

УДК 616.831-001-08-035:615.38-06

**Е.В. Шишнева, Ю.К. Подоксенов,
Т.В. Емельянова, В.М. Шипулин**

АГРЕССИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ПОВРЕЖДЕНИЕ МОЗГА И ОПТИМИЗАЦИЯ ПУТЕЙ ЕГО ЗАЩИТЫ

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН,
г. Томск

Уже первая успешно выполненная в 1925 г. H.S. Souttar операция на сердце (закрытая митральная комиссуротомия) выявила наличие риска повреждения головного мозга у кардиохирургических больных. После внедрения американским хирургом J.H. Gibbon искусственного кровообращения (ИК) (6 мая 1953 г.) началось интенсивное развитие кардиохирургии. Несмотря на прогресс, совершенствование аппаратуры, технологий кардиохирургии, методов ведения ИК, риск развития осложнений сохраняется, в том числе в связи с выполнением более сложных операций и более возрастными больными с сопутствующей патологией.

Во время операции, проводимой в условиях ИК, возникают условия, способные привести к гипоксии и ишемии всех зон и структур мозга, но в большинстве случаев запускаемый ишемический каскад прерывается, не достигая необратимого критического уровня, и вызывает клинически значимое повреждение только особенно уязвимых и чувствительных зон мозга [4].

Частота документированных нарушений мозгового кровообращения после аортокоронарного шунтирования (АКШ) не превышает 0,8-5%, но нейропсихологические нарушения, включая нарушение когнитивных функций и энцефалопатию, наблюдаются почти у 80% пациентов, а у трети больных они сохраняются и по прошествии 12 месяцев после операции. Существует также мнение, что все пациенты, перенесшие кардиохирургическое вмешательство, имеют клинические признаки повреждения головного мозга [2, 3].

На протяжении многих лет развиваются представления о нейропротекции в кардиохирургии. В литературе нет единого мнения в решении вопросов: как защищать головной мозг. В своем исследовании мы приводим собственные данные о способах и методах профилактики и защиты головного мозга после операций с ИК.

Целями исследования явились оценка методов и способов церебропротекции: низкпоточной непрерывной анестезии ксеноном (Хе), ишемического preconditionирования (ИП), применение процедуры ультрафильтрации (УФ) у пациентов, перенесших операцию АКШ в условиях ИК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании представлены результаты обследования 91 пациента (78 мужчин и 13 женщин), которым была выполнена операция АКШ в условиях ИК. Возраст пациентов составил 53-67 лет. Пациенты в соответствии с применяемым способом защиты головного мозга были разделены на группы. Группу I составили 20 пациентов, анестезиологическое обеспечение которым выполнялось с применением метода низкпоточной непрерывной ксеноновой анестезии. Во II группу вошли 15 пациентов, которые были прооперированы с применением метода

ИП. В III группу вошли 18 пациентов, перенесших оперативное вмешательство в условиях ИК с использованием УФ. В IV группу были включены 38 пациентов, которым применяли традиционное обеспечение операции. Риск хирургического вмешательства во всех группах превышал 4 балла, что относит данных пациентов к категории среднего и высокого риска по общепринятой в настоящее время классификации EuroSCORE [14]. Группы были сопоставимы по длительности ИК, времени ишемии миокарда, количеству шунтируемых артерий. Из исследования были исключены пациенты, получившие грубые неврологические осложнения. Анестезия ксеноном обеспечивалась по нашей методике низкочастотной анестезии по условно закрытому контуру наркозно-дыхательным аппаратом Fabius (Dräger) (Патент РФ № 2339409 от 27 ноября 2008 г. «Способ непрерывной анестезии ксеноном во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения» Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин, Е.В. Шишнев, И.В. Пономаренко, Т.В. Емельянова, О.Г. Кийко) (рис. 1).

