

В.В. Ломиворотов, А.М. Караськов, В.Г. Постнов, Л.Г. Князькова

ФЕНОМЕН ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

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

УДК 616
БАК 14.01.20

© В.В. Ломиворотов,
А.М. Караськов, В.Г. Постнов,
Л.Г. Князькова, 2010

Кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) представляют собой крайнюю степень хирургической агрессии, к специфическим факторам которой относятся контакт крови с чужеродной поверхностью, не пульсирующий характер кровотока, гипотермия, а также ишемические и реперфузионные повреждения. С момента внедрения технологии ИК в клиническую практику в 1953 году попытки многих исследователей были направлены на минимизацию отрицательного влияния перфузии на организм пациента, однако многие из этих попыток были полны драматизма.

Несмотря на то что за более чем пятидесятилетний период было предложено множество технологических и фармакологических стратегий профилактики избыточной активации системного воспалительного ответа и ишемически-реперфузионных повреждений, частота серьезных осложнений у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, остается на достаточно высоком уровне. Более того, применение ряда препаратов (кортикостероиды и апротинины), на которые возлагались большие надежды, не способствовало улучшению качества кардиохирургических вмешательств.

Одним из перспективных направлений защиты организма при кардиохирургических вмешательствах является активация эндогенных, т.е. наиболее филогенетически древних механизмов стресс-протекции, реализуемых посредством ишемического preconditionирования. Однако единичные научные публикации по этой проблеме в клинике поднимают вопрос об эффектив-

ности данного метода при операциях в условиях выраженной хирургической агрессии.

В последнее время было показано, что ряд препаратов, широко используемых для анестезиологического обеспечения, способны вызывать защитные, и прежде всего кардиопротективные эффекты, наблюдаемые при феномене ишемического preconditionирования. К этой группе препаратов относятся ингаляционные галогенсодержащие анестетики. Первым анестетиком этой группы, получившим широкое распространение в клинической практике, был фторотан. Однако основным недостатком, ограничивающим его применение у кардиохирургических больных, было выраженное кардиодепрессивное действие. Появление в арсенале анестезиологов галогенсодержащего анестетика следующего поколения – изофлурана знаменовало начало новой эры анестезиологического обеспечения операций у больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Одним из недостатков применения изофлурана в кардиохирургии было наличие у него выраженных вазодилатирующих свойств, что требовало углубленного мониторинга гемодинамики, особенно у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), когда поддержание высокого коронарного перфузионного давления является крайне важным. Эта проблема отчасти была решена после появления на рынке галогенсодержащего анестетика третьего поколения – севофлурана, который обладает минимальным кардиодепрессивным действием и практически не вызывает периферической вазодилатации. Кроме того, применение данного препарата в связи с особенностью его фармакокинетических и фармакодинамических свойств позволяло

выполнить экстубацию пациента после операции в условиях ИК в более ранние сроки. В последнее время появляется все больше и больше данных, что севофлурану присущи определенные защитные свойства по отношению не только к миокарду, но и другим внутренним органам.

Между тем вопрос о поддержании стабильных показателей гемодинамики и кислородтранспортной функции системы кровообращения при его применении остается открытым и диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

С целью оценки защитных свойств севофлурана при операциях реваскуляризации миокарда нами было обследовано 60 пациентов с ИБС, оперированных в условиях ИК. Как показали результаты исследований, использование ингаляционной анестезии севофлураном позволяет не только поддерживать стабильные показатели гемодинамики и кислородтранспортной функции системы кровообращения на этапах операционного периода, но и осуществлять ультра раннюю активизацию кардиохирургических пациентов.

У обследованных нами больных величина сердечного индекса (СИ) 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. 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, соответственно, $p < 0,05$).

Известно, что различные виды стресса, включая ишемию миокарда, нарушают синтез белков внутри клеток, запуская каскад реакций, ведущих к их гибели. В процесс восстановления нарушенного клеточного гомеостаза вовлечены многие эндогенные системы, к одной из которых относится семейство белков теплового шока, способствующих репарации поврежденных клеточных структур. Генетические исследования подтвердили, что гиперэкспрессия белков стресса является мощным фактором, обеспечивающим цитопroteкцию, даже в интактном сердце. Ряд исследований описывает индукцию белков теплового шока (БТШ-70) ишемией и потенциальную роль БТШ-70 в ишемическом preconditionировании.

Нами было показано, что одним из механизмов кардио-протективного эффекта севофлурана при операциях в условиях ИК является активация эндогенных систем организма, к которым относятся БТШ-70. Использование ингаляционной анестезии севофлураном у обследованных пациентов приводило к увеличению содержания БТШ-70 в 1,6 раза в биоптатах правого предсердия в постперфузионном периоде с одновременным снижением уровнем Тропонина I по сравнению с группой, где использовалась тотальная внутривенная анестезия.

Несмотря на наличие в арсенале кардиоанестезиологов различных технологических методик и фармакологических препаратов, оказывающих защитное действие на внутренние органы, частота осложнений у больных, оперированных в условиях ИК, остается достаточно высокой. Поэтому одним из перспективных направлений в защите организма при операциях в условиях ИК является активация эндогенных механизмов стресс-протекции.

