

В.В. Ломиворотов, Л.Г. Князькова, Л.В. Ломиворотова, Т.А. Могутнова, В.А. Шмырев

Прекондиционирующий эффект севофлурана у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения

ФГУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздравсоцразвития
России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
crpsc@ngicr.ru

УДК 616.127-005.4-089.166-78
ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию
11 марта 2011 г.

© В.В. Ломиворотов,
Л.Г. Князькова,
Л.В. Ломиворотова,
Т.А. Могутнова,
В.А. Шмырев, 2011

Целью исследования явилось изучение кардиопротективных свойств севофлурана при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Материал и методы: обследовано 60 пациентов ишемической болезнью сердца (средняя фракция выброса левого желудочка $61,3 \pm 1,0\%$), оперированных в условиях искусственного кровообращения и ингаляционной анестезии севофлураном и тотальной внутривенной анестезии (ТВА). На этапах операционного периода оценивались параметры центральной гемодинамики, содержание тропонина, МВ-КФК, белка теплового шока 70 (БТШ 70) в плазме крови и БТШ 70 в миокарде. Результаты: у больных с использованием ингаляционной анестезии содержание тропонина было минимальным по сравнению с ТВА. В постперфузионном периоде содержание БТШ 70 в миокарде правого предсердия увеличивалось в 1,6 раза по сравнению с предперфузионными значениями, тогда как у больных с использованием ТВА этот показатель не менялся. Было выявлено наличие выраженной отрицательной корреляционной зависимости между уровнем БТШ 70 в плазме крови и тропонином I в первые ($r = -0,61, p < 0,05$) и вторые ($r = -0,76, p < 0,05$) сутки после операции. Заключение: использование ингаляционной анестезии севофлураном позволяет поддерживать более стабильные показатели гемодинамики по сравнению с ТВА. Увеличение концентрации БТШ оказывает кардиопротективное действие. Ключевые слова: севофлуран; белки теплового шока; искусственное кровообращение; защита миокарда.

Периоперационная ишемия миокарда у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, является серьезной проблемой и может привести к развитию периоперационного инфаркта миокарда и увеличению летальности [11]. К настоящему времени было предложено много стратегий для профилактики и терапии миокардиальной ишемии. Большинство подходов связано с обеспечением баланса между доставкой и потреблением кислорода миокардом (использование бета-адреноблокаторов, альфа2-агонистов, блокаторов кальциевых каналов). С того момента, как в 1985 г. Freedman с коллегами обнаружил, что энфлуран улучшает постишемическое восстановление сократимости миокарда в изолированном сердце крысы, было проведено множество исследований по выявлению потенциальных кардиопротективных эффектов анестетиков в эксперименте и в клинике [2].

Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что некоторые ингаляци-

онные анестетики оказывают защитный эффект в отношении ишемически-реперфузионного повреждения, независимо от их гемодинамических эффектов [1, 3, 10, 13, 15]. Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию кардиопротективного действия ингаляционных анестетиков в различных клинических ситуациях, данные эти весьма противоречивы. Кроме того, остаются до конца не выясненными механизмы кардиопротективного действия галогенсодержащих анестетиков. Таким образом, целью настоящей работы явилось изучение кардиопротективных свойств севофлурана при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с октября 2007 г. по февраль 2009 г. после получения одобрения этического комитета и информированного согласия пациентов обследовано 60 пациентов с ишемической болезнью сердца (средняя

фракция выброса – $61,3 \pm 1,0\%$). Средний возраст пациентов составил $57,1 \pm 0,8$ лет. Продолжительность нормотермического ИК ($35,1 \pm 0,1$ °C) составила $62,8 \pm 2,3$ мин, время пережатия аорты – $37,4 \pm 1,8$ мин. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе (30 больных) вводная анестезия осуществлялась подачей 8 об% севофлурана и введением 200–300 мкг фентанила. Мышечная релаксация осуществлялась введением ардуана в дозе 0,1 мг/кг массы тела. Поддержание анестезии в предперфузионном и постперфузионном периоде осуществлялось севофлураном (1–3 об%) и введением фентанила. Анестезия во время перфузии проводилась пропофолом ($2-2,5$ мг/(кг · ч)) и болюсным введением фентанила ($3-4$ мг/(кг · ч)). Время ИК составило $63,8 \pm 3,5$ мин, продолжительность окклюзии аорты – $38,3 \pm 3,0$ мин.

