

Нейропротекторный и нефропротекторный эффекты дистантного прекондиционирования. Перспективы клинического применения

Л.Н. МАСЛОВ¹, С.Ю. ЦИБУЛЬНИКОВ^{1,2}, А.В. ЦЕПОКИНА³, М.В. ХУТОРНАЯ³, А.Г. КУТИХИН³,
М.Р. ЦИБУЛЬНИКОВА^{1,2}, М.В. БАСАЛАЙ⁴, А.Г. МРОЧЕК⁴

¹ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томск, Россия; ²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия; ³ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия; ⁴Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Аннотация

Результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно свидетельствуют, что дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП) не оказывает нейропротекторного эффекта при кардиохирургических вмешательствах, выполняемых в условиях искусственного кровообращения. Дистантное прекондиционирование (ДК) не оказывает нейропротекторного эффекта при геморрагическом инсульте. Необходимо проведение рандомизированного многоцентрового исследования для оценки эффективности ДИП у пациентов с ишемическим инсультом. ДК снижает выраженность ишемического и реперфузионного повреждения почки при трансплантации. Установлено, что ДИП предупреждает появление нефропатии, индуцированной контрастным веществом. Необходимо многоцентровое исследование для оценки эффективности ДИП у пациентов с протезированием аневризмы брюшной аорты. Анализ представленных данных свидетельствует, что ДИП не предупреждает возникновение кардиоренального синдрома у новорожденных и детей при выполнении кардиохирургических вмешательств. Данные литературы о способности ДИП оказывать нефропротекторный эффект у пациентов с коронарным шунтированием носят противоречивый характер и свидетельствуют о целесообразности проведения многоцентрового исследования.

Ключевые слова: дистантное ишемическое прекондиционирование, мозг, почки.

Neuroprotective and nephroprotective effects of remote preconditioning: Prospects for clinical use

L.N. MASLOV¹, S.YU. TSIBULNIKOV^{1,2}, A.V. TSEPOKINA³, M.V. KHUTORNAYA³, A.G. KUTIKHIN³,
M.R. TSIBULNIKOVA^{1,2}, M.V. BASALAY⁴, A.G. MROCHEK⁴

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia; ²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia; ³Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ⁴Republican Research and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

The results of experimental and clinical studies strongly suggest that remote ischemic preconditioning (RIP) has no neuroprotective effect during cardiac surgery performed under extracorporeal circulation. Remote preconditioning (RP) has no neuroprotective effect in hemorrhagic stroke. A randomized multicenter study is needed to evaluate the efficiency RIP in patients with ischemic stroke. RP reduces the severity of ischemia/reperfusion kidney injury during transplantation. RIP has been established to prevent contrast-induced nephropathy. There is a need for a multicenter trial to evaluate the efficiency of RIP in patients with abdominal aortic aneurysm repair. Analysis of the presented data indicates that RIP fails to prevent cardiorenal syndrome in infants and children during cardiac surgery. The data available in the literature on the capacity of RIP to provide nephroprotective effect in patients after coronary artery bypass surgery are discordant and indicative of the advisability of a multicenter study.

Keywords: remote ischemic preconditioning, brain, kidneys.

ГИ — геморрагический инсульт
ГМ — головной мозг
ДИП — дистантное ишемическое прекондиционирование
ДК — дистантное прекондиционирование
ЗПС — заболевание периферических сосудов
ИИ — ишемический инсульт
ИК — искусственное кровообращение
КА — коронарные артерии
КИН — нефропатия, индуцированная контрастным веществом

КТ — компьютерная томография
КШ — коронарное шунтирование
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОПП — острое повреждение почек
ОФТ — отсроченная функция трансплантата
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМА — средняя мозговая артерия
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП) — это феномен повышения устойчивости к длительной ишемии и реперфузии одного органа после кратковременной ишемии-реперфузии другого органа. Полагают, что кратковременная ишемия и реперфузия вызывают выброс в кровотоки гуморального фактора(ов), которые повышают толерантность органов и тканей к ишемии и реперфузии [1–7]. Предполагают, что подобными

факторами могут быть эндогенные каннабиноиды [3], эритропоэтин [4] или опиоидные пептиды [5–7]. Однако молекулярная природа этого гуморального фактора(ов) до сих пор не установлена, поэтому экспериментаторы и клиницисты для защиты органов и тканей от патологических факторов используют сам феномен ДИП. Этот феномен открыт группой физиологов, возглавляемых проф. D. Duncker, в 1996 г. [2]. Они установили, что кра-

ткворемная ишемия-реперфузия почек или кишечника повышает устойчивость сердца крыс к действию коронароокклюзии (60 мин) и реперфузии (180 мин) [2]. Кардиопротекторный эффект ДИП подтвержден другими исследователями [3–6]. Затем появились публикации, свидетельствующие, что ДИП может повышать устойчивость головного мозга (ГМ) [1, 7–9] и почек [10–12] к действию ишемии и реперфузии. В 2015 г. экспериментально показано, что кратковременная коронароокклюзия и реперфузия сердца не только защищают сердце от длительной ишемии-реперфузии, но и оказывает нефропротекторный эффект [13].