В 1986 г. Murry и соавторы обнаружили, что четыре пяти-минутных периода пережатия огибающей коронарной артерии перед 40-мин ее окклюзией приводили к уменьшению размера инфаркта миокарда на 75% в эксперименте. Этот феномен был назван «ишемическим preconditionированием» и с тех пор активно изучается более 20 лет. Preconditionирующие стимулы в виде коротких периодов ишемии и реперфузии запускают каскад внутриклеточных реакций, направленных на уменьшение ишемически-реперфузионных повреждений. Эти реакции включают выброс или активацию ряда медиаторов, таких как аденозин, брадикинин, опиоиды, норадреналин, свободные радикалы и протеинкиназы; это приводит к активации сарколеммальных и митохондриальных К-АТФаз, что способствует защите миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений. Защита миокарда при классическом (раннем preconditionировании) сохраняется в течение 2–3 ч. Второе окно для защиты (позднее preconditionирование) появляется через 12–24 ч и длится до 72 ч. В противоположность раннему, позднее preconditionирование зависит от экспрессии определенных генов и синтеза белков.

Однако, несмотря на указанные защитные эффекты, рутинное использование ишемического протокола для preconditionирования у пациентов с ИБС, оперированных в условиях ИК, может быть опасно в связи со снижением адаптационных резервов миокарда. Более того, исследования указывают на различные генетические эффекты ишемического и анестетического preconditionирования.

Другим подходом к активации эндогенных систем стресс-протекции при операциях в условиях выраженной хирургической агрессии является использование дистантного ишемического preconditionирования (ДИП). Впервые концепция ДИП была описана Przyklenk и его сотрудниками в 1993 г. Четыре последовательных пятиминутных пережатия огибающей артерии в экс-

перименте достоверно снижали размер инфаркта миокарда в области кровоснабжения передней нисходящей артерии при ее пережатии. Впоследствии эта концепция получила дальнейшее развитие, когда было показано, что ишемия ряда внутренних органов (почки, кишечник) способствует защите от ишемии миокарда.

Механизмы, посредством которых реализуются протективные свойства ДИП, в настоящее время до конца не ясны, хотя в экспериментальных работах показано возможное вовлечение в этот процесс ряда гуморальных медиаторов и нейрональных путей.

К гуморальным медиаторам, потенциально ответственным за эффекты ДИП, относятся опиоиды, брадикинин, а также аденозин. Однако до сих пор остается неясным вопрос, происходит ли выброс этих субстанций из органа, подвергаемого ДИП, либо из самого миокарда при активации нейрональных путей.

В пользу гуморальных механизмов реализации кардиопротективных эффектов ДИП свидетельствует исследование, результаты которого были опубликованы в 2005 г. Использование протокола ДИП у свиней реципиентов вызывало кардиопротективное действие в отношении пересаженного донорского сердца. Исследование указывает на важную роль циркулирующих веществ в этом феномене, их эффект сохраняется после окончания воздействия прекодиционирующего стимула. Кроме того, в работе было высказано мнение об отсутствии нейрогенных механизмов в реализации ДИП, поскольку донорское сердце полностью денервировано.

Кардиопротективное действие ДИП у больных ИБС, оперированных в условиях ИК, описано Hausenloy и др. [2007]. Пациенты были разделены на контрольную ($n = 30$) группу и группу ($n = 27$) с применением ДИП (три пятиминутных пережатия правой руки манжетой для измерения неинвазивного АД до 200 мм рт. ст. с последующей реперфузией в течение 5 мин). Концентрация тропонина Т в группе с ДИП была достоверно ниже аналогичных значений в контрольной группе через 6, 12, 24 и 48 ч после операции. Одним из ограничений исследования стало отсутствие единого протокола кардиopleгической защиты миокарда у обследованных больных.

С целью оценки защитных свойств ДИП у больных ИБС нами было обследовано 40 пациентов, рандомизированных на две группы. В основной группе мы использовали протокол ДИП – после установки центральных венозных зондов и измерения исходных показателей центральной гемодинамики проводилось трехкратное раздувание манжеты для измерения неинвазивного АД (аппарат Рива-Роччи) до 200 мм рт. ст. на правом предплечье в течение пяти минут с последующей пятиминутной реперфузией. В контрольной группе на правое предплечье накла-

дывалась та же манжета для измерения давления, но не раздувалась. На этапах операционного и послеоперационного периодов оценивались параметры гемодинамики (СИ, индекс общего периферического сосудистого сопротивления, ударный индекс, давление заклинивания в легочной артерии, центральное венозное давление, частота сердечных сокращений) и маркеры повреждения миокарда (тропонин I и МВ-фракция креатинфосфокиназы). Как оказалось, у пациентов с использованием протокола ДИП отмечались более устойчивые показатели центральной гемодинамики. Кроме того, уровень тропонина I после операции имел тенденцию к более низким значениям по сравнению с контрольной группой.

Не меньший интерес для нас представляло изучение влияния ДИП на головной мозг у пациентов, оперированных в условиях ИК. Достоверных различий в динамике маркеров повреждения головного мозга (нейронспецифическая энлаза, белок S-100) нами выявлено не было. Кроме того, мы не обнаружили различий между группами в нейрокогнитивных функциях у оперированных больных. Очевидно, что малое количество наблюдений (40 пациентов) не позволило выявить достоверных различий между группами в клиническом течении послеоперационного периода.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту выполнения протокола ДИП у кардиохирургических больных, потенциал защитного действия метода в условиях выраженной хирургической агрессии достаточно велик. Требуется проведение дальнейших исследований с набором большого числа пациентов для получения отчетливых представлений о клинической эффективности этого метода защиты в кардиохирургии.

Ломиворотов Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией анестезиологии и реаниматологии отдела анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением анестезиологии и реанимации взрослых ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Караськов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, директор ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Постнов Вадим Георгиевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, главный невролог, руководитель группы нейрореаниматологии отдела анестезиологии и реаниматологии ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

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