронарная микроэмболизация вследствие хирургических манипуляций. Данные вопросы широко обсуждаются в руководствах по сердечно-сосудистой хирургии [16, 18-20].

Развитию тромбозов шунтов способствуют не только обширное оперативное вмешательство как травмирующий и стрессовый агент, но и переливание различных компонентов крови, в том числе тромбоконцентрата. В основе ранних тромбозов шунтов лежит повреждение эндотелия в результате забора аутоветы и ее растяжения, что ведет к активации тромбоцитов, факторов свертывания и повышенному тромбообразованию. Использование ИК, в свою очередь, активирует тканевой фактор, калликреин-кининовую систему и систему комплемента, приводя к развитию протромботического состояния [21].

Результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования EXCEL, включившего пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии и низким или промежуточным числом баллов по шкале SYNTAX, демонстрируют, что перипроцедурный ИМ при выполнении КШ ассоциировался с тяжестью поражения коронарных артерий, оцененной до операции по шкале SYNTAX, наличием сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), длительностью интраоперационного пережатия аорты. При этом частота его развития составила 6,1% [8]. Наличие сопутствующих заболеваний является важным фактором, потенцирующим периперационное повреждение миокарда. Так, наличие хронической гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) приводит к повышению уязвимости кардиомиоцитов к ишемическому и реперфузионному повреждению за счет активации окислительного стресса и усугубления дисфункции эндотелия [22]. Кроме того, неконтролируемая гипергликемия является предиктором окклюзии шунтов в раннем послеоперационном периоде [7]. Такие факторы, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия также снижают устойчивость клеток миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению [23]. Сопутствующая сердечная недостаточность и почечная дисфункция являются дока-

занными факторами риска развития периперационного повреждения и ИМ [7].

Вышеперечисленные состояния запускают основные патогенетические триггеры интраоперационного поражения кардиомиоцитов: системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, микро- и макроэмболии вследствие гиперкоагуляции, артериальную гипер- и гипотензию и системную гипоперфузию, реперфузионное повреждение. В зависимости от характера и интенсивности вышеперечисленных процессов, в миокарде могут происходить обратимые, частично обратимые и необратимые структурные изменения, приводящие к различным клинически значимым и взаимосвязанным изменениям — оглушению, апоптозу, некрозу миокарда [24].

Проблема высокой вероятности развития периперационного ИМ актуализирует важность разработки мер по управлению риском его развития. В арсенале хирургов, анестезиологов и кардиологов имеются различные подходы к обеспечению кардиопротекции, которые можно разделить на три фазы: первичная профилактика развития ишемии миокарда на предоперационном этапе, мероприятия, применяемые при возникновении ишемии миокарда (на основном этапе операции), а также после эпизода ишемии в послеоперационном периоде.

Основным инструментом кардиопротекции на предоперационном этапе ведения пациентов является адекватная медикаментозная терапия, применяемая вплоть до момента выполнения операции, а также компенсация коморбидной патологии. Основными препаратами, обладающими доказанной эффективностью с позиции снижения риска периперационного повреждения и ИМ являются бета-адреноблокаторы (БАБ), ацетилсалициловая кислота (АСК) и статины. Если по каким-то причинам пациент, нуждающийся в проведении реваскуляризации миокарда, не принимает медикаментозных препаратов, то терапия должна быть начата не позднее, чем за неделю до вмешательства, и возобновлена как можно раньше в послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний [19-20].

Позиция назначения БАБ в предоперационном периоде КШ является дискуссионной, несмотря на возможность оптимизации основных параметров гемодинамики и регуляции операционного стресса. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS) назначение БАБ требует индивидуального подхода с учетом противопоказаний и контроля показателей гемодинамики [25]. Существует мнение, что эффективность БАБ в отношении профилактики периперационного ИМ и снижения летальности применима только для пациентов с недавно перенесенным ИМ [26]. Кроме того, на фоне БАБ доказано снижение смертности у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ

<40%, но не в когорте пациентов с сохранной ФВ. Так, в исследовании Lin T, et al. (2010) показано, что тридцатидневная летальность после КШ в группе пациентов со сниженной ФВ, принимавших БАБ, составила 2,98%, а в группе без БАБ — 6,16% ( $p=0,005$ ). Значимых различий в группе пациентов с сохранной ФВ выявлено не было [27]. Тем не менее известно, что периоперационное использование БАБ снижает госпитальную летальность и риск интраоперационной ишемии миокарда, доказан протективный эффект БАБ в аспекте снижения риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) на 50% [28]. Несмотря на имеющиеся противоречия, эксперты EACTS рекомендуют продолжение терапии БАБ в предоперационном периоде КШ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [25].

Позиция Американских рекомендаций по данному вопросу такова: для снижения риска развития ФП терапия БАБ должна быть начата не позднее, чем за 24 ч до вмешательства и возобновлена как можно раньше в послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). БАБ эффективны в отношении сокращения периоперационного повреждения миокарда (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [19]. Отечественные эксперты придерживаются схожего мнения [28]. Что касается послеоперационного периода, прием БАБ должен быть возобновлен, особенно у пациентов, перенесших ИМ с ФВ ЛЖ <35% (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [19, 25, 28].

Применение АСК в пределах 5-7 дней до выполнения КШ снижает операционную и тридцатидневную смертность, частоту развития церебральных осложнений, поздних ИМ и повторных реваскуляризований без достоверного увеличения частоты кровотечений и потребности в гемотрансфузии [28]. По данным Ding Q (2018), назначение аспирина в периоперационном периоде КШ снижает тридцатидневную летальность на 4%, а также повышает четырехлетнюю выживаемость на 6% [29]. По данным метаанализа, проведенного Hastings S, et al. (2015), периоперационная аспиринотерапия снижает риск развития периоперационного ИМ на 44% [30]. В то же время ряд метаанализов не показал значимого влияния периоперационной аспиринотерапии на выживаемость пациентов и частоту развития ИМ [31-32]. С позиции безопасности в отношении риска кровотечений назначение АСК в предоперационном периоде оправдано результатами проведенных исследований. Так, по результатам исследования ATACAS частота развития “больших” кровотечений была сопоставима в группах аспиринотерапии и отмены АСК перед КШ и составила не более 2% [32]. По результатам исследования Кривошаповой KE (2016) частота

ишемических событий в периоперационном периоде КШ в группе аспиринотерапии была в 2,7 раза ниже таковой в группе отмены АСК, при этом пациенты не различались по объему интраоперационной кровопотери [33]. Таким образом, безопасность и эффективность периоперационной аспиринотерапии доказана с позиции профилактики тромбозов шунтов, периоперационных ИМ, инсультов и почечной дисфункции и рекомендована к применению с классом рекомендаций I (уровень доказательности A) согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов [19], Европейского общества кардиологов (2018) [20] и Российского кардиологического общества [28].

Использование в периоперационном периоде КШ статинов — еще один важный способ профилактики периоперационного ИМ. Проведенный de Waal BA, et al. (2015) метаанализ продемонстрировал снижение смертности на 47%, ИМ — на 46%, послеоперационной ФП — на 47% в группе пациентов, получавших статины в предоперационном периоде при выполнении кардиальных операций. Анализ подгрупп пациентов, перенесших некардиальные операции, продемонстрировал снижение частоты развития ИМ на 47% [34]. В то же время, по данным Putzu A, et al. (2018) показано отсутствие кардиопротективного эффекта статинов у пациентов кардиохирургического профиля, в то время как при некардиальных вмешательствах риск развития периоперационного ИМ снижался на 56% [35]. Однако согласно обновленным рекомендациям EACTS (2017), опровергнуто прежнее положение о пользе предоперационного назначения статинов при кардиохирургических вмешательствах. В связи с результатами двух последних исследований [36-37] инициация терапии статинами в предоперационном периоде не рекомендуется (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) [25]. Так, по результатам исследования Zheng Z, et al. (2016) назначение розувастатина в дозе 20 мг, инициированное за 8 дней до кардиальных операций, не показало эффективности в отношении профилактики послеоперационной ФП и миокардиального повреждения. В то же время в группе розувастатина отмечалось возрастание частоты развития острого почечного повреждения (ОПП) в послеоперационном периоде на 5,4% по сравнению с группой плацебо [36]. Эти данные подтверждаются проведенным метаанализом He SJ, et al. (2018), где показано, что периоперационная терапия статинами может увеличивать риск ОПП в послеоперационном периоде. При этом применение розувастатина несколько увеличивает этот риск по сравнению с аторвастатином [38]. В то же время рекомендуется продолжать ранее начатую терапию. “Агрессивная” же терапия статинами в максимально переносимых дозировках в послеоперационном периоде способствует снижению риска наступления



кардиоваскулярных событий на 27% и необходимости повторных реваскуляризации на 30% по сравнению с низкодозовой терапией [25].

Позиция блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина) в этом ряду остается дискуссионной: не доказан кардиопротективный эффект препаратов этой группы при использовании в периоперационном периоде. Более того, их назначение ассоциируется с развитием артериальной гипотензии, что отрицательно сказывается, в том числе, на коронарной перфузии. Таким образом, согласно рекомендациям ACCF/АНА, блокаторы РААС следует использовать у категории пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, СД, АГ, хронической болезнью почек при условии стабильной гемодинамики [19]. Рекомендации EACTS 2017г также не дают однозначного ответа, стоит ли прекращать и когда возобновлять терапию блокаторами РААС. Мнение экспертов сводится к необходимости их отмены за сутки до вмешательства (для препаратов с периодом полувыведения >6 ч) (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) или переводу на короткодействующие аналоги пациентов с неконтролируемой АГ (класс рекомендаций II, уровень доказательности A). В послеоперационном периоде следует возобновить терапию не ранее, чем через 48 ч, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, начиная с минимальных доз (класс рекомендаций IIIa, уровень доказательности C) [25].

Следует отметить, что в последние годы реваскуляризация миокарда выполняется все более тяжелой категории пациентов с большим числом факторов риска и широким спектром коморбидных состояний. Ранее проведенные исследования демонстрируют, что более половины пациентов имеют перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда, большинство — АГ. Высока доля сопутствующего СД, ХОБЛ [39]. Такой «портрет» пациента диктует необходимость тщательного подхода к предоперационной подготовке. Принимая во внимание необходимость затрачивать большее время на предоперационную подготовку, представляется наиболее рациональным использовать период ожидания операции для обеспечения органопротекции, а также для обучения пациентов, проведения мероприятий по психокоррекции и оптимизации физического статуса [40]. Одним из путей управления риском интраоперационных осложнений является использование преабилитации. Под преабилитацией представляется комплекс мероприятий по предоперационной подготовке пациента, среди которых особое место занимают физические тренировки.

По данным Marmelo F, et al. (2018) использование преабилитации перед плановыми кардиальными операциями снижает количество послеоперационных

осложнений на 69%, а также несколько сокращает время пребывания в стационаре [41]. Возможными механизмами реализации кардиопротективного эффекта физических тренировок рассматриваются феномен ишемического preconditionирования, реализуемый при физических тренировках высокой интенсивности [42], а также модуляция эндотелий-зависимой вазодилатации. Так, в исследование Hambrecht R, et al. [43] включались пациенты со стабильной ИБС и сохранной ФВ ЛЖ, планируемые для проведения КШ. В предоперационном периоде проводился 4-недельный курс контролируемых физических тренировок максимальной интенсивности, не вызывавших ангинозный болевой синдром. В результате исследования биоптата левой внутренней грудной артерии в группе физических тренировок продемонстрировано значимое увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации за счет экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Данные литературы находят подтверждение в результатах исследования, проведенного в нашем учреждении. Продemonстрировано, что включение контролируемых физических тренировок в программу преабилитации перед выполнением КШ в условиях ИК способствует улучшению показателей перфузии миокарда в послеоперационном периоде, а также снижению числа послеоперационных осложнений [44-45]. Вместе с тем, проблема интерпретации результатов имеющихся исследований по данному вопросу состоит в том, что отсутствует унифицированная программа преабилитации и методология исследований; изучаемые группы достаточно разнородны [46].

Еще одним методом кардиопротекции в предоперационном периоде является внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) — процедура механической сердечной поддержки, целью которой является улучшение коронарного кровотока, что оптимизирует кислородный баланс миокарда, улучшает показатели насосной функции сердца и увеличивает сердечный выброс. В связи с этим ВАБК рекомендуют использовать как метод предоперационной подготовки у пациентов с ИБС при остром коронарном синдроме (ОКС) и выраженном снижении предоперационной насосной функции сердца с позиции снижения смертности и частоты развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений [47].