Во второй группе вводная анестезия, а также поддержание анестезии на протяжении всей операции осуществлялось с помощью тотальной внутривенной анестезии (пропофол, фентанил, мидазолам). Для мышечной релаксации использовался ардуан в дозе 0,1 мг/кг массы тела. Время ИК составило $61,8 \pm 3,1$ мин, продолжительность окклюзии аорты – $36,6 \pm 2,0$ мин.

Оценка параметров центральной гемодинамики на этапах операции проводилась с помощью метода термодилуции. Оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), индекс общего периферического сосудистого сопротивления (иОПСС), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) на следующих этапах: 1 – после вводной анестезии; 2 – перед началом искусственного кровообращения; 3 – через 5 мин после остановки ИК; 4–30 мин после остановки ИК; 5 – окончание операции. Забор крови для определения уровня тропонина I, MB фракции креатинкиназы и белка теплового шока 70 (БТШ 70) проводился на следующих этапах: 1 – утром перед операцией; 2 – окончание операции; 3 – 6 ч после операции; 4 – 1-е сутки после операции; 5 – 2-е сутки после операции.

Содержание тропонина I в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы Biomerica (США). Определение в крови активности миокардиальной фракции креатинкиназы (КК-MB) осуществляли с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «Bioscop» (Германия) на биохимическом анализаторе «Kopelab-20» (Финляндия).

Для определения содержания белков теплового шока Hsp-70 в миокарде проводилась биопсия ушка правого предсердия (1 см^3) перед началом ИК и после остановки ИК. Содержание белков теплового шока Hsp-70 в миокардиальных экстрактах определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов «StressXpress Hsp-70 Elisa Kit» фирмы BCM Diagnostics (Канада). Содержание белков теплового шока Hsp-70 в сыворотке крови определяли методом иммунофер-

ментного анализа с помощью реагентов «PHsp-70-High Sensivity ELA Kit» фирмы BCM Diagnostics (Канада).

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа зависимости количественных признаков применяли ранговый коэффициент корреляции Пирсона. Результаты представлены как среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отличительной особенностью операций на сердце является вопрос о том, как при остром динамизме сердечных операций и узком коридоре гемодинамических изменений обеспечить безопасность больного. Кардиохирургический пациент требует очень аккуратного ведения анестезии с целью поддержания стабильной гемодинамики, избегая как избыточной вазодилатации, так и вазоконстрикции, угнетения сократительной функции сердца, нарушения ритма сердца и нарушения кислородного баланса миокарда, что особенно важно у пациентов с ИБС [4].

Этим требованиям отчасти удовлетворяет ингаляционная анестезия галогенсодержащими анестетиками последнего поколения. У обследованных нами больных величина сердечного индекса в группе с применением севофлурана после вводной анестезии и перед началом ИК имела тенденцию к более высоким значениям. После окончания ИК на фоне снижения иОПСС в обеих группах происходило достоверное увеличение СИ по сравнению с исходными значениями (табл. 1). Причем различия между группами на данном этапе становились достоверными ($2,97 \pm 0,13$ л/(мин · м²) у больных с применением севофлурана и $2,43 \pm 0,14$ л/(мин · м²) у больных с ТВА, $p < 0,05$). Если у больных с использованием ТВА увеличение СИ на данном этапе достигалось посредством увеличения ЧСС, что является нежелательным у больных с ИБС, то при севофлурановой анестезии увеличение СИ в постперфузионном периоде происходило за счет увеличения ударного индекса с $27,7 \pm 1,8$ до $38,7 \pm 2,0$ мл/м² ($p < 0,001$), что указывает на отсутствие выраженного кардиодепрессивного действия данного вида анестезии. К моменту окончания операции ЧСС в группе с ТВА оставалась достоверно выше аналогичных значений в группе с применением севофлурана ($77,6 \pm 3,6$ и $88,5 \pm 3,7$ уд/мин, $p < 0,05$).