В настоящее время обсуждается вопрос практического использования феномена ДИП в неврологии и нефрологии [1, 14].

Использование феномена дистантного прекодиционирования (ДП) в неврологии. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что ДИП является эффективным методом нейропротекции при транзиторной окклюзии средней мозговой артерии [15], но не оказывает положительного эффекта у подопытных животных с геморрагическим инсультом (ГИ) [16]. В 2013 г. М. Connolly и соавт. опубликовали результаты своих наблюдений у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) [17]. Больных разделили на 2 группы: 1) пациенты с заболеванием периферических сосудов (ЗПС); 2) больные без поражения периферических сосудов. Оказалось, что у больных ЗПС объем очага инсульта, по данным компьютерной томографии, был в 4 раза меньше, чем у пациентов без ЗПС. Состояние больных оценивали по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Выяснилось, что инсульт протекает легче у пациентов с ЗПС, а частота летальных исходов у них в 2 раза ниже, чем у больных без поражения периферических артерий. Авторы публикации полагают [17], что ЗПС является аналогом ДИП у человека и рассматривают полученные данные как доказательство существования нейропротекторного действия ДП у человека. В 2014 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования, включившего 335 больных с острым нарушением мозгового кровообращения (преходящее нарушение мозгового кровообращения — 58, ИИ — 240, ГИ — 37) [18]. У всех пациентов осуществляли магнитно-резонансную томографию (МРТ), у больных ИИ проводили тромболитическую терапию. На догоспитальном этапе во время транспортировки у пациентов осуществляли ДИП с помощью 4 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) верхней конечности. Согласно данным шкалы NIHSS, при поступлении в стационар состояние легче у прекодиционированных больных [18]. Томография, которую выполняли в течение 24 ч после госпитализации и через 1 мес после ин-

сульта, не выявила различий по размеру инфаркта между пациентами с ДИП и контрольной группой, в которой выполнялся только тромболитис. По отдаленным исходам, которые оценивали через 3 мес после сосудистой катастрофы, разницы между группами также не выявили [18]. Низкая эффективность ДИП в данном исследовании по сравнению с выраженным нейропротекторным эффектом ЗПС, видимо, объясняется тем, что ДИП выполнялось после того как нарушение мозгового кровообращения произошло, а ЗПС предшествовало инсульту. Не удалось обнаружить позитивного эффекта ДИП и у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [19]. В этой связи следует отметить, что в экспериментальных исследованиях ДИП оказывало выраженный эффект, ограничивающий инфаркт, при профилактическом применении у животных с ИИ [15] и неэффективно при экспериментальном ГИ [16]. Вместе с тем М. Honda и соавт. [20] в экспериментах на мышах с ИИ показали, что ДИП, выполненное через 2 ч после эмболии средней мозговой артерии (СМА), способствует увеличению мозгового кровотока в регионе, кровоснабжаемом СМА, уменьшает размер инфаркта и неврологический дефицит. Возможно, что эффект ДИП, ограничивающий инфаркт, ограничено строгими временными рамками, которые в упомянутом многоцентровом исследовании не анализировались [18]. Кроме того, вполне вероятно, что наибольший нейропротекторный эффект ДИП оказывает при профилактическом применении, например, у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства.