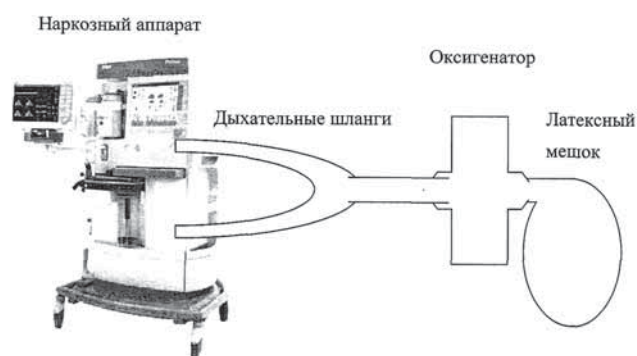


Рис. 1. Схема подачи ксенона в оксигенатор

На всех этапах ксеноновой анестезии режимы искусственной вентиляции легких (ИВЛ) контролировали на основании газового состава крови пациента, а состав ксенон-кислородной смеси мониторовали на основании показаний газового монитора ГKM-03-ИНCOBT. Для контроля выраженности гипнотического эффекта и глубины общей анестезии использовали мониторинг биспектрального индекса электроэнцефалограммы (БСИ) с помощью монитора Ifinity фирмы Dräger. Неинвазивный прямой непрерывный контроль церебральной оксигенации (rSO_2) во время ИК оценивали с помощью церебрального оксиметра Invos 5100 фирмы Somanetics. Методика ИП включала выполнение после начала параллельного ИК и прекращения ИВЛ перед наложением зажима на аорту двух циклов: 3-минутная гипоксемия посредством подачи в оксигенатор газовой смеси со сниженным до 21-22% содержанием кислорода с последующим 2-минутным периодом реоксигенации (Заявка на патент «Способ защиты жизненно важных органов кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения»).

Для проведения УФ использовали ультрафильтры Benthley NemoCon (Baxter, США) с диаметром пор 20 кД. УФ проводили в фазу согревания перед окончанием ИК. Кровь проходила через ультрафильтр со скоростью 250-300 мл/мин. УФ проводилась до достижения уровня гематокрита 35-38%. Концентрацию цитокинов в III и IV группах (интерлейкинов -4, -6, -8, -1 β , а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов (ПроКон, Россия). Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) вычисляли по соотношению различных морфологических форм лейкоцитов в гемограмме [5].

В IV группе (38 пациентов) анестезиологическое обеспечение осуществлялось путем тотальной внутривенной анестезии с применением препаратов фентанила и пропофола в общепринятых дозировках. Накануне операции и в раннем послеоперационном периоде пациентам I и IV групп проводилось исследование когнитивных функций (памяти и внимания) и личностных характеристик с помощью экспериментально-психологических методов (теста запоминания десяти слов, пиктограмм, MMPI, теста самооценки Дембо-Рубинштейн).

Статистическую обработку результатов выполняли с применением интегрированной системы статистического анализа и обработки результатов STATISTICA 5.0. фирмы Stat Soft Inc., USA, 1984-95.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что для запуска нейродегенеративных процессов через взаимодействие глутамата с NMDA-рецепторами, которые играют ключевую роль в повреждении нервных клеток, достаточно короткой ишемии [6]. Поскольку ксенон является естественным антагонистом NMDA-рецепторов, то было бы логичным предположить, что антагонизм ксенона с NMDA может являться обоснованием терапии, направленной на разрыв замкнутого круга, возникающего при ишемии и реперфузии. В отличие от других анестетиков с аналогичным действием (закись азота и кетамин) ксенон не обладает нейротоксичностью, что может быть связано с их различным влиянием на высвобождение дофамина [9]. Ma et al. (2005) в эксперименте на модели ИК продемонстрировали, что ксенон в концентрации 60% значительно снижает частоту и выраженность неврологической и нейрокогнитивной дисфункций в послеоперационном периоде.

По данным церебральной оксиметрии, Xe вызывает выраженное увеличение кровенаполнения мозга, что согласуется с данными большинства исследователей и очень важно в период ИК. Так, на этапе насыщения Xe у пациентов I группы отмечено повышение rSO_2 на 7,9% по сравнению с вводным наркозом. Отмечено значимое уменьшение rSO_2 по сравнению с исходом на этапе перфузии (рис. 2). Изменения rSO_2 во время ИК, по-видимому, связаны с измене-

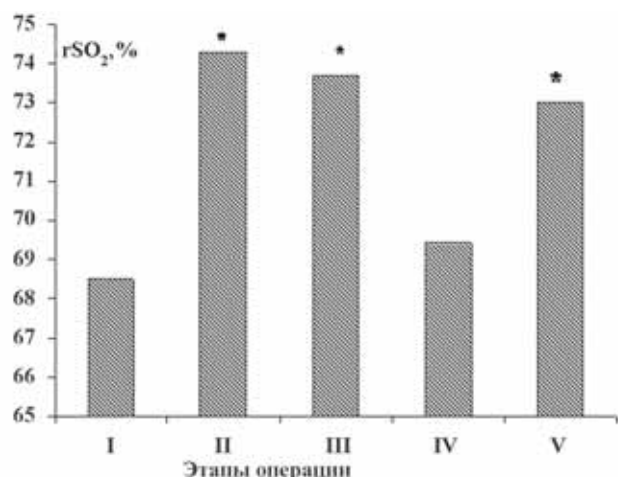


Рис. 2. Динамика rSO₂ на этапах операции во время анестезии ксеноном

нием перфузионного давления и снижением мозгового кровотока, однако этот показатель не превышал критического значения, что подтверждало безопасность использования Хе в период перфузии.

После прекращения подачи Хе и пробуждения пациентов экстубацию выполняли в течение 75-90 минут. Показатель БСИ за весь период анестезии Хе составил $38 \pm 4,1$, оставался на этом уровне во время ИК. Концентрация Хе в дыхательном контуре колебалась от 58 до 68%. Надо отметить, что мы не наблюдали выраженных изменений в газовом составе крови, которые бы потребовали увеличения концентрации O₂ в дыхательном контуре.

При исследовании мнестических процессов по данным психологического тестирования в пробах с удержанием серии изолированных слов выявлено, что у большинства больных еще в предоперационном периоде возможности оперативной памяти снижены и воспроизведение является неполным – $7,7 \pm 1,3$ слова в среднем после пятого предъявления и $5,7 \pm 2$ слова при отсроченном воспроизведении, что существенно ниже нормы.

По форме «кривой запоминания» установлено, что до операции пациенты I и IV групп демонстрировали равноценное снижение оперативной памяти, ослабление активного внимания, что может быть обусловлено проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии. В раннем послеоперационном периоде у больных I группы воспроизведение в последней пробе снизилось значительно меньше (на 29,8%), чем у больных IV группы (на 46% соответственно) – больные воспроизводили в среднем 2,7 слова по сравнению с 5 словами до операции. Это свидетельствует о большей сохранности оперативной памяти у пациентов I группы и более выраженном нарушении запоминания у больных в IV группе.

Термин «прекондиционирование» используется для описания феномена, при котором предварительное воздействие потенциально вредным стимулом напряжения может увеличить клеточную переносимость к последующим стимулам напряжения. Как

показали исследования, короткие периоды ишемии запускают внутриклеточные процессы, готовящие ткань к длительной ишемии («ишемическая адаптация»). Активация эндогенных защитных механизмов снижает степень повреждения клеток в результате последующего продленного ишемического эпизода. Этот феномен получил название «ишемическое preconditionирование» [1]. Работы в этой области посвящены в основном кардиопротективному действию ИП.

Вероятно, достоинства защиты миокарда с помощью preconditionирования наиболее очевидно должны проявляться при исходно тяжелых нарушениях сократительной функции, длительных сроках пережатия аорты, а также при стенозах, затрудняющих доставку кардиоплегического раствора к отдельным участкам миокарда. Таким же образом и защита головного мозга этим методом, на наш взгляд, показана при процедурах, связанных с наличием риска повреждения мозга, каким, безусловно, является ИК. По описанной выше методике мы провели процедуру preconditionирования у 15 пациентов (II группа) с сопутствующим диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия атеросклеротического генеза.

Газовая смесь со сниженным до 21-22% содержанием кислорода обеспечивала снижение раО₂ пациента до 30-35 мм рт. ст., SaO₂ до 55-65%. По данным церебральной оксиметрии, rSO₂ снижался до 52-59%. Не допускали снижения данных показателей ниже критического уровня: насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом 50%, а соответствующее напряжение кислорода в артериальной крови – 27 мм рт. ст. У всех пациентов данной группы наблюдалось ясное восстановление сознания, уменьшалось время нахождения на ИВЛ. Осложнений в данной группе не было.

Патофизиология мозгового повреждения включает два последовательных процесса:

1) развитие механизмов, которые вызывают локальное или общее несоответствие доставки O₂ потребностям головного мозга – общий и локальный дисбаланс O₂;

2) последующие химические процессы в клетке, ведущие к повреждению нейронов, глиальных клеток, гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Каскад патофизиохимических реакций, запускаемых локальной или диффузной гипоперфузией, развивается на фоне другого каскада сложных патофизиологических реакций, составляющих системный воспалительный ответ (СВО) организма и локальный воспалительный ответ в ЦНС, лежащий в основе синдрома «острого набухания мозга» и связанной с ним диффузной гипоксией мозговой ткани [13]. Результатом СВО при ИК является деструкция ГЭБ. По данным ряда авторов, этот процесс начинается уже через 20 мин после начала ИК и проявляется набуханием и повышенной проницаемостью эндотелиоцитов [7]. Под влиянием ИЛ-8 нейтрофилы миг-

рируют к эндотелию, распределяются вдоль сосудистой стенки, адгезируются и затем трансмигрируют через эндотелиальную стенку. В настоящее время исследуется несколько возможных методов профилактики и снижения проявлений СВО: использование УФ, отказ от использования донорской крови, использование биологически совместимых покрытий контур ИК, лейкоцитарные фильтры, применение апротенина [10-12]. Одним из важнейших эффектов процедуры УФ крови является уменьшение степени интоксикации, что способствует более сбалансированному функционированию иммунной системы [8]. Значение ЛИИ через 6 ч после вмешательства у пациентов с использованием УФ (III группа) было ниже, чем в IV группе (стандартное обеспечение), и составляло $7,3 \pm 1,9$ усл. ед. против $9,5 \pm 1,8$ усл. ед. Через 20 ч после вмешательства в III группе показатель ЛИИ опустился за пределы 7 усл. ед. УФ способствовала элиминации основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , практически не оказывая влияния на противовоспалительный пул цитокинов, тем самым препятствуя развитию реакции гипервоспаления, что вело в итоге к улучшению клинической ситуации в раннем послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопряженные с кардиохирургическими операциями осложнения со стороны ЦНС (неврологические и нейропсихологические) с вытекающими социальными и экономическими последствиями встречаются по-прежнему часто и могут сводить на нет успех операций.

Наш опыт применения методов церебропротекции: анестезия Хе, метод ИП и применение УФ – один из аспектов в решении этой очень важной проблемы. Сравнительная оценка влияния ксенона на интегральную функцию мозга показала значимо более быстрое и полное восстановление сознания, абстрактно-логического и ассоциативного мышления. В послеоперационном периоде у пациентов I группы не отмечалось развития острых психотических реакций, частота которых в IV группе составила 3% случаев. Полученные данные свидетельствуют о положительном действии ксенона на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние пациентов, оперированных в условиях ИК.

УФ крови при операциях на сердце в условиях ИК является эффективным методом профилактики СВР. Удаление противовоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ФНО- α) посредством фильтра в значитель-

ной мере снижает каскадную активацию нейтрофилов и моноцитов/ макрофагов, оказывая благоприятное воздействие на данное важнейшее звено СВР.

Применение метода ИП теоретически может быть использовано для усиления защиты мозга при кардиохирургических операциях, но мы пока еще находимся только в начале пути своего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов». – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 302 с.
2. Бурлаков А.В., Бочарова М.В. Психические расстройства в предоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – №6.
3. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: Общие проблемы. – Петрозаводск: ПГУ, 1995. – 360 с.
4. Светлова Н.Ю. Патопфизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением // Анест. и реаниматол. – 2006. – №3. – С. 24-27.
5. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анест. и реаниматол. – 1998. – №2. – С. 25-30.
6. Abraini J.H., David H.N., Lemaire M. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2005. – Vol. – 1053. – P. 289-300.
7. Asimakopoulos G., Taylor K.M. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 66. – P. 2135-2144.
8. Bando K., Turrentine M.W., Palaniswamy V. et al. Effect of modified ultrafiltration in high-risk patient undergoing operations for congenital heart disease // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 66. – №3. – P. 821-827.
9. Ma D., Hossain M., Chow A. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 58. – P. 182-193.
10. Murphy G.J., Angelini C.D. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? // J. Card. Surg. – 2004. – Vol. 19. – №6. – P. 481-488.
11. Yamaguchi A., Endo H., Adachi K. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates proinflammatory markers // Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 53. – №3. – P. 127-132.
12. Paparella D. et al. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update (review) // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2002. – Vol. 22. – P. 232-244.
13. Roques F., Nashef S.A., Michel P. et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 15. – №6. – P. 816-823.
14. Wheatley, D.J. Cardiothoracic surgery in Europe: politics, pressures and practice // Eur. J. Card. – Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 16. – №6. – P. 593-601.