Известно, что различные виды стресса, включая ишемию миокарда, нарушают синтез белков внутри клеток, запуская каскад реакций, ведущих к их гибели [5]. В процесс восстановления нарушенного клеточ-

ного гомеостаза вовлечены многие эндогенные системы (к одной из них относится семейство белков теплового шока [7]), которые способствуют репарации поврежденных клеточных структур. Генетические исследования подтвердили, что гиперэкспрессия белков стресса является мощным фактором, обеспечивающим цитопротекцию, даже в интактном сердце [14].

Ряд исследований описывает индукцию БТШ 70 ишемией и потенциальную роль БТШ 70 в ишемическом прекондиционировании [9, 12].

В экспериментальных работах было показано, что ингаляционная анестезия севофлураном способствует увеличению содержания БТШ 70 в миокарде кроликов в условиях 30-минутной окклюзии коронарной артерии [8], в то время как не было показано увеличения БТШ 70 в миокарде пациентов при операциях реваскуляризации миокарда [6], что, очевидно, было связано с непродолжительным временем (10 мин) ингаляции севофлурана перед началом окклюзии аорты.

Как показали результаты проведенного нами исследования, исходное содержание БТШ 70 в биоптатах правого предсердия между группами не различалось

и составляло $1843,1 \pm 157,3$ нг/см³ при использовании севофлурана и $2076,9 \pm 169,9$ нг/см³ при ТВА.

В постперфузионном периоде, после остановки ИК, у больных первой группы происходило увеличение БТШ 70 в миокарде в 1,6 раза до $3016,4 \pm 435,6$ нг/см³, в то время как при применении ТВА этот показатель практически не менялся, составляя $1937,6 \pm 186,9$ нг/см³. Причем различия между группами на данном этапе становились достоверными ($p < 0,05$). Очевидно, что в условиях ингаляционной анестезии галогенсодержащими анестетиками увеличение БТШ 70 в миокарде за период окклюзии и последующей реперфузии оказывает выраженный кардиопротективный эффект, что подтверждается динамикой маркеров повреждения миокарда между группами в послеоперационном периоде (табл. 2). Уровень тропонина I у больных с использованием севофлурановой анестезии через 1 сутки после оперативного вмешательства был достоверно ниже аналогичных значений этого показателя в группе с применением ТВА ($1,22 \pm 0,29$ нг/мл и $2,71 \pm 0,48$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Аналогичная картина прослеживалась и при анализе содержания фермента МВ-КК в послеоперационном периоде. Изменения плазменной концентрации БТШ 70 в группах после операции носили однонаправленную динамику, что отра-

Таблица 1

Параметры центральной гемодинамики при ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии
достоверные различия:
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;
*** $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями
$p < 0,05$; ## $p < 0,01$;
$p < 0,001$ между группами