Известно, что нейрокогнитивная дисфункция является частым осложнением операций на сердце с использованием кардиopleгической остановки сердца и искусственного кровообращения (ИК) [21]. По данным некоторых авторов [21], тяжелые неврологические нарушения, вплоть до летальных исходов, возникают у 6,1% больных, которым выполнено коронарное шунтирование (КШ) в условиях ИК. Подобные осложнения возникают в результате тромбоемболии мозговых сосудов, гипоперфузии ГМ, системного воспалительного синдрома [21, 22]. В 2006 г. британские кардиологи опубликовали результаты своих экспериментов на свиньях, у которых они осуществляли кардиopleгическую остановку сердца в условиях ИК [23]. Перед ИК индуцировали ДИП с помощью 4 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) задней конечности. Повреждение ГМ оценивали по уровню в сыворотке крови маркера некроза астроцитов — белка S-100. Согласно их данным [23] прекодиционирование не оказывает нейропротекторного эффекта. У пациентов с КШ канадские анестезиологи оценивали повреждение ГМ по уровню в плазме крови белка S-100 [24]. ДП воспроизводили с помощью 4 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) нижней конечности после наркоза изофлураном перед КШ. Оказалось, что ДИП не влияет на уровень S-100 в крови. Авторы заключили, что ДИП не оказывает нейропротекторного эффекта у больных с КШ [24]. В исследование, выполненное в России, были включены 88 пациентов, которым выполнялось КШ в условиях ИК [25]. После вводной анестезии ДИП обеспечивали с помощью 3 сеансов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) руки, манжету накладывали на плечо. Повреждение ГМ оценивали с помощью определения в сыворотке крови белка S-100 и нейронспецифической енолазы. За 1 сут до операции и через 7 сут после КШ осуществляли психофизиологическое обследование. Оказалось, что ДИП не оказывало эффекта ни на уровень S-100, ни на содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови, ни на когнитивную дисфункцию в послеоперационном периоде [25]. В рандомизированное исследование, выполненное В. Jones и соавт. [26], были включены 39 новорожденных, которым в условиях ИК осуществляли хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца. Повреждение ГМ оценивали по уровню в плазме крови S-100 и нейронспецифической енолазы. Прекодиционирова-

Сведения об авторах:

Цибульников Сергей Юрьевич — к.м.н., с.н.с. лаб. экспериментальной кардиологии ФГБУ НИИ кардиологии, ассистент каф. экономики природных ресурсов, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, e-mail: tsibulnikov@outlook.com

Цепочкина Анна Викторовна — аспирант отд. экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: annaserokina@mail.ru

Хуторная Мария Владимировна — аспирант отд. экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: masha_hut@mail.ru

Кутихин Антон Геннадьевич — аспирант отд. экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: antonkutikhin@gmail.com

Цибульникова Маргарита Радиевна — к.м.н., н.с. лаб. экспериментальной кардиологии ФГБУ НИИ кардиологии, доц. каф. экономики природных ресурсов, Национальный исследовательский Томский политехнический университет; e-mail: tsibulnikova2011@yandex.ru

Басалай Марина Васильевна — к.м.н., с.н.с. лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии, e-mail: marina.basalay@gmail.com

Мрочек Александр Геннадьевич — д.м.н., проф., акад. НАН Белоруссии, директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология», e-mail: a.mrochek@mail.by

Контактная информация:

Маслов Леонид Николаевич — д.м.н., проф., рук. лаб. экспериментальной кардиологии; 634012 Томск, ул. Киевская, 111; тел.: +7(382)226-2174, +7(906)199-3517; e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

ние осуществляли с помощью 4 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) нижней конечности. Установлено, что ДИП не оказывает нейропротекторного эффекта [26]. В исследовании, выполненное Р. Меубоном соавт. [27], включены 180 пациентов, которым выполнялось кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. ДП индуцировали с помощью 4 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) верхней конечности. Через 7 дней после операции оценивали выраженность нейрокогнитивной дисфункции. Авторы не смогли продемонстрировать нейропротекторный эффект ДИП [27].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования убедительно свидетельствуют, что ДИП не оказывает нейропротекторного эффекта при кардиохирургических вмешательствах, выполняемых в условиях ИК. ДП не оказывает нейропротекторного эффекта при ГИ. Вместе с тем обсуждать вопрос об эффективности ДИП у пациентов с ИИ пока рано, необходимо рандомизированное многоцентровое исследование, учитывающее динамику формирования инфаркта ГМ.

Использование феномена ДП в нефрологии. Ранее обсуждался вопрос о ренопротекторном эффекте ДИП у подопытных животных с ишемией и реперфузией почек [10–12]. Следовательно, есть основания полагать, что ДП может найти применение в клинической практике, например, при трансплантации почек, когда имеется ишемическое и реперфузионное повреждение этого органа [28]. Наиболее частым проявлением подобного повреждения (у 50% пациентов) служит «отсроченная функция трансплантата» (ОФТ) [29]. В первом рандомизированном исследовании не удалось обнаружить улучшения функции почки после ДИП в раннем периоде после трансплантации [30]. В исследовании, выполненное в США, включены 228 реципиентов, которым пересажена почка от доноров, у которых констатирована «смерть мозга» [31]. У доноров ДИП воспроизводили с помощью ишемии и реперфузии печени. ОФТ наблюдалась у 23% пациентов контрольной группы (без ДИП) и у 28% реципиентов после ДИП. Оно не повлияло на смерть пересаженной почки через 1 и 3 года после трансплантации, длительность пребывания в стационаре, клубочковую фильтрацию [31]. Несколько иные данные получили китайские трансплантологи [32]. В этом исследовании ДИП воспроизводили не у доноров, а у реципиентов, с этой целью осуществляли 3 цикла ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) подвздошной артерии перед трансплантацией почки. Уровень креатинина в сыворотке крови был ниже, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) выше у реципиентов, которым осуществлялось preconditionирование. В качестве маркера ишемического и реперфузионного повреждения почек использовали нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin), который определяли в моче реципиентов. Оказалось, что ДИП способствует снижению уровня этого маркера по сравнению с показателями в группе контроля (трансплантация без ДИП) [32]. Следовательно, ДИП снижает выраженность ишемического и реперфузионного повреждения почки при трансплантации. К сожалению, эти данные пока не подтверждены в независимых исследованиях.

