

Л.С. Барбараш, М.В. Ларионов, А.С. Головкин,
В.Г. Матвеева, С.В. Иванов, Г.П. Плотников, Б.Л. Хаес, Е.В. Григорьев

Биохимические и гемодинамические параметры коронарного кровотока как обоснование выбора анестетиков при операции коронарного шунтирования

УРАМН «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, grigoriev@mail.ru

УДК 616-12.089
ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию
3 декабря 2010 г.

© Л.С. Барбараш,
М.В. Ларионов, А.С. Головкин,
В.Г. Матвеева, С.В. Иванов,
Г.П. Плотников, Б.Л. Хаес,
Е.В. Григорьев, 2011

Проведено рандомизированное исследование 40 пациентов с ИБС, коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения. Варианты выбора анестетиков (севофлуран vs пропофол) сравнивались по центральной гемодинамике, коронарным перфузионным градиентам, биохимическим маркерам (лактат, КФК-МВ, белок, связывающий жирные кислоты). Использование севофлурана сопровождалось снижением концентрации биохимических маркеров в крови коронарного синуса, лучшими показателями коронарного кислородного баланса. Ключевые слова: коронарное шунтирование; севофлуран; пропофол; коронарное кровообращение; белок, связывающий жирные кислоты.

В последние два десятилетия увеличилось количество исследований, посвященных кардиопротективным свойствам галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (ИА) [6, 8, 10]. Экспериментальные исследования по применению галогенсодержащих анестетиков как на изолированных сердцах, так и *in vivo* подтверждают у них наличие кардиопротективных и оргонопротективных свойств [3, 9]. В то же время клинические исследования не дают однозначного ответа об эффективности практического применения галогенсодержащих анестетиков у кардиохирургических больных в сравнении с многокомпонентной внутривенной анестезией, а также не позволяют определить оптимальный выбор объема биохимического мониторинга эффективности кардиопротекции [2, 7, 11].

В этом плане привлекательной является возможность мониторинга биохимического состава крови, оттекающей из коронарного синуса [12]. Следует отметить, что стандартные биохимические маркеры повреждения миокарда (лактат, КФК-МВ, тропонины) не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, что делает оправданным поиск дополнительных вариантов мониторинга [1, 4]. В последнее время все большее внимание исследователей привлекает белок, связывающий жирные кис-

лоты (БСЖК, fatty acid-binding protein – FABP), как биохимический маркер повреждения миокарда [1, 10, 13]. Сердечная фракция белка (H-FABP) считается наиболее специфичной в плане оценки повреждения миокарда, хотя и встречается в незначительных количествах в других тканях.

Поскольку известно, что БСЖК – это растворимая цитозольная молекула, то его высвобождение в случае некроза происходит быстрее молекул, входящих в структуру клетки, а также внутриклеточных ферментов. В результате подъем таких маркеров, как тропонины Т и I, креатинфосфокиназы-МВ (КФК МВ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), оказывается очень поздним и происходит лишь через 4–6 ч после кардиодеструкции. Цель исследования – обосновать выбор анестетика при операциях коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца с использованием кислород-транспортных и биохимических параметров коронарного кровотока.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования одобрены Этическим комитетом НИИ. Обследовано 40 пациентов с ИБС с аортокоронарным шунтированием (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) (табл. 1).

Таблица 1
Клиническая характеристика групп исследования

Показатель	ИГ 1 (севофлуран)		ИГ 2 (пропофол)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Всего	20		20	
Мужчин, n	14	70	16	80
Женщин, n	6	30	4	20
Возраст, лет (min-max)	58,8 (45–72)		59,9 (49–72)	
Площадь тела, м ²	1,95±0,19		1,96±0,21	
Функциональный класс ХСН:				
II	10	50	12	60
III	10	50	8	40
Функциональный класс стенокардии				
второй	9	45	8	40
третий	9	45	10	50
четвертый	2	10	2	10
Без инфаркта миокарда в анамнезе	5	25	7	35
С инфарктом миокарда в анамнезе	15	75	13	65
Фракция изгнания левого желудочка, % (min-max)				
более 50%	12	60	13	65
менее 50%	8	40	7	35
Время ИК, мин (min-max)	87,05 (55–120)		89,40 (66–122)	
Время ишемии миокарда, мин (min-max)	55,71 (36–81)		55,05 (35–72)	
Кол-во шунтируемых артерий, n (min-max):				
две	40		35	
три	60		55	