| Показатели | | После вводной анестезии | Перед ИК | 5 мин после окончания ИК | 30 мин после ИК | Окончание операции |
|--------------------------------|-----|-------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------------|
| ЧСС, уд/мин | Инг | 66,4±2,2 | 74,1±3,3 | 77,8±2,6** # | 76,1±3,2* # | 77,6±3,6* # |
| | ТВА | 63,1±2,8 | 77,1±5,4* | 88,3±3,7*** | 89,4±4,4*** | 88,5±3,7*** |
| СИ, л/(мин · м ²) | Инг | 1,8±0,08 | 2,29±0,08*** | 2,97±0,13*** # | 2,39±0,1*** | 2,4±0,39*** |
| | ТВА | 1,67±0,06 | 2,0±0,13* | 2,43±0,14*** | 2,09±0,26** | 2,33±0,15*** |
| ИОПСС, дин · с/см ⁵ | Инг | 3336,0±169,3 | 2567,9±164,0** ## | 1941,0±111,8*** ## | 2385,3±142,6*** | 2387,7±151,8*** |
| | ТВА | 3860,7±262,7 | 3552,9±244,8 | 2513,8±161,3*** | 2657,0±334,8* | 2703,0±226,4** |
| УИ, мл/м ² | Инг | 27,7±1,8 | 31,4±1,3# | 38,7±2,0*** ### | 31,8±1,4## | 31,3±1,8# |
| | ТВА | 27,7±1,5 | 26,2±1,9 | 28,1±1,6 | 23,6±1,6 | 25,5±1,9 |
| ДЗЛА, мм рт. ст. | Инг | 10,8±0,6 | 9,4±0,5 | 10,0±0,3 | 9,2±0,6 | 8,8±0,4* |
| | ТВА | 9,4±0,7 | 8,9±0,7 | 8,8±0,5 | 8,9±0,4 | 9,0±0,4 |

Таблица 2

Динамика маркеров повреждения миокарда и белков теплового шока 70 в крови при ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии
достоверные различия:
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;
*** $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями;
$p < 0,05$ между группами

| Этапы | Тропонин I, нг/мл | | МВ-КК, Ед/л | | БТШ 70, нг/мл | |
|--------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|--------------|
| | Севофлуран | ТВА | Севофлуран | ТВА | Севофлуран | ТВА |
| Утром перед операцией | 0,21±0,08 | 0,24±0,12 | 16,5±3,4 | 16,1±2,9 | 0,11±0,03 | 0,08±0,03 |
| Окончание операции | 0,99±0,21** | 1,8±0,52* | 36,7±5,7** | 43,7±2,9*** | 0,36±0,09* | 0,42±0,07*** |
| 6 ч после операции | 1,28±0,33** | 2,98±0,56** | 34,1±6,5* | 39,2±3,1*** | 0,14±0,04 | 0,21±0,06* |
| 1-е сутки после операции | 1,22±0,29**# | 2,71±0,48** | 34,7±7,9* | 52,4±7,6*** | 0,11±0,01 | 0,09±0,01 |
| 2-е сутки после операции | 0,97±0,31* | 1,45±0,42* | 24,2±4,3# | 47,9±7,0*** | 0,06±0,02 | 0,09±0,01 |

жало реакцию организма на операционную агрессию (табл. 2). Источником БТШ 70 в плазме являются эндотелиальные клетки и лимфоциты. Достоверных различий между группами на этапах исследования зарегистрировано не было. Однако наличие выраженной отрицательной корреляционной зависимости между уровнем БТШ 70 в плазме крови и тропонином I в первые ($r = -0,61$, $p < 0,05$) и вторые ($r = -0,76$, $p < 0,05$) сутки после операции указывает на потенциальную роль белков стресса в механизмах кардиопротекции у кардиохирургических больных.

Нами не было обнаружено достоверных различий между группами в клиническом течении послеоперационного периода (частота развития осложнений, длительность пребывания в реанимации и госпитализации), хотя длительность ИВЛ в группе с использованием севофлурана составила $4,5 \pm 0,2$ ч, а при применении ТВА – $5,7 \pm 0,5$ ч ($p < 0,05$). Нарушения ритма в виде мерцательной аритмии в послеоперационном периоде были зарегистрированы у 7 (23%) пациентов в группе с применением севофлурана и у 6 (20%) больных с использованием ТВА. Развитие периперационного инфаркта миокарда было зарегистрировано у одного больного в каждой группе (3,3%) и было связано с техническими сложностями выполнения операции в связи с выраженным поражением коронарного русла.