Наиболее опасным периодом в отношении развития повреждения кардиомиоцитов при выполнении КШ является интраоперационный. На этом этапе миокард подвергается наибольшему воздействию факторов, приводящих к ишемическому и реперфузионному повреждению [24]. Большая часть операций КШ выполняется в условиях полного прекращения коронарного кровотока. В настоящее время основным способом защиты миокарда от аноксического повреждения при операции КШ является мето-

дика кардиоплегии — комплекс мер, направленных на защиту миокарда, включающий остановку сердца и способствующий сохранению жизнеспособности миокарда в период его полной ишемии. Существует целый ряд методик кардиоплегии, различающихся по механизму воздействия на миокард, составу кардиopleгического раствора, содержанию в нем различных фармакологических и биологически активных веществ, способу его доставки, температурному режиму. Проведенные метаанализы и исследования не показали различий с позиции кардиопротекции между холодной кровяной и кристаллоидной кардиopleгией у взрослых пациентов [48]. Тем не менее, на сегодняшний день кровяная кардиоплегия остается предпочтительной стратегией сохранения миокарда для большинства пациентов при выполнении КШ [49].

Альтернативный подход к сохранению миокарда при КШ, который не требует использования кардиopleгии, — шунтирование коронарных артерий с использованием ИК без пережатия аорты на бьющемся сердце. Операции “на бьющемся сердце” стали предпочтительным хирургическим лечением пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией, что позволяет избежать кардиopleгической остановки миокарда и связанного с ней острого глобального ишемического/реперфузионного повреждения миокарда [50]. Другим вариантом предохранения миокарда от ишемии во время операции КШ является шунтирование коронарной артерии без использования ИК (off-pump или OPCAB). Однако имеются данные, что пятилетняя выживаемость пациентов после КШ, выполненного в условиях ИК и off-pump, является сопоставимой, как и частота развития таких конечных точек, как смерть, повторный ИМ и повторная реваскуляризация [51].

В настоящее время исследователи уделяют большое внимание изучению механизмов адаптации к ишемии и поиску эндогенных медиаторов, обеспечивающих формирование толерантности к ишемии и реперфузии. Применение подобных медиаторов и их синтетических аналогов в клинической практике может существенно увеличить эффективность органопротекции, а также позволить избежать различных осложнений при кардиохирургических вмешательствах, связанных с ишемией и реперфузией. Одним из методов такой защиты является прекодиционирование. Суть феномена прекодиционирования заключается в повышении толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на нее сублетальных доз стрессогенных стимулов. Феномен прекодиционирования обусловлен существованием эндогенной системы защиты от повреждения. Механизмы действия прекодиционирования — снижение энергетических потребностей клетки, угнетение активности

ионных каналов, угнетение действия возбуждательных аминокислот, противовоспалительное действие, блокада апоптоза [52]. Описанный выше способ реабилитации с использованием в предоперационном периоде программы физических нагрузок также является способом реализации феномена прекодиционирования.

Одним из вариантов прекодиционирования является фармакологическое прекодиционирование — феномен, в результате которого организм, подвергшийся воздействию определенных фармакологических препаратов (в первую очередь, галогенсодержащих анестетиков и опиоидов) перед ишемией, защищен от патологических изменений в период ишемии и реперфузии. Ингаляционные галогенсодержащие анестетики и опиаты обладают прекодиционирующими свойствами [53], а у пропофола отмечено антиоксидантное действие, которое может быть полезным при наличии реперфузионного повреждения [54]. В проведенных клинических исследованиях и метаанализах сравнивали уровень сТn и сердечный выброс у пациентов, получавших ингаляционные анестетики и внутривенные анестетики при операциях КШ с ИК и без ИК. Было обнаружено, что ингаляционная анестезия обеспечивает лучший кардиопротективный эффект [32]. В других исследованиях пропофол также демонстрирует кардиопротективные свойства, связанные с повышением антиоксидантной емкости эритроцитов и тканей [54].

Что касается периода реперфузии, восстановление коронарного кровотока индуцирует целую серию событий, вызывающих дополнительное повреждение, и является одной из главных причин индуцирования аритмий, состояния “оглушенного миокарда”, поражения сосудов (“оглушения эндотелия”) и необратимого поражения клеток (некроз или апоптоз). Наибольшее распространение среди методов лечения и профилактики реперфузионных повреждений получили способы, предупреждающие повреждения путем модификации реперфузата. Однако до сих пор ни одна из стратегий фармакотерапии, направленных на компоненты реперфузионного повреждения, не продемонстрировала эффективности в решении этих задач [55].

Таким образом, периоперационный ИМ — грозное осложнение, способное нивелировать результаты проведенного хирургического лечения ИБС. Его профилактика должна начинаться на этапе предоперационной подготовки пациента, продолжаться неопределенно долго как в течение интраоперационного периода, так и всего периода послеоперационной реабилитации, включать целый комплекс мероприятий медикаментозной и немедикаментозной коррекции триггерных факторов. Однако многие стороны этого процесса требуют дальнейших исследований.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук МК-4922.2018.7.

## Литература/References

- Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, et al. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):58-64. (In Russ.) Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):58-64. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
- Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, et al. Modern trends in coronary surgery. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3S):34-44. (In Russ.) Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., и др. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):34-44. doi:10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44.
- Jessica Forcillo, Louis P. Perrault. If too frail, functional benefit following cardiac surgery may fail: A role for prehabilitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:2000-1. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.08.088.
- Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019;74(1):20-6. doi:10.1111/anae.14505.
- Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity Troponin levels with myocardial injury and 30-Day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2017;317(16):1642-51. doi:10.1001/jama.2017.4360.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, et al. ESC joint working groups on cardiovascular surgery and the cellular biology of the heart position paper: perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2392-407. doi:10.1093/eurheartj/ehx383.
- Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, et al. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial. *Eur Heart J*. 2019;pii:ehz113. doi:10.1093/eurheartj/ehz113.
- Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, et al. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart*. 2003;89:767-72. doi:10.1136/heart.89.7.767.
- Cho MS, Ahn JM, Lee CH, et al. Differential rates and clinical significance of periprocedural myocardial infarction after stenting or bypass surgery for multivessel coronary disease according to various definitions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(15):1498-507. doi:10.1016/j.jcin.2017.05.051.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38. doi:10.1093/eurheartj/ehm355.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
- Moussa ID, Stone GW. Myocardial Infarction after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery: time for a unifying common definition. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(15):1508-10. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.048.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the joint task force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
- Committee of Experts of the Russian Scientific Society of Cardiology. Prediction and prevention of cardiac complications of non-cardiac surgical interventions. National recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;6(53):3-28 (In Russ.) Комитет экспертов ВНОК. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;6(53):3-28. doi:10.15829/1728-8800-2011-6S3-3-28.
- Grobbe RB, van Waas JAR, Leiner T, et al. Unexpected cardiac computed tomography findings in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1462-8. doi:10.1213/ANE.0000000000002580.
- Belov YV. Manual of vascular surgery with an atlas of operational techniques. Moscow:

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. 463p. (In Russ.) Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники. М: Мед. информ. агентство (МИА), 2011. 463 с. ISBN 978-5-8948-1860-3.

- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124:652-735. doi:10.1161/CIR.0b013e31823c074e.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Evora PRB, Tenório DF, Brille DM. Is the cardiopulmonary bypass systemic inflammatory response overestimated? *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(4):I-III. doi:10.21470/1678-9741-2018-0605.
- Momeni M, De Hert S. New advances in perioperative cardioprotection. *F1000Res*. 2019;8. pii: F1000 Faculty Rev-538. doi:10.12688/f1000research.17184.1.
- Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):89-99. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.086.
- Alam SR, Stirrat C, Spath N, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):115. doi:10.1186/s13019-017-0681-6.
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33. doi:10.1093/ejcts/ezx314.
- Booij HG, Damman K, Warnica JW, et al. B-blocker therapy is not associated with reductions in angina or cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29:277-85. doi:10.1007/s10557-015-6600-y.
- Lin T, Hasaniya NW, Krider S, et al. Mortality reduction with beta-blockers in ischemic cardiomyopathy patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Congest Heart Fail*. 2010;16(4):170-74. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00146.x.
- Bokeriya LA, Aronov DM, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Аронов Д.М., и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосоматика*. 2016;7(3-4):5-71.
- Ding Q, Liu H, Zhang Z, et al. Perioperative aspirin and long-term survival in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Sci Rep*. 2018;8(1):17051. doi:10.1038/s41598-018-35208-7.
- Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):376-85. doi:10.1093/bja/aev164.
- Hwang D, Lee JM, Rhee TM, et al. The effects of preoperative aspirin on coronary artery bypass surgery: a systematic meta-analysis. *Korean Circ J*. 2019;49:e39. doi:10.4070/kcj.2018.0296.
- Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(8):728-37. doi:10.1056/NEJMoa1507688.
- Krivoshapova KE, Altarev SS, Podaneva YE, et al. Efficacy and safety of perioperative acetylsalicylic acid therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Medicine in Kuzbass*. 2016;1:41-7. (In Russ.) Кривошапова К.Е., Алтарев С.С., Поданева Ю.Е., и др. Эффективность и безопасность периоперационной терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с коронарным шунтированием. *Медицина в Кузбассе*. 2016;1:41-7.
- De Waal BA, Buise MP, van Zundert AA. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review. *Br J Anaesth*. 2015;114(1):44-52. doi:10.1093/bja/aeu295.
- Putzu A, de Carvalho E Silva CMPD, de Almeida JP, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):95. doi:10.1186/s13613-018-0441-3.
- Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1744-53. doi:10.1056/NEJMoa1507750.
- Billings FT, Hendricks PA, Schildcrout JS, et al. High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:877-88. doi:10.1001/jama.2016.0548.
- He SJ, Liu Q, Li HQ, et al. Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:475-82. doi:10.2147/TCRM.S160298.