Нефропатия, индуцированная контрастным веществом («контрастиндуцированная нефропатия» — КИН). Установлено, что летальность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) напрямую зависит от почечной недостаточности, возникающей при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [33]. Отдаленный прогноз у пациентов с ОИМ также зависит от клиренса креатинина во время нахождения в стационаре [33]. По данным М. Rich и С. Стелелиуса [34], КИН возникает у 11% больных, подвергшихся катетеризации коронарных артерий (КА). В 2011 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования, включавшего 115 больных ОИМ с подъемом сегмента ST, которым выполнялась коронарная ангиопластика [35]. Пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, у которых восстановления коронарного кровотока удалось добиться с помощью 1–3 инфляций-дефляций интракоронарного баллона; во 2-ю группу включены больные с 4 инфляциями и дефляциями баллона и более. Процедуре инфляции (ишемия) и дефляции (реперфузия) авторы рассматривали как клинический аналог ДИП. Оказалось, что СКФ выше у пациентов 2-й группы, несмотря на то что они полу-

чали контрастного вещества на 25% больше, чем в 1-й группе [35]. Подобный парадоксальный результат они объясняют ДП почек, возникающим при эндоваскулярном вмешательстве на КА. Сходные данные получили S. Deftereos и соавт. [36], проводившие клинические наблюдения у пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST. Эти данные хорошо согласуются с результатами экспериментального исследования, в котором показано, что ишемическое preconditionирование сердца оказывает ренопротекторный эффект [12]. В исследовании, выполненное в Германии, включены 100 пациентов с признаками нарушения функции почек, расцениваемыми как признак высокого риска развития КИН [37]. Всем пациентам выполняли коронарографию, у 50% (основная группа) из них перед ангиографией воспроизводили ДИП с помощью 4 сеансов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) руки. В основной группе КИН развивалась в 12% случаев, а в группе контроля (ангиография без ДИП) у 40% больных имелись признаки нефропатии ($p=0,002$) [37]. Авторы заключили [37], что ДИП дает нефропротекторный эффект, а для решения вопроса о повсеместном применении preconditionирования у пациентов с высоким риском развития нефропатии необходимо проведение многоцентрового исследования. В 2013 г. G. Igarashi и соавт. [38] опубликовали результаты клинических наблюдений у 60 пациентов с хронической болезнью почек, которым выполнялась ангиография. У 50% из них моделировали ДИП с помощью ишемии-реперфузии руки. Острое повреждение почек (ОПП) оценивали по уровню в моче печеночного белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein). У preconditionированных пациентов уровень L-FABP в моче был в 3 раза ниже, чем в контроле (ангиография без ДИП), что авторы расценили как признак нефропротекторного действия preconditionирования [38]. В ходе клинических наблюдений, выполненных S. Savaj и соавт. [39], показано, что ДИП оказывает нефропротекторный эффект у больных сахарным диабетом (СД), которым проводилась коронарография. В рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в Японии с участием 125 пациентов показано [40], что ДП, которое воспроизводили с помощью 3 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) руки, предупреждает ОПП при ЧКВ у больных ОИМ с подъемом сегмента ST. В 2014 г. опубликованы результаты метаанализа рандомизированных исследований, посвященных нефропротекторному действию ДИП [41]. Авторы заключили [41], что ДП оказывает ренопротективный эффект, но данных, на их взгляд, все же недостаточно, чтобы рекомендовать ДИП к обязательному применению при ангиографии. В последние годы в клинической практике все шире используется компьютерная томография (КТ) с использованием контрастного вещества. В 2015 г. опубликованы результаты клинических наблюдений 100 пациентов, у которых выполнялась КТ с контрастированием [42]. У 50% из них проводилось ДИП с помощью ишемии-реперфузии руки. Оказалось, что если исходно до КТ у пациентов снижена СКФ, то preconditionирование уменьшало риск возникновения КИН [42].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что ДП снижает вероятность возникновения КИН.

Кардиоренальный синдром, характеризующийся острым поражением почек, по данным некоторых авторов, отмечается у 18% кардиохирургических пациентов [43], примерно 2–6% больных, перенесших операцию на сердце, нуждаются в гемодиализе [43]. Как полагают [44], главным патогенетическим фактором, способствующим возникновению кардиоренального синдрома, является системная воспалительная реакция на кардиохирургическое вмешательство. В 2007 г. опубликованы результаты первого рандомизированного исследования, посвященного нефропротекторному эффекту ДИП у пациентов с аневризмой абдоминальной аорты [45]. В исследовании участвовали 92 пациента, которым проводилось протезирование брюшной аорты. У 41 больного перед хирургическим вмешательством на аорте осуществляли preconditionирование с помощью двух циклов ишемии (10 мин) и реперфузии (10 мин) общей подвздошной артерии. Нарушение функции почек оценивали по уровню креатинина в сыворотке крови. Выяснилось, что дисфункция почек отмечается у 30% больных, которым протезирование осуществляли без

ДИП, и только у 7% пациентов с ДИП ($p=0,006$) [45]. Спустя 2 года сходные данные получили S. Walsh и соавт. [46]. В исследовании они включили 40 пациентов с эндоваскулярным протезированием абдоминальной аорты, у 18 из них проводили ДИП, для чего осуществляли ишемию (10 мин) и реперфузию обеих нижних конечностей. Авторам не удалось выявить различий между группами по уровню креатинина в сыворотке крови. Кроме креатинина для оценки повреждения почек они использовали определение в моче уровня ретинолсвязывающего белка (RBP — retinol binding protein). Через 24 ч этот показатель увеличивался у прекодиционированных пациентов в 2,5 раза, а в группе контроля (только протезирование) в 10 раз. Соотношение альбумин/креатин в моче в большей степени возрастало в контроле. Эти данные хирурги расценили как доказательство ренопротекторного действия ДИП [46]. Эти результаты подтверждены в более поздней статье тех же авторов [47]. В 2014 г. N. Murphy и соавт. не смогли подтвердить нефропротекторный эффект ДИП у 62 пациентов с реконструкцией брюшной аорты [48]. Прекодиционирование они осуществляли с помощью 3 сеансов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) руки. Показано, что ДИП не влияет на уровень креатинина в сыворотке крови и концентрацию в моче NGAL [48]. К сожалению, работы, посвященные ренопротекторному эффекту ДИП у пациентов с протезированием аорты, ограничиваются четырьмя указанными публикациями [45–48], поэтому окончательный вывод об эффективности ДИП у больных этой категории, на наш взгляд, пока делать рано. Необходимо многоцентровое исследование для оценки эффективности ДИП у пациентов с протезированием аневризмы брюшной аорты.

В 2010 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования, выполненного у пациентов с КШ [49]. Из исследования исключены больные СД. Прекодиционирование воспроизводили с помощью 3 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) руки, манжету накладывали на предплечье. Оказалось, что ДИП в 10 раз снижает частоту возникновения острого поражения почек [49]. Впрочем, некоторым исследователям не удалось обнаружить ренопротекторный эффект ДИП у пациентов с КШ [50, 51]. Кардиохирурги из Великобритании ДИП осуществляли с помощью 3 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) руки [50]. Острое поражение почек они оценивали по необходимости в диализе, по уровню креатина в сыворотке крови, по соотношению альбумин/креатин в моче. Из исследования исключили пациентов с СД. Установлено, что ДИП не влияет на эти показатели [50]. В более поздней работе [51] для оценки нефропротекторного эффекта ДИП у пациентов с КШ использовали существенно больше показателей: СКФ; концентрация креатина в сыворотке крови; уровень NGAL и цистатина-С в сыворотке крови; в моче определяли NGAL и молекулу повреждения почек (kidney injury molecule-1). Оказалось, что ДИП не влияло ни на один из перечисленных показателей [51]. У 30% включенных в последнее исследование пациентов имелся СД, что могло влиять на результаты исследования [51], поскольку производные сульфаниламочевина, используемые для лечения СД, могут блокировать защитное действие ДИП [52]. Окончательно решить вопрос о нефропротекторном действии ДП у пациентов с КШ призвано международное многоцентровое исследование, начатое в 2015 г. [53].