Таким образом, как показали результаты проведенного нами исследования, использование ингаляционной анестезии галогенсодержащими препаратами у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, позволяет не только поддерживать стабильные показатели гемодинамики на наиболее ответственных этапах операции, но и обеспечивать эффективную защиту миокарда от ишемически реперфузионного повреждения. Очевидно, что для выяснения отчетливых клинических преимуществ ингаляционной анестезии галогенсодержащими препаратами необходимо проведение дополнительных исследований, особенно у пациентов с низкой сократительной способностью миокарда, где выбор метода анестезии с минимальными кардиодепрессивными свойствами является первоочередной задачей.

ВЫВОДЫ

1. Использование ингаляционной анестезии севофлураном позволяет поддерживать стабильные показатели гемодинамики на этапах операционного периода у больных ИБС, оперированных в условиях искусственного кровообращения.
2. Увеличение экспрессии БТШ 70 в миокарде под влиянием севофлурановой анестезии сопровождается снижением уровня маркеров повреждения миокарда в послеоперационном периоде.
3. Наличие выраженной отрицательной корреляционной зависимости между уровнем плазменной концентрации тропонина I и БТШ70 в послеоперационном периоде указывает на роль последних в механизмах кардиопротекции у кардиохирургических больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Задорожный М.В., Яворовский А.Г., Зюляева Т.П. и др. // Анестезиол. и реаниматол. 2008. Т. 5. Р. 4–8.
2. Freedman B.M., Hamm D.P., Everson C.T. et al. // Anesthesiology. 1985. V. 62. P. 29–33.
3. Fujimoto K., Bosnjak Z.L., Kwok W.M. // Anesthesiology. 2002. V. 97. P. 57–65.
4. Ganz P., Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: text book of Cardiology, 5th ed., V. 1. Braunwald E (ed.). Philadelphia: Saunders, 1997.
5. Gao W., Atar D., Liu Y. et al. // Circ. Res. 1997. V. 80. P. 393–399.
6. Garcia C., Julier K., Bestmann L. et al. // British. J. Anaesthesia. 2005. V. 92 (2). P. 159–165.
7. Gething M.J., Sambrook J. // Nature. 1992. V. 355. P. 33–45.
8. Kitahata H., Nozaki J., Kawahito S. et al. // Anesth. Analg. 2008. V. 107 (3). P. 755–761.
9. Knowlton A., Brecher P., Apstein C. Rapid expression of heat shock protein in the rabbit after brief cardiac ischemia. // J. Clin. Invest. 1991. V. 87. P. 139–147.
10. Kowalski C., Zahler S., Becker B. // Anesthesiology. 1997. V. 86. P. 188–195.
11. Mangano D.T. Perioperative cardiac morbidity // Anesthesiology. 1990. V. 72. P. 153–184.
12. Mehta H.B., Popovich B.K., Dillmann W.H. // Circ. Res. 1988. V. 63. P. 512–517.
13. Nakae Y., Kohro S., Hogan Q., Bosnjak Z. // Anesth. Analg. 2003. V. 97. P. 1025–1032.
14. Radford N., Fina M., Benjamin I. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1996. V. 93. P. 2339–2342.
15. De Ruijter W., Musters R., Boer C. et al. // Anesth. Analg. 2003. V. 97. P. 1370–1376.

Ломиворотов Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией анестезиологии-реаниматологии ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Князькова Любовь Георгиевна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинико-биохимических исследований ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Ломиворотова Людмила Васильевна – врач-анестезиолог-реаниматолог ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Могутнова Татьяна Александровна – научный сотрудник биохимической группы лаборатории клинико-биохимических исследований ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Шмырев Владимир Анатольевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела анестезиологии-реаниматологии ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).