Первая группа (ИГ 1, n = 20) – многокомпонентная анестезия с использованием ингаляционного анестетика севофлуран (0,8–1,3 МАК) (Севоран Аббот, Великобритания), вторая группа (ИГ 2, n = 20) – многокомпонентная анестезия на основе внутривенных анестетиков с использованием пропофола (3 мг/(кг · ч) (Диприван Астра Зенека, Великобритания). В обеих группах введение в анестезию осуществляли болюсным введением мидазолама (0,05–0,15 мг/кг), фентанила (5–7 мкг/кг). В качестве миорелаксанта у всех пациентов применяли тракриум (0,7 мг/кг). Поддержание анальгезии в течение всего оперативного вмешательства осуществлялось инфузией фентанила (3–5 мг/(кг · ч). Искусственное кровообращение (ИК) проводили с перфузионным индексом 2,5–2,7 л/(мин · м²), однотипным изотоническим (сбалансированные кристаллоиды), гиперонкотическим (10% раствор гидроксиэтилированного крахмала 200/05) первичным объемом заполнения, равным 1100 мл, средним артериальным давлением 60–80 мм рт. ст. и содержанием гемоглобина в крови не менее 75 г/л в нормотермическом режиме (назофарингеальная температура 36 °С). Для защиты миокарда использовали кровяную холодовую кардиоплеггию (соотношение крови и кристаллоидного компонента 4:1). Доставку охлажденного (4–7 °С) кардиоплегического раствора к миокарду выполняли антеградно, с интервалом 15–20 мин.

Рандомизация осуществлялась при помощи программы генерации случайных чисел. По клинко-ант-

ропометрическим данным (пол, возраст, площадь тела, функциональному классу стенокардии и ХСН, объем и длительность ИК и пережатия аорты) группы сопоставимы, p>0,05 для каждого параметра (табл. 1).

Критерии включения: пациенты с ИБС, которым выполнялась операция КШ в условиях ИК. Критерии исключения: сопутствующая клапанная патология; операции в рамках острого коронарного синдрома; повышенный уровень маркеров повреждения миокарда или приступ стенокардии; перенесенный острый инфаркт миокарда в течение предыдущих 6 недель; блокада левой ножки пучка Гиса; нестабильность гемодинамики, требующая фармакологической или механической поддержки в периоперационный период; анестезия или другие оперативные вмешательства за 24 ч до АКШ.

Использовался непрерывный мониторинг («Nihon Kohden ISM4113K», Japan) показателей центральной гемодинамики с помощью катетера Swan-Ganz: сердечный индекс (СИ, л/(мин · м²), индекс ударного объема (ИУО, мл/м²), общее периферическое сопротивление (ОПСС, дин · с/см⁵), общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС, дин · с/см⁵), индексы ударной работы левого и правого желудочков (ИУРЛЖ и ИУРПЖ, гм/м²), их насосные коэффициенты (НКЛЖ и НКПЖ, гм/мм рт. ст./м²).

С целью уточнения соотношения между локальной коронарной доставкой и потреблением кислорода в исследуе-

мых группах выполнили расчет трех коронарных перфузионных градиентов (КПГ): 1) для левого желудочка – КПГлж, 2) диастолический для правого желудочка – КПГдпж, 3) систолический для правого желудочка – КПГспж, мм рт. ст. Также вычисляли «двойное произведение» (Rate Pressure Product – RPP = АД сист. × ЧСС, мм рт. ст. × мин⁻¹), косвенно отражающее потребность миокарда в кислороде. Вычисляли коэффициент экстракции кислорода миокардом (КЭО₂, %).

Осуществляли забор крови коронарного синуса в начале кардиоплегии, на высоте ишемии, по окончании искусственного кровообращения (ИК) через 5 мин после снятия зажима с аорты и восстановления сердечной деятельности. Из системного кровотока выполняли забор крови параллельно в идентичные контрольные точки. Исследовались следующие показатели: креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа сердечная фракция МВ (КФК-МВ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (анализы выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab» наборами фирмы «Termo scientific» СК, СК-МВ, АСТ/GOT, АЛТ/GPT). Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (Н-FABP, БСЖК), наборами фирмы НВТ (Nucult biotechnology, Нидерланды) и тропонин I наборами фирмы Biomerica (США).