В 2012 г. опубликованы результаты клинических наблюдений 113 детей (возраст от 0 до 15 лет), которым выполнялась хирургическая коррекция пороков сердца [54]. Поражение почек оценивали по нескольким показателям: СКФ, содержание в плазме крови креатинина, NGAL и цистатина-С, концентрация в

моче NGAL. Установлено, что ДИП не влияет ни на один из указанных показателей [54]. Год спустя В. Jones и соавт. [26] опубликовали результаты наблюдения новорожденных (менее 28 дней), которым выполнялась операция Норвуда. Повреждение почек оценивали по уровню в сыворотке крови NGAL. Оказалось, что ДИП не влияет на этот показатель [26].

Следовательно, ДП не влияет на ОПП во время кардиохирургических вмешательств у детей и новорожденных.

В последние годы опубликованы результаты ряда работ, в которых у больных старше 18 лет оценивалось ренопротекторное действие ДИП без учета характера хирургического вмешательства на сердце, всех пациентов объединяло только использование ИК [55–59]. В исследовании, выполненном в Новой Зеландии, не удалось выявить нефропротекторный эффект ДИП [55]. ОПП выявлено у 27% прекодиционированных больных и у 29% пациентов контрольной группы (только хирургическое вмешательство) [55]. Не удалось выявить ренопротекторный эффект ДИП у кардиохирургических больных британским клиницистам [56] и корейским анестезиологам [57]. Неудача постигла L. Candilio и соавт. [58], которым также не удалось обнаружить нефропротекторный эффект ДИП у больных с операцией на сердце в условиях ИК. Вместе с тем в недавней работе, выполненной А. Zarbock и соавт. [59], показано, что ДИП, которое они воспроизводили с помощью 3 циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) руки, предупреждает повреждение почек, вызванное кардиохирургическим вмешательством. Нарушение функции почек отмечалось у 37,5% прекодиционированных больных и у 52,5% пациентов контрольной группы (операция без ДИП; $p=0,02$) [59].

Причина столь противоречивого характера данных литературы о нефропротекторном действии ДИП у кардиохирургических пациентов остается неясной. Представленные данные свидетельствуют о необходимости многоцентрового исследования для окончательного решения вопроса о целесообразности применения ДИП у больных этой категории.

Заключение

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно свидетельствуют, что ДИП не оказывает нейропротекторного эффекта при кардиохирургических вмешательствах, выполняемых в условиях ИК. ДП не оказывает нейропротекторного эффекта при ГИ. Необходимо рандомизированное многоцентровое исследование для оценки эффективности ДИП у пациентов с ИИ. ДП снижает выраженность ишемического и реперфузионного повреждения почки при трансплантации. Установлено, что ДП снижает вероятность возникновения КИН. Необходимо многоцентровое исследование для оценки эффективности ДИП у пациентов с протезированием аневризмы брюшной аорты. Анализ представленных данных свидетельствует, что ДП не предупреждает возникновение кардиоренального синдрома у новорожденных и детей при выполнении кардиохирургических вмешательств. Данные литературы о способности ДП оказывать нефропротекторный эффект у пациентов с КШ носят противоречивый характер и свидетельствуют о целесообразности проведения многоцентрового исследования.

Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда, грант 14-15-00008. Авторы выражают признательность Н.А. Данильченко за техническую помощь.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Нейропротекторный эффект ишемического посткондиционирования и дистанционного прекодиционирования. Перспективы клинического применения. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(2):27–34.
2. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 1996;94(9):2193–2200.
doi:10.1161/01.cir.94.9.2193
3. Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M et al. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol*. 2008;579(1-3):246–252.
doi:10.1016/j.ejphar.2007.09.034
4. Oba T, Yasukawa H, Nagata T et al. Renal nerve-mediated erythropoietin release confers cardioprotection during remote ischemic preconditioning. *Circ J*. 2015;79(7):1557–1567.