39. Barbarash OL, Semjonov VY, Samorodskaya IV, et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):6-13. (In Russ.) Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):6-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-6-13.
40. Abreu A. Prehabilitation: expanding the concept of cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(9):970-3. doi:10.1177/2047487318763666.
41. Marmelo F, Rocha V, Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):404-17. doi:10.1177/2047487317752373.
42. Lymina NP, Kotelnikova EV, Karpova E, et al. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(2):1747.
43. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107(25):3152-8. doi:10.1161/01.CIR.0000074229.93804.5C.
44. Argunova YA, Korotkevich AA, Pomeschkina SA, et al. Efficacy of physical trainings as cardioprotection method for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):159-65. (In Russ.) Аргунова Ю.А., Короткевич А.А., Помешкина С.А., и др. Эффективность физических тренировок как метода кардиопротекции у пациентов перед коронарным шунтированием. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):159-65. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-159-165.
45. Argunova YA, Pomeschkina SA, Inozemtseva AA, et al. Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4S):15-23. (In Russ.) Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Иноземцева А.А., и др. Клиническая эффективность преабилитации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4S):15-23. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23.
46. Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2014;100(3):196-207. doi:10.1016/j.physio.2013.08.008.
47. Rampersad PP, Udell JA, Zawi R, et al. Preoperative intraaortic balloon pump improves early outcomes following high-risk coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized trials and prospective study design. *J Invasive Cardiol*. 2018;30(1):2-9.
48. De Jonge M, Van Bortel AG, Soliman Hamad MA, et al. Intermittent warm blood versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection: a propensity score-matched analysis of 12-year singlecenter experience. *Perfusion*. 2015;30(3):243-9. doi:10.1177/0267659114540023.
49. Basylev VV, Evdokimov ME, Rosseikin EV, et al. Comparing the efficacy of HTK-solution to modified technique of intermittent warm blood cardioplegia in adult patients undergoing isolated CABG. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;63(2):160-4. (In Russ.) Базылев В.В., Евдокимов М.Е., Росейкин Е.В., и др. Сравнение эффективности тепловой прерывистой кровяной кардиopleгии (KMgLiD-кровь) и фармакоолодической кристаллоидной (HTK-раствор) кардиopleгии при открытых операциях прямой реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63(2):160-4.
50. Xia L, Ji Q, Song K, et al. Early clinical outcomes of on-pump beating-heart versus off-pump technique for surgical revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: the experience of a single center. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2017;12:11. doi:10.1186/s13019-017-0572-x.
51. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. Five-year outcome after off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Circulation*. 2019;139(16):1865-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035857.
52. Williams T, Waksman R, De Silva K, et al. Ischemic preconditioning — an unfulfilled promise. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16(2):101-8. doi:10.1016/j.carrev.2014.12.010.
53. Frassdorf J, de Hert S, Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br. J. Anaesth*. 2009;103(1):89-98. doi:10.1093/bja/aep141.
54. Pan ZG, Zhang XZ, Zhang ZM, et al. Optimal pathways involved in the treatment of sevoflurane or propofol for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Exp Ther Med*. 2019;17(5):3637-43. doi:10.3892/etm.2019.7354.
55. Smith PK, Shernan SK, Chen JC, et al. Effects of C5 complement inhibitor pexelizumab on outcome in high-risk coronary artery bypass grafting: combined results from the PRIMO-CABG I and II trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(1):89-98. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.035.