Этапы исследования: 1 – вводная анестезия; 2 – после перикардиотомии; 3 – после ИК; 4 – окончание операции; 5 – через 6 ч после операции, 6 – через 20 ч после операции. Катетеризация коронарного синуса выполнялась до канюлирования аорты, контроль постановки осуществлялся визуально и по показателям давления в коронарном синусе. Забор крови коронарного синуса осуществляли в начале кардиоплегии, на высоте ишемии – перед восстановлением коронарного кровотока, по окончании ИК через 5 мин после снятия зажима с аорты и восстановления сердечной деятельности. Также оценивали характер восстановления сердечной деятельности и использование

инотропной поддержки. Контроль адекватности глубины анестезии проводился с использованием BIS-мониторинга.

Все данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение – M±S. Проверка статистических гипотез непараметрическими методами (Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова). Различия считали статистически достоверными при p<0,05, использовался пакет статистических прикладных программ Microsoft Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее проведенные работы, посвященные изучению фармакологического прекодиционирования миокарда, показали протективный эффект анестетиков [2, 3, 5]. Авторы не смогли продемонстрировать однозначное положительное влияние ингаляционных или неингаляционных анестетиков на степень ишемии и/или повреждения миокарда. В нашем исследовании на всех этапах при равных показателях гемодинамических параметров межгрупповых статистических значимых отличий гемодинамики не получено. Среди показателей, отражающих коронарный кровоток, коронарно-перфузионные градиенты перед ИК были значимо выше (p = 0,0245) в группе пациентов с пропофолом (табл. 2).

На остальных этапах значимых отличий не зарегистрировано. В то же время на этапе перед ИК в группе с пропофолом получены КПГ значимо выше (p = 0,0418), равно как и показатели RPP. Полученные данные позволили констатировать, что некоторое уменьшение КПГ, обеспечивающих коронарный кровоток и доставку кислорода, происходит параллельно со снижением потребности миокарда в кислороде. С подобным эффектом сталкивались и другие исследователи.

Эта же тенденция на этапе перед ИК отражается и в показателях биохимических маркеров (табл. 3): в группе пациентов с севофлураном значимо ниже оказались показате-

Таблица 2

Показатели коронарного кислородного транспорта

ИГ 1 – севофлуран, ИГ 2 – пропофол. Коронарный перфузионный градиент: для левого желудочка – КПГлж, диастолический для правого желудочка – КПГдпж, систолический для правого желудочка – КПГспж, RPP – двойное произведение

Этапы	Показатели	Показатели			
		КПГлж	КПГдпж	КПГспж	RPP
Вводный наркоз	ИГ 1	55,1±12	62,1±11	92,7±15	7099±1615
	ИГ 2	60,7±9,9	65,4±9,4	95,4±12,3	7527±1566
Перед ИК	ИГ 1	54,6±9,8*	61,0±9,3*	90,8±15,9*	7608±1633*
	ИГ 2	61,0±8,2*	66,6±7,8*	102,2±13,4*	8573±1732*
После ИК	ИГ 1	48,6±9,1	53,6±7,4	90,1±8,4	10090±955
	ИГ 2	50,7±9,4	55,5±8,7	94,5±13,7	10688±1545
Конец операции	ИГ 1	55,9±8,2	60,78±9	94,8±10,9	10672±2101
	ИГ 2	63,8±8,1	59,4±8,7	96,2±13,8	10871±1982
Через 6 ч	ИГ 1	62,4±5,9	66,4±6,3	97,8±8,4	9364±1542
	ИГ 2	63,8±7,5	68,9±7,2	91,9±8,8	9337±1554
Через 20 ч	ИГ 1	62,4±8,7	73,0±8,7	97,1±8,3	9208±1205
	ИГ 2	63,1±6,9	67,5±7,7	92,6±6,2	9261±1229

Таблица 3

Динамика показателей биохимических маркеров коронарного синуса

ИГ 1 – севофлуран, ИГ 2 – пропофол.