- doi:10.1253/circj.CJ-14-1171
5. Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34(10):1317-1323.
doi:10.1016/s0022-2828(02)92072-9
 6. Dickson EW, Tubbs RJ, Porcaro WA et al. Myocardial preconditioning factors evoke mesenteric ischemic tolerance via opioid receptors and K_{ATP} channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(1):H22-H28.
doi:10.1152/ajpheart.01055.2001
 7. Rehni AK, Singh N, Jaggi AS. Possible involvement of insulin, endogenous opioids and calcitonin gene-related peptide in remote ischaemic preconditioning of the brain. *Yakugaku Zasshi.* 2007a;127(6):1013-1020.
doi:10.1248/yakushi.127.1013
 8. Rehni AK, Shri R, Singh M. Remote ischaemic preconditioning and prevention of cerebral injury. *Indian J Exp Biol.* 2007b;45(3):247-252.
 9. Zhao H, Xiong LZ, Dong HL et al. Protective effect of remote ischemic preconditioning against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Chin Crit Care Med.* 2007;19(6):340-342.
 10. Park KM, Chen A, Bonventre JV. Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J Biol Chem.* 2001;276(15):11870-11876.
doi:10.1074/jbc.m007518200
 11. Ates E, Genç E, Erkasap N et al. Renal protection by brief liver ischemia in rats. *Transplantation.* 2002;74(9):1247-1251.
doi:10.1097/00007890-200211150-00009
 12. Song T, Peng YF, Guo SY et al. Brief small intestinal ischemia lessens renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Comp Med.* 2007;57(2):200-205.
 13. Huang CH, Lai CC, Yang AH, Chiang SC. Myocardial preconditioning reduces kidney injury and apoptosis induced by myocardial ischaemia and reperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(3):453.
doi:10.1093/ejcts/ezu453
 14. Candilio L, Malik A, Hausenloy DJ. Protection of organs other than the heart by remote ischemic conditioning. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown).* 2013;14(3):193-205.
doi:10.2459/jcm.0b013e328359dd7b
 15. Hahn CD, Manlhiot C, Schmidt MR et al. Remote ischemic preconditioning: a novel therapy for acute stroke? *Stroke.* 2011;42(10):2960-2962.
doi:10.1161/strokeaha.111.622340
 16. Geng X, Ren C, Wang T et al. Effect of remote ischemic postconditioning on an intracerebral hemorrhage stroke model in rats. *Neurol Res.* 2012;34(2):143-148.
doi:10.1179/1743132811y.0000000073
 17. Connolly M, Bilgin-Freiert A, Ellingson B et al. Peripheral vascular disease as remote ischemic preconditioning, for acute stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(10):2124-2129.
doi:10.1016/j.clineuro.2013.07.038
 18. Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke.* 2014;45(1):159-167.
doi:10.1161/strokeaha.113.001346
 19. Gonzalez NR, Connolly M, Dusick JR et al. Phase I clinical trial for the feasibility and safety of remote ischemic conditioning for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2014;75(5):590-598.
doi:10.1227/neu.0000000000000514
 20. Hoda MN, Bhatia K, Hafez SS et al. Remote ischemic preconditioning is effective after embolic stroke in ovariectomized female mice. *Transl Stroke Res.* 2014;5(4):484-490.
doi:10.1007/s12975-013-0318-6
 21. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet.* 2006;368(9536):694-703.
doi:10.1016/s0140-6736(06)69254-4
 22. Massoudy P, Zahler S, Becker BF et al. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2001;119(1):31-36.
doi:10.1378/chest.119.1.31
 23. Kharbanda RK, Li J, Konstantinov IE et al. Remote ischaemic preconditioning protects against cardiopulmonary bypass-induced tissue injury: a preclinical study. *Heart.* 2006;92(10):1506-1511.
doi:10.1136/hrt.2004.042366
 24. 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
 25. Ломиворотов В.В., Шмырев В.А., Пономарев Д.Н. и др. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология.* 2015;1:33-38.
 26. Jones BO, Pepe S, Sheeran FL et al. Remote ischemic preconditioning in cyanosed neonates undergoing cardiopulmonary bypass: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(6):1334-1340.
doi:10.1016/j.jtcvs.2013.01.003
 27. Meybohm P, Renner J, Broch O et al. Postoperative neurocognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery after remote ischemic preconditioning: a double-blind randomized controlled pilot study. *PLoS One.* 2013;8(5):e64743.
doi:10.1371/journal.pone.0064743
 28. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(6):1134-1140.
doi:10.1093/ndt/gft488
 29. Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int.* 2014;86(2):251-258.
doi:10.1038/ki.2014.18
 30. Chen Y, Zheng H, Wang X et al. Remote ischemic preconditioning fails to improve early renal function of patients undergoing living-donor renal transplantation: a randomized controlled trial. *Transplantation.* 2013;95(2):e4-e6.
doi:10.1097/tp.0b013e3182782f3a
 31. Desai KK, Mora-Esteves C, Holland BK et al. Does liver ischemic preconditioning in brain death donors induce kidney preconditioning? A retrospective analysis. *Transplantation.* 2014; 97(3):337-343.
doi:10.1097/01.tp.0000436926.30897.56
 32. Wu J, Feng X, Huang H et al. Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Surg Res.* 2014;188(1):303-308.
doi:10.1016/j.jss.2013.06.058
 33. Best PJ, Lennon R, Ting HH et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1113-1119.

- doi:10.1016/s0735-1097(02)01745-x
34. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1990;150(6):1237-1242.
doi:10.1001/archinte.1990.00390180067011
 35. Whittaker P, Przyklenk K. Remote-conditioning ischemia provides a potential approach to mitigate contrast medium-induced reduction in kidney function: a retrospective observational cohort study. *Cardiology.* 2011;119(3):145-150.
doi:10.1159/000330930
 36. Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1949-1955.
doi:10.1016/j.jacc.2013.02.023
 37. Er F, Nia AM, Dopp H et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation.* 2012;126(3):296-303.
doi:10.1016/j.jvs.2012.12.013
 38. Igarashi G, Iino K, Watanabe H, Ito H. Remote ischemic preconditioning alleviates contrast-induced acute kidney injury in patients with moderate chronic kidney disease. *Circ J.* 2013;77(12):3037-3044.
doi:10.1253/circj.cj-13-0171
 39. Savaj S, Savoj J, Jebrailli I, Sezavar SH. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(6):457-460.
 40. Yamanaka T, Kawai Y, Miyoshi T et al. Remote ischemic preconditioning reduces contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2015;178:136-141.
doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.135
 41. Yang Y, Lang XB, Zhang P et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):574-783.
doi:10.1053/j.ajkd.2014.04.029
 42. Healy DA, Feeley I, Keogh CJ et al. Remote ischemic conditioning and renal function after contrast-enhanced CT scan: A randomized trial. *Clin Invest Med.* 2015a;38(3):E110-E118.
 43. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):500-514.
doi:10.2215/cjn.07830814
 44. Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators. *Semin Nephrol.* 2012;32(1):70-78.
doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.010
 45. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I98-I105.
doi:10.1016/j.jvs.2008.01.012
 46. Walsh SR, Boyle JR, Tang TY et al. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther.* 2009;16(6):680-689.
doi:10.1583/09-2817.1
 47. Walsh SR, Sadat U, Boyle JR et al. Remote ischemic preconditioning for renal protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: randomized controlled trial. *Vasc Endovascular Surg.* 2010;44(5):334-340.
doi:10.1177/1538574410370788
 48. Murphy N, Vijayan A, Frohlich S et al. Remote ischemic preconditioning does not affect the incidence of acute kidney injury after elective abdominal aortic aneurysm repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(5):1285-1292.
doi:10.1053/j.jvca.2014.04.018
 49. Venugopal V, Laing CM, Ludman A et al. Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(6):1043-1049.
doi:10.1053/j.ajkd.2010.07.014
 50. Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S53-S59.
doi:10.1161/circulationaha.109.926667
 51. Gallagher SM, Jones DA, Kapur A et al. Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int.* 2015;87(2):473-481.
doi:10.1038/ki.2014.259
 52. Noorbakhsh MF, Arab HA, Kazerani HR. Liver ischemia preconditioning the heart against ischemia-reperfusion arrhythmias. *Iran J Basic Med Sci.* 2015;18(1):80-88.
 53. Healy D, Clarke-Moloney M, Gaughan B et al. Preconditioning Shields Against Vascular Events in Surgery (SAVES), a multicentre feasibility trial of preconditioning against adverse events in major vascular surgery: study protocol for a randomized control trial. *Trials.* 2015b;16:185.
doi:10.1186/s13063-015-0678-1
 54. Pedersen KR, Ravn HB, Povlsen JV et al. Failure of remote ischemic preconditioning to reduce the risk of postoperative acute kidney injury in children undergoing operation for complex congenital heart disease: a randomized single-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(3):576-583.
doi:10.1016/j.jtcvs.2011.08.044
 55. Young PJ, Dalley P, Garden A et al. A pilot study investigating the effects of remote ischemic preconditioning in high-risk cardiac surgery using a randomised controlled double-blind protocol. *Basic Res Cardiol.* 2012;107(3):256.
doi:10.1007/s00395-012-0256-6
 56. Haji Mohd Yasin NA, Herbison P, Saxena P et al. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2014;186(1):207-216.
doi:10.1016/j.jss.2013.09.006
 57. Hong DM, Lee EH, Kim HJ et al. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote ischaemic preconditioning with postconditioning outcome trial. *Eur Heart J.* 2014;35(3):176-183.
doi:10.1093/eurheartj/eh346
 58. Candilio L, Malik A, Ariti C et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart.* 2015;101(3):185-192.
doi:10.1136/heartjnl-2014-306178
 59. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H et al. RenalRIPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(21):2133-2141.
doi:10.1016/j.jvs.2015.12.011

Поступила 11.08. 2015