** p < 0,05 при межгрупповом сравнении на этапах*

Показатели	Этапы					
	Перед ИК		После открытия аорты		После ИК	
	ИГ 1	ИГ 2	ИГ 1	ИГ 2	ИГ 1	ИГ 2
Лактат, ммоль/л	1,7±0,5	2,2±0,8	3,5±1,3	4,06±1,40	3,9±1,2	4,02±1,50
Экстракция O ₂ , %	57,7±6,7	59,8±5,6	28,1±3,5	27,9±3,9	60,7±2,6	57,7±9,4
БСЖК, пг/мл	4556±234	4778±201	9345±455	21009±1204*	12778±1195	20067±304*
Тропонин I, нг/мл	0,09±0,003	0,09±0,004	0,11±0,03	0,12±0,06	0,1±0,06	0,09±0,05
КФК-МВ, Ед/л	22,6±2,9	21,3±3,4	37,0±3,1	39,5±4,3	42,0±3,6	41,2±4,2

тели артерио-синус разницы по кислороду ($p = 0,0349$) и концентрации лактата в коронарном синусе ($p = 0,0022$). На этапах после открытия аорты и после окончания ИК показатели лактата из коронарного синуса не имели значимых отличий. Эти данные, на наш взгляд, подтверждают сохранение кислородного баланса гибернирующего миокарда в условиях севофлурановой анестезии.

На всех этапах исследования не получено значимых отличий по показателям КЭО₂, КФК, КФК-МВ. Количество спонтанных восстановлений сердечной деятельности и использование инотропной поддержки в обеих группах достоверно не отличалось. Статистически достоверной динамики уровня ферментов АсТ и АлТ отмечено не было. Во всех контрольных точках исследования как в крови коронарного синуса, так и в периферическом кровотоке показатели тропонина I оказывались отрицательными. Таким образом, АсТ и АлТ продемонстрировали свою низкую специфичность даже в коронарном синусе, а тропонин I – низкую диагностическую значимость в качестве раннего маркера повреждения миокарда [4].

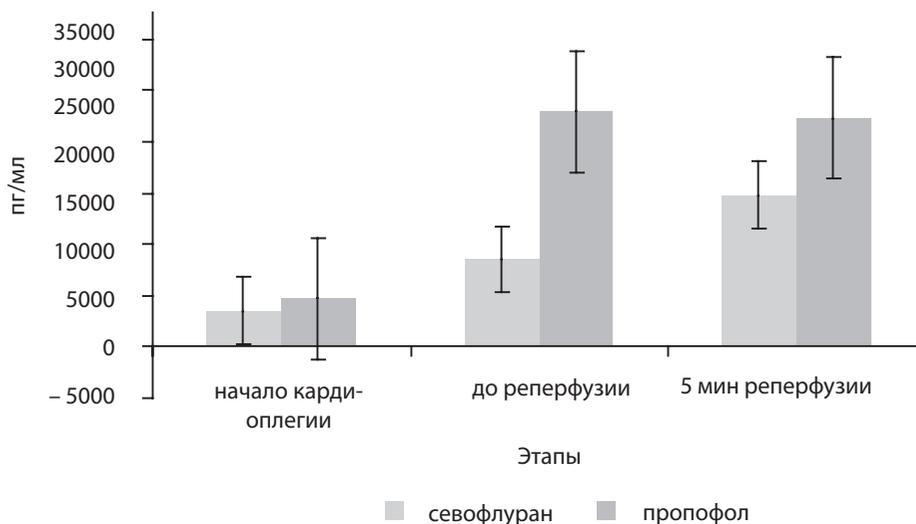
Наибольшая и достоверная динамика получена в отношении БСЖК. В случае отсутствия патологических процессов в организме БСЖК в плазме не определяется. Уста-

новлено, что в крови здоровых доноров уровень белка не должен превышать 5 мг/л. Любое превышение этого показателя в сыворотке или плазме можно считать проявлением повреждения миокарда. В наших исследованиях не получены достоверные изменения в системном кровотоке ни в одной из групп пациентов. Однако при рассмотрении анализов из коронарного синуса группа пациентов с севофлураном характеризовалась достоверно более низкими значениями в сравнении с аналогичными точками группы с использованием пропофола (уровень БСЖК увеличивался в динамике во всех группах, но темп нарастания маркера достоверно был ниже для группы с использованием севофлурана).

В крови коронарного синуса только после реперфузии определялась сильная прямая ($r = 0,66$) достоверная ($p < 0,01$) связь между уровнем КФК-МВ и БСЖК (по Спирману). В системном кровотоке достоверная ($p < 0,01$) прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,77$) определяется только на высоте ишемии между уровнями БСЖК и КФК-МВ.

Одной из причин нарушения функции сердца после операций реваскуляризации миокарда являются некротические повреждения сердечной мышцы, возникшие в

Динамика белка, связывающего свободные жирные кислоты в крови коронарного синуса у пациентов в зависимости от анестетика.



результате ишемии и реперфузии. Выявление таких повреждений и периперационного инфаркта миокарда представляет собой достаточно сложную проблему. Это связано не только с фактом выявления некроза миокарда, но и с определенными трудностями в интерпретации послеоперационных ЭКГ, невозможностью оценки болевого синдрома, стертостью клинической картины заболевания. Применявшиеся ранее определения лактатдегидрогеназы, аспарагиновой трансаминазы и креатинфосфокиназы оказались малоинформативными, так как возрастание их активности до значений, сопоставимых со степенью увеличения этих биомаркеров в острой фазе инфаркта миокарда у пациентов без хирургических вмешательств, отмечалось во время операции или в ближайшем послеоперационном периоде у всех оперированных больных.

Есть еще одна причина, по которой ведется поиск высокоселективных маркеров дисфункции миокардиоцитов: дифференциация причины гибели миокарда в объеме некроза и апоптоза [12]. Смещение вероятной причины повреждения миокарда в сторону преобладания апоптоза является более благоприятным вариантом в сравнении с некрозом при неизбежной ишемии и реперфузии. Предварительные данные позволяют нам предположить, что выявляется умеренная сильная связь между уровнем проапоптотических маркеров и БСЖК и сильная – между показателями некроза и БСЖК. Более того, в работах N. Havashida [13] была выявлена тесная корреляция между показателем БСЖК (сывотка и моча) и ударным индексом левого желудочка, что также может свидетельствовать о функции миокарда после кардиохирургических вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Использование многокомпонентного наркоза на основе ингаляционного анестетика севофлурана с позиции коронарного кислородного баланса (коэффициент экстракции кислорода) и динамики высокочувствительных биохимических маркеров миокардиальной ишемии (БСЖК) обладает большим кардиопротективным эффектом.
2. Биохимические (белок, связывающий жирные кислоты – сердечная фракция) и кислород-транспортные (коэффициент экстракции кислорода) характеристики коронарного кровообращения служат дополнительным обоснованием для выбора основного анестетика при операциях коронарного шунтирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. // Врач скорой помощи. 2010. № 1. С. 53–58.
2. Задорожный М.В., Яворовский А.Г., Зюляева Т.П. и др. // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 5. С. 31–37.
3. Козлов И.А., Кричевский Л.А. // Вестник интенсив. терапии. 2008. № 1. С. 14–20.
4. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Ларионов М.В. и др. Диагности-

- ческая и прогностическая значимость маркеров цитолиза в локальном кровотоке при операциях коронарного шунтирования // Сб. материалов междунар. конф. «Современная кардиология: эра инноваций». Томск, 24–25 июня 2010 г.
5. Скопец А.А., Ломиворотов В.В., Карахалис Н.Б. и др. // Анестезиология и реаниматология. 2009. № 4. С. 15–17.
 6. Ломиворотов В.В., Скопец А.А., Карахалис Н.Б. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009. № 2. С. 34–37.
 7. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E. et al. // Anesthesiology. 2002. V. 97. P. 42–49.
 8. De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W. et al. // Anesthesiology. 2003. V. 99. P. 314–323.
 9. De Hert S.G., Turani F., Mathur S. et al. // Anesth. Analg. 2005. V. 100. P. 1584–1593.
 10. Pelsers M.M., Hanhoff T., Van der Voort D. et al. // Clin. Chem. 2004. V. 50. P. 1568–1575.
 11. Petäjä L., Salmenperä M., Pulkki K., Pettilä V. // Ann. Thorac. Surg. 2009. V. 87. P. 1981–1992.
 12. Zschesche W., Kleine A.H., Spitzer E. et al. // Histochem. Cell. Biol. 1995. V. 103. P. 147–156.
 13. Havashida N., Chihara S., Akasu K. // Jpn. Circ. J. 2000. V. 64 (1). P. 18–22.

Барбараш Леонид Семенович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).

Ларионов Максим Валерьевич – научный сотрудник лаборатории критических состояний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).

Головкин Алексей Сергеевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделом клинической и экспериментальной кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).

Матвеева Вера Геннадьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).

Иванов Сергей Васильевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хирургии мультифокального атеросклероза НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).

Плотников Георгий Павлович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории критических состояний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).

Хаес Борис Львович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).

Григорьев Евгений Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе, заведующий лабораторией критических состояний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово).