

УДК 616.12-089.5-008-085

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Н.Ю. Мельников, В.В. Пичугин, Ю.Д. Бричкин, А.П. Медведев, В.А. Чигинев, С.А. Журко,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород

Мельников Николай Юрьевич – e-mail: nikmarkat@mail.ru

Авторами предложена технология тотальной миокардиальной протекции севофлураном (ТМПС) при операциях с искусственным кровообращением у пациентов, имеющих исходно низкие функциональные резервы миокарда. Данная методика включала технологию VIMA в сочетании с постоянной коронарной перфузией миокарда «севофлурансодержащим» перфузатом. Материал и методы. С июня 2011 года по май 2012 года было выполнено 30 операций пациентам из группы высокого риска с использованием данной технологии. Проведена сравнительная оценка пациентов 3 групп: у первой группы (30 пациентов) в качестве основного анестетика был использован севофлуран, для защиты миокарда – постоянной коронарной перфузией миокарда «севофлурансодержащим» перфузатом (технология ТМПС); у второй группы (12 больных) в качестве основного анестетика был использован пропофол, а в качестве метода защиты миокарда – фармакохолодовая кардиоплегия Консолом; у третьей группы (11 пациентов) в качестве основного анестетика был использован севофлуран, в качестве основного метода защиты миокарда – кристаллоидная кардиоплегия Консолом. Результаты. При проведении клинического анализа течения восстановительного и постперфузионного периодов было отмечено преобладание числа случаев самостоятельного восстановления сердечной деятельности, а также снижение потребности и дозировок катехоламинов в конце оперативного вмешательства у пациентов исследуемой группы, что косвенно свидетельствует о лучшей сохранности миокарда у данных больных. При исследовании сократительной функции миокарда в постперфузионном периоде были отмечены достоверно более высокие показатели ударного индекса, ускорения и пиковой скорости кровотока на фоне более низкого общего периферического сопротивления у пациентов группы, где использована технология ТМПС. При исследовании активности ферментов АЛАТ и АСАТ выявили их повышение на 1-е сутки после операции, с дальнейшим снижением уровня на 2-е сутки, причем у пациентов 1-й группы был отмечен как достоверно более низкий рост послеоперационной активности данных ферментов, так и их более быстрая нормализация после операции. Изменения активности маркера повреждения миокарда – изофермента МВ КФК – характеризовались, во-первых, значительно более низким его выбросом в кровь непосредственно после операции и, во-вторых, более быстрой его нормализацией (через 24 ч после операции) у пациентов исследуемой группы. 12 из 30 пациентов (40,0%) первой группы (технология ТМПС) были подвергнуты ранней активизации и экстубированы в условиях операционной в среднем через $47,0 \pm 10,4$ мин. Заключение. Технология тотальной миокардиальной протекции севофлураном способствует благоприятному типу восстановления сердечной деятельности после ишемии, обеспечивает высокие показатели сократительной функции миокарда в постперфузионном периоде, обеспечивает меньший выброс маркера повреждения миокарда – МВ КФК в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: севофлуран, постоянная коронарная перфузия, бьющееся сердце, защита миокарда.

The authors suggest the technology of total myocardial protection with sevoflurane (TMPS) in case of operations with artificial circulation of patients with initially low functional reserves of myocardium. This method included the technology VIMA in combination with permanent coronary perfusion of myocardium with «sevoflurane-containing» perfusate. Materials and methods. Since 2011, June till 2012, May there were performed 30 operations for patients of high risk group with the use of the given technology. There was carried out the comparative assessment of patients of 3 groups: the first group (30 patients) had sevoflurane as the main anesthetic, permanent coronary perfusion of myocardium with «sevoflurane-containing» perfusate (technology TMPS) was used for protection of myocardium; the second group (12 patients) had propofol as the main anesthetic, and as the method for myocardial protection there was used pharmacohypothermal cardioplegia Konsolom; the third group (11 patients) had sevoflurane as the main anesthetic, and as the method for myocardial protection there was used crystalloid cardioplegia Konsolom. Results. The clinical analysis of the course of restorative and postperfusion period showed the prevalence of number of cases of independent restoration of cardiac activity, and also the decrease of the requirement and dosage of catecholamines at the end of operative intervention of patients of the examined group, which by implication proves better myocardial protection of these patients. The examination of contractive function of myocardium in postperfusion period showed much higher pointers of impact index, acceleration and peak rate of bloodflow against background of lower general peripheral resistance of patients of the group with the use of technology TMPS. The examination of the activity of enzymes ALAT and ASAT showed their increase in the first day after operation with the further decrease of the level in the 2nd day, moreover the patients of the 1st group had a lower growth of postoperative activity of these enzymes and their faster normalization after operation. The changes of the activity of the marker of myocardial injury – isoenzyme MB-CPK, were characterized, firstly, by its much lower release into blood just after an operation and, secondly, by its faster normalization (after 24 hours after operation) with the patients of the examined group. 12 out of 30 patients (40%) of the first group (TMPS technology) underwent early activation and were extubated in operation room after $47,0 \pm 10,4$ minutes. Conclusion. The technology of total myocardial protection with sevoflurane leads to a favorable type of restoration of cardiac activity after ischemia, gives high indices of contractive function of myocardium in postperfusion period, provides with lower release of the marker of myocardial injury – MB-CPK in postoperative period.

Key words: sevoflurane, permanent coronary perfusion, beating heart, protection of myocardium.

Защитный эффект севофлурана на миокард проявляется в феноменах фармакологического пре- и посткондиционирования, протективного воздействия во время ишемии, клинически наиболее выраженного при постоянной подаче севофлурана – во время индукции, поддержания анестезии до ИК, подаче анестетика в оксигенатор (анестезия во время ИК) и для анестезии в постперфузионном периоде. Исследования, проведенные группой исследователей под руководством проф. De Hert (2002; 2003; 2004; 2006) [1–5], убедительно показали, что кардиопротекторный эффект препарата прямо зависит от метода его применения. Наиболее выраженный эффект был отмечен при анестезии севофлураном до, во время и после искусственного кровообращения. Появилось даже специальное название данной методики – VIMA (Volatile Induction Maintenance Anesthesia). Однако, с момента пережатия аорты и прекращения коронарного кровотока постоянная доставка севофлурана в миокард прекращается, что, безусловно, не может не сказаться на качестве миокардиальной протекции. В связи с чем рядом авторов (Nader N.D. et al., 2004; Nader N.D. et al., 2006) [6, 7] предлагались различные пути доставки севофлурана в миокард во время кардиоплегической остановки сердца, в частности, путем обработки севофлураном (2об%) кристаллоидных кардиоплегических растворов. Однако, в настоящее время не доказана растворимость анестетика в кардиоплегических растворах, а также эффективность его действия в условиях гипотермии (температура вводимого раствора около 40°C), что ставит под сомнение оказываемый им защитный эффект.

В связи с вышеизложенным, нами была предложена технология тотальной миокардиальной протекции севофлураном (ТМПС) у пациентов, имеющих исходно низкие функциональные резервы миокарда и низкую дооперационную фракцию выброса. Данная методика включала технологию VIMA в сочетании с постоянной коронарной перфузией миокарда «севофлурансодержащим» перфузатом.

Материалы и методы

Все участники исследования предоставили информированное согласие, а само исследование было одобрено этическим комитетом учреждения. Технология тотальной миокардиальной протекции севофлураном (ТМПС) была впервые применена в июне 2011 года у пациентки 52 лет с недостаточностью митрального клапана и вазоспастической стенокардией (Х-стенокардия). С июня 2011 года по май 2012 года было выполнено 30 операций пациентам из группы высокого риска с использованием данной технологии. Для объективизации полученных данных в настоящее исследование были включены две группы сравнения пациентов, оперированных в то же время.

Все больные были разделены на 3 группы: у первой группы (30 пациентов) в качестве основного анестетика был использован севофлуран, для защиты миокарда – постоянная коронарная перфузия миокарда «севофлурансодержащим» перфузатом (технология ТМПС); у второй группы (12 больных) в качестве основного анестетика был использован пропофол, а в качестве метода защиты миокарда – фармакохолодовая кардиоплегия Консолом; у третьей группы (11 пациентов) в качестве основного анестетика был использован севофлуран, в качестве основного метода

защиты миокарда – кристаллоидная кардиоплегия Консолом. Основные показатели исходного состояния больных всех трех групп представлены в таблице 1. Как следует из представленных данных, имелись достоверные различия пациентов 1-й группы по дооперационной фракции выброса левого желудочка, что отражает более тяжелый контингент пациентов, вошедший в состав исследуемых групп.

Характер выполненных оперативных вмешательств у больных четырех групп представлен в таблице 2. Как следует из представленных данных, одноклапанные коррекции и маммарно-аортокоронарное шунтирование были выполнены у 20 (66,7%) больных 1-й группы; у 7 (58,3%) пациентов 2-й группы; у 7 (63,6%) больных 3-й группы. Многоклапанные коррекции и сочетанные операции были выполнены у 10 (33,3%) больных 1-й группы; у 5 (41,7%) пациентов 2-й группы; у 4 (36,4%) больных 3-й группы.

Основные показатели операционного периода у больных представлены в таблице 3. Как следует из представленных данных, пациенты 1-й группы имели достоверно более продолжительное время искусственного кровообращения и пережатия аорты по сравнению с больными 2-й и 3-й групп, что отражает более технически сложные и продолжительные реконструктивные операции, выполненные у данной группы пациентов.

Таким образом, проведенный анализ выявил более низкую исходную фракцию выброса левого желудочка, а также технически более сложные операции, требующие более длительного времени искусственного кровообращения и пережатия аорты у 1-й группы больных.

Интра- и послеоперационные методы исследования включали: клинические критерии (характер восстановления сердечной деятельности, частоту нарушений ритма в восстановительном периоде, применение и дозировку катехоламинов), функциональные критерии (показатели центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда на этапах операции), биохимические критерии (активность МВ КФК, а также АсАТ и АлАТ на этапах послеоперационного периода).

Мониторинг (интра- и послеоперационный) проводился мониторами Infinity Delta (Draeger, Германия), включал полный набор критических параметров – ЭКГ по 3 электродам и полную аритмию-регистрацию 3 отведений ЭКГ; анализ ST сегмента; неинвазивное и инвазивное артериальное и центральное венозное давление; центральную и периферическую температуру; пульсоксиметрию.

Функциональная оценка сократительной функции миокарда осуществлялась с помощью монитора неинвазивной диагностики центральной гемодинамики в реальном времени «HEMOSONIC 100» (ARROW, США). Принцип действия основан на одновременном, независимом ультразвуковом измерении площади сечения аорты и скорости кровотока, что возможно благодаря наличию двух ультразвуковых датчиков, расположенных на трансэзофагальном зонде, вводимом пациенту через нос или через рот. Частота ультразвукового датчика – 10 МГц, датчика Доплера – 5 МГц. Каждый датчик представляет собой одновременно излучатель и приемник. Диаметр аорты измеряется в режиме М-Эхо, в это время доплеровский датчик измеряет скорость кровотока в аорте. Глубина

введения зонда в среднем составляет 35 см от резцов, может быть определена индивидуально измерением расстояния от III межреберья парастернально, что соответствует уровню грудных позвонков Th5–Th6. Топографически аорта и пищевод в этом месте располагаются параллельно друг другу на протяжении примерно 5 см. Монитор измеряет среднюю скорость кровотока в аорте и рассчитывает сердечный индекс, ударный индекс, пиковую скорость кровотока и общее периферическое сосудистое сопротивление. Постановка транспищеводного датчика проводилась в операционной после индукции в анестезию, показатели (сердечный индекс, ударный индекс, ускорение кровотока в аорте, пиковая скорость кровотока, общее периферическое сосудистое сопротивление) фиксировались на следующих этапах: в начале операции (1-й этап), после стернотомии и разведения грудины (2-й этап), перед началом ИК (3-й этап), после завершения ИК (4-й этап) и в конце операции (5-й этап).

Биохимическое исследование заключалось в определении газов крови, электролитов, гемоглобина и сатурации кислорода, кислотно-щелочного состояния крови; все исследования выполнялись на модульном анализаторе «COBAS B121» (Roche, Швейцария). Метод измерения состоит в измерении электрического потенциала ион-селективным электродом в цельной крови, сыворотке, плазме и диализных растворах.

Определение в сыворотке крови активности миокардиальной фракции креатинфосфокиназы осуществлялось на селективном дискретном биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400/400 PLUS» (Roche, Швейцария). Принцип теста заключается в иммуноингибировании антителами субъединицы CK-M. Выполнение метода определяется согласно рекомендациям Международной федерации клинической химии (IFCC), комитета по ферментам скандинавского общества по клинической химии и клинической физиологии (SCE) и Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC).

Проводилось количественное определение активности аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT) с помощью тестов *in vitro*, стандартизированных в соответствии с рекомендациями IFCC, на селективном дискретном биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400/400 PLUS».

Для определения уровня креатинкиназы (МВ-фракции) забор крови проводился через 3, 8, 24, 48 часов после операции. Для определения биохимических показателей (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) забор крови проводился на 1-, 2-, 3-и сутки после операции. Для диагностики использовалась сыворотка крови. Результаты оценивались в течение 30 мин. после взятия анализа. Определяли абсолютное значение биохимических показателей.

Статистическую обработку производили с использованием программ Microsoft Excel 2003, Biostatistica (Vers. 4.03) и Statistica-6. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики [8]. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое ($\bar{M}$) и ошибку

средней арифметической (m). Для непараметрических данных вычисляли медиану. Анализ дискретных данных выполняли путем оценки критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Сравнения количественных данных между двумя подгруппами проводили с помощью критерия Стьюдента или U-теста Манна-Уитни. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовали тест Вилкоксона. Результаты всех тестов считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У 12 (40,0%) пациентов проводили ретроградную (через коронарный синус) и у 18 (60,0%) больных – антеградную (через устья коронарных артерий) коронарную перфузию. Во время проведения постоянной коронарной перфузии миокарда «севорансодержащим» перфузатом не было отмечено ишемических изменений по ЭКГ ни у одного больного. Характер течения восстановительного и постперфузионного периода у больных 3 групп представлен в таблице 4. При проведении постоянной коронарной перфузии миокарда, как правило, сохраняются собственные сердечные сокращения, в одном случае было отмечено возникновение фибрилляции желудочков после открытия аорты, что мы связали с техническими хирургическими погрешностями. При сравнительном анализе в 1-й группе было отмечено самостоятельное восстановление у 96,7% больных (у 58,3% больных – во второй и у 81,8% пациентов – в третьей группе соответственно). Применение электрокардиостимуляции у 2 (6,7%) пациентов 1-й группы было связано с проведением радиочастотной абляции с целью восстановления синусового ритма у больных с исходной мерцательной аритмией. После проведения процедуры во всех случаях развился узловой ритм с частотой сокращения желудочков менее 50 в минуту, что потребовало навязывания частоты ЭКС. По окончании ИК катехоламины применялись у подавляющего (100,0% – 1-я группа; 91,7% – 2-я группа; 90,9% – 3-я группа) большинства пациентов, их доза составляла от $0,048 \pm 0,007$ (1-я группа) до $0,057 \pm 0,003$ мкг/кг/мин. (2-я группа). В конце операции в постоянной инфузии катехоламинов не было необходимости у 36,7% пациентов 1-й группы, 16,7% больных 2-й группы и 27,3% пациентов 3-й группы. Средняя доза катехоламинов в конце операции у пациентов 1-й группы была в 2 раза ниже, чем у пациентов 3-й, и в 2,6 раза ниже, чем у пациентов 2-й группы.

Таким образом, при проведении клинического анализа течения восстановительного и постперфузионного периодов было отмечено преобладание числа случаев самостоятельного восстановления сердечной деятельности, а также снижение потребности и дозировок катехоламинов в конце оперативного вмешательства у пациентов исследуемой группы, что косвенно свидетельствует о лучшей сохранности миокарда у данных больных.

Изменения показателей центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда на следующих этапах: в начале операции (исходный), после стернотомии и разведения грудины, перед началом ИК, после завершения ИК и в конце операции, – представлены в таблице 5.

Исходные показатели сердечного индекса (первая группа – $2,33 \pm 0,41$; вторая группа – $2,51 \pm 0,18$; третья группа – $2,26 \pm 0,55$) были ниже нормальных значений (на 22,3%,

ТАБЛИЦА 1.

Общая характеристика больных

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Пол:			
Мужчины	20 (66,7%)	7 (58,3%)	7 (63,6%)
Женщины	10 (33,3%)	5 (41,7%)	4 (36,4%)
Возраст (лет)	54,7±5,1	52,2±6,9	51,4±7,3
Класс NYHA:			
III	18 (60,0%)	7 (58,3%)	7 (63,6%)
IV	12 (40,0%)	5 (41,7%)	4 (36,4%)
Стадия НК:			
II А	16 (53,3%)	8 (66,7%)	9 (81,8%)
II Б	14 (46,7%)	4 (33,3%)	2 (18,2%)
ФВ ЛЖ (%)	41,2±3,1*	53,5±1,8	54,3±1,3
Число больных с ФВ ≤40%	12 (40,0%)	-	-
Средняя ФВ	31,4±1,2*	53,5±1,8	54,3±1,3
ВСЕГО	30 (100%)	12 (100%)	11 (100%)

Примечание: * - достоверное отличие ($p \leq 0,05$) по сравнению со 2-й и 3-й группами.

ТАБЛИЦА 2.

Характер выполненных операций

Характер операции	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.
Протезирование МК	9	3	2
Протезирование АК	7	2	2
Протезирование ТК	1	-	-
Протезирование МК и пластика ТК	-	3	3
Протезирование АК и пластика МК	1	-	-
Протезирование МК и АК	2	2	1
Протезирование МК и АК с пластикой ТК	1	-	-
Пластика МК и ТК	4	-	-
Удаление рабдомиомы ЛП+МАКШ	1	-	-
Протезирование АК и пластика ТК + МАКШ	1	-	-
МАКШ	3	2	3
ВСЕГО БОЛЬНЫХ	30	12	11

ТАБЛИЦА 3.

Основные показатели операционного периода

Характер операции	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Среднее время ИК (мин.)	99,6±5,7*	78,3±5,2	76,1±5,7
Среднее время пережатия аорты (мин.)	69,0±4,8*	52,5±4,2	51,1±4,1

Примечание: * - достоверное отличие ($p \leq 0,05$) по сравнению со 2-й и 3-й группами.

ТАБЛИЦА 4.

Характер течения восстановительного и постперфузионного периода

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Характер восстановления			
Самостоятельное	29 (96,7%)*	7 (58,3%)	9 (81,8%)
Через фибрилляцию	1 (3,3%)*	5 (41,7%)	2 (18,2%)
Применение электрокардиостимуляции	2 (6,7%)*	2 (16,7%)	1 (9,1%)
Применение катехоламинов после ИК			
Не применялись	-	1 (8,3%)	1 (9,1%)
Применялись	30 (100%)	11 (91,7%)	10 (90,9%)
Средняя доза катехоламинов после ИК (мкг/кг/мин.)	0,048±0,007	0,057±0,003	0,051±0,007
Применение катехоламинов в конце операции			
Не применялись	11 (36,7%)*	2 (16,7%)	3 (27,3%)
Применялись	19 (63,3%)*	10 (83,3%)	8 (72,7%)
Средняя доза катехоламинов в конце операции (мкг/кг/мин.)	0,017±0,003*	0,044±0,003	0,034±0,003

Примечание: * - достоверное отличие ($p \leq 0,05$) по сравнению со 2-й группой.

16,3% и 24,7% соответственно), но не имели достоверных отличий между собой. После выполнения стернотомии не было отмечено изменений данного параметра как по сравнению с исходным этапом, так и на данном этапе между группами. К моменту начала искусственного кровообращения сердечный индекс в первой группе не изменялся, во второй группе снижался на 13,5% от исходного и был ниже аналогичного показателя в третьей группе (на 6,9%); в 1-й и 3-й группах не отмечено существенных изменений СИ по сравнению с предыдущим этапом. После восстановления сердечной деятельности и окончания ИК в первой группе больных сердечный индекс был выше исходного (на 51,1%), а также выше аналогичного показателя во 2-й (на 26,2%) и 3-й (на 2,0%) группах. Во 2-й группе больных сердечный индекс был выше исходного (на 11,2%), однако ниже, чем в у пациентов 1-й и 3-й групп; в 3-й группе происходила нормализация СИ и он был выше исходного на 52,7%. К концу операции продолжался рост данного показателя во всех трех группах пациентов: так, в группе ТМПС он возрос на 57,9% от исходного и на 4,5% по сравнению с предыдущим этапом; во второй группе он возрос на 16,7% от исходного, но был ниже, чем у пациентов 1-й и 3-й групп (на 20,4% и 18,8% соответственно); в 3-й группе СИ вырос на 59,7% от исходного и на 4,6% по сравнению с предыдущим этапом.

Исходные показатели ударного индекса (1-я группа – 36,22±2,53; 2-я группа – 38,00±2,85; 3-я группа – 36,41±2,48) были ниже нормальных значений, но не имели достоверных отличий между собой. После выполнения стернотомии не было отмечено изменений данного параметра как по сравнению с исходным этапом, так и на данном этапе между группами. К моменту начала искусственного кровообращения ударный индекс в группе ТМПС снижался на 2,5% от исходного, но был выше аналогичного показателя во 2-й группе (на 10,0%) и не отличался от УИ пациентов 3-й группы. Во 2-й группе УИ снижался на 15,5% от исходного и был ниже аналогичного показателя как в 1-й, так и в 3-й группах (на 9,1% и 8,3% соответственно); в 3-й группе не отмечено существенных изменений УИ по сравнению с предыдущим этапом. После восстановления сердечной деятельности и окончания ИК в 1-й группе пациентов происходила нормализация данного показателя и он возрастал на 30,1% от исходного и на 34,0% по сравнению с предыдущим этапом. Во 2-й группе больных ударный индекс не отличался от исходного и был ниже, чем у пациентов 1-й (на 20,7%) и 3-й групп (на 17,7%); в 3-й группе происходила нормализация УИ и он был выше исходного на 25,2%. К концу операции продолжался рост данного показателя во всех группах пациентов: так, в группе ТМПС он возрос на 44,5% от исходного и на 10,7% по сравнению с предыдущим этапом; во второй группе он не отличался от исходного и возрос на 4,8% по сравнению с предыдущим этапом; в третьей группе УИ вырос на 23,1% от исходного и не изменился по сравнению с предыдущим этапом.

Исходные показатели ускорения кровотока в аорте не имели достоверных отличий между группами (в 1-й группе – 11,02±1,34; во 2-й группе – 11,58±1,57; в 3-й группе – 11,03±1,83). После выполнения стернотомии АСС снижалось во всех группах на 5,5%; 8,5% и 6,1% соответственно.

Перед началом искусственного кровообращения отмечался рост данного показателя также во всех трех группах пациентов (на 47,2%; 22,7% и 47,6% соответственно), однако в 1-й и 3-й группах показатель ускорения был выше аналогичного во 2-й группе. После окончания искусственного кровообращения АСС во 2-й группе не отличалось от доперфузионного уровня; в первой группе ускорение возрастало на 47,5%, в третьей группе АСС возрастало на 29,1% по сравнению с периодом перед ИК и было достоверно выше аналогичного показателя во второй группе. В конце операции продолжался рост ускорения в группе ТМПС (на 17,6% по сравнению с предыдущим этапом). На этом этапе АСС было достоверно выше у пациентов 1-й группы по сравнению как со 2-й, так и с 3-й группой. Во 2-й и 3-й группах больных ускорение не отличалось от предыдущего этапа, а в 3-й группе этот показатель также был достоверно более высоким (на 47,4%), чем во 2-й.

Исходные показатели пиковой скорости кровотока не имели достоверных различий между группами и составляли в первой группе $54,60 \pm 6,04$, во второй группе – $57,80 \pm 9,41$, в третьей группе – $54,41 \pm 6,31$. После стернотомии не происходило значимых изменений данного показателя во всех группах пациентов. Перед началом ИК во 2-й группе отмечено снижение PV на 6,7% от исходного, тогда как у пациентов 1-й и 3-й групп отмечен рост на 17,3% и 16,1% от исходного, и данный показатель был выше аналогичного во 2-й группе. После искусственного кровообращения отмечен рост PV во всех группах больных (на 28,9% – у пациентов 1-й группы; на 13,2% – во 2-й группе и на 21,7% – в 3-й группе), причем в 1-й и 3-й группах данный показатель достоверно выше, чем во второй (на 35,2% и 26,0% соответственно). К концу операции сохранилась динамика роста PV во всех группах пациентов, однако, пиковая скорость кровотока в первой группе была достоверно выше, чем во второй и третьей группах (на 29,0% и 11,6% соответственно).

Исходные показатели общего периферического сосудистого сопротивления не имели достоверных отличий у больных трех групп. После стернотомии отмечено незначительное (на 10,2% от исходного) снижение данного показателя у больных 2-й группы, у пациентов первой и третьей групп TSVR не изменилось. Перед началом ИК во второй группе отмечено возрастание общего периферического сопротивления (на 17,2%), у пациентов первой и третьей групп – снижение (на 8,7% и 2,0% соответственно), причем данный показатель был ниже, чем у пациентов второй группы. После ИК общее периферическое сосудистое сопротивление снижалось во всех группах (на 30,1% в первой группе, на 36,6% во второй группе и на 33,4% в третьей группе). В конце операции данный показатель был сниженным во всех группах больных (на 42,6% от исходного в 1-й группе, на 24,2% от исходного во 2-й группе и на 37,1% от исходного в 3-й группе) и не имел достоверных различий между группами.

Приведенные данные демонстрируют отсутствие достоверных изменений исследуемых показателей на этапах доперфузионного периода во всех группах пациентов, хотя общая тенденция изменения показателей сократительной функции миокарда во второй группе (анестезия пропофолом) отражает определенную депрессию кардио-

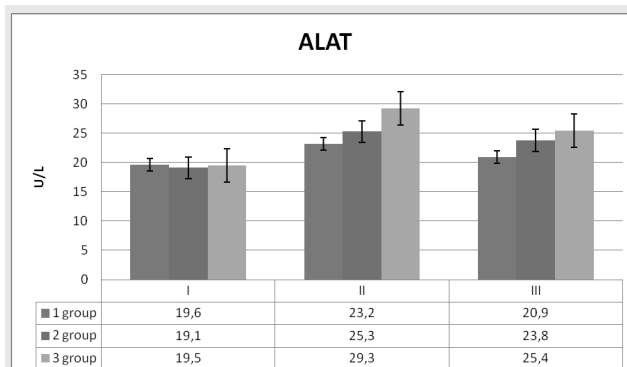


РИС. 1.

Изменения АлАТ (U/L) у больных трёх групп в послеоперационном периоде.

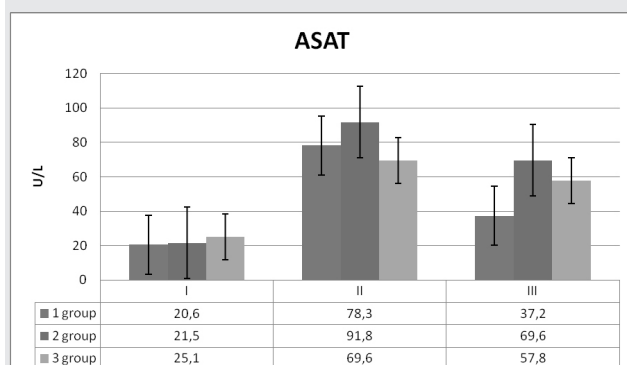


РИС. 2.

Изменения активности АсАТ (U/L) у больных трёх групп в послеоперационном периоде.

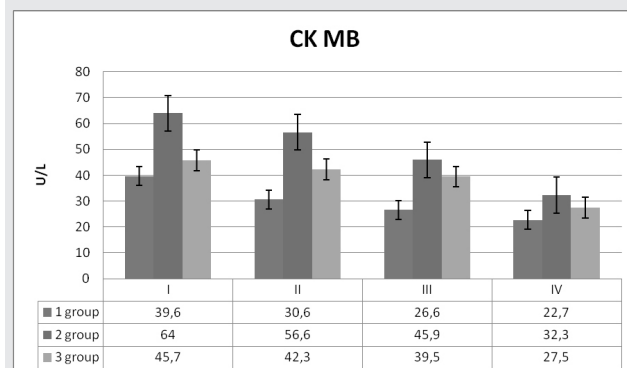


РИС. 3.

Изменения активности изофермента МВ КФК (U/L) на этапах послеоперационного периода у пациентов трёх групп.

гемодинамики. Так, было отмечено снижение сердечного индекса на 13,5% от исходных значений (с $2,51 \pm 0,18$ до $2,17 \pm 0,18$ л/мин./м²), ударного индекса – на 15,5% (с $38,00 \pm 2,85$ до $32,10 \pm 2,84$), с возрастанием общего периферического сопротивления на 5,3% (с $1953,40 \pm 271,51$ до $2055,60 \pm 228,04$). Напротив, у пациентов первой и третьей групп (анестезия севофлураном) изменения показателей сократительной функции миокарда демонстрировали стабильность в доперфузионном периоде. Так, сердечный индекс, ударный индекс и общее периферическое сопротивление значимо не отличались от исходных параметров. Течение восстановительного и постперфузионного периодов отличалось достоверно более высокими показателями ударного индекса, ускорения и пиковой скорости

кровотока на фоне более низкого общего периферического сопротивления у пациентов группы, где использована технология ТМПС. К концу операции в данной группе больных были отмечены достоверно более высокие показатели ускорения и пиковой скорости кровотока по сравнению с пациентами как второй, так и третьей группы.

Таким образом, при исследовании сократительной функции миокарда было выявлено отсутствие достоверных ее изменений в доперфузионном периоде во всех группах больных, что отражает отсутствие серьезного кардиодепрессивного эффекта как у пропофола, так и у севофлурана. В то же время, достоверно более высокие показатели сократительной функции миокарда на этапах постперфузионного периода в группе больных с технологией ТМПС, несомненно, отражают лучшую сохранность кардиомиоцитов, что косвенно свидетельствует об улучшенной кардиопротекции.

Результаты исследования активности ферментов АсАТ и АлАТ представлены на рис. 1 и 2. Исходные показатели АлАТ и АсАТ на исходном (дооперационном) этапе не имели достоверных различий между группами и были в пределах нормы. На 2-ом этапе (через 18 ч) происходило возрастание АлАТ на 32,3% во 2-й группе, на 52,6% – в 3-й группе и на 18,4% – в 1-й группе. Изменения АсАТ характеризовались также подъемом активности фермента на 2-ом этапе исследования, причем, если во 2-й группе возрастание составило 437% от исходного уровня, то в 3-й группе – на 312%, а в 1-й группе – на 372%. На 3-ем этапе (через 42 ч) происходило снижение активности ферментов, так, АлАТ снижалась на 6,0% по сравнению с предыдущим этапом у больных 2-й группы, на 14,0% – у больных 3-й группы и на 10,0% – у больных 1-й группы. Причем на данном этапе уровень активности АлАТ у больных исследуемой группы был достоверно ниже аналогичного показателя у пациентов как 2-й, так и 3-й группы. Изменения АсАТ на 3-ем этапе также характеризовались снижением ее активности во всех группах пациентов, так, во 2-й группе снижение составило 24,2% от предыдущего этапа, в 3-й группе – 16,0%, а в первой группе – 52,5%, причем активность АсАТ у пациентов 1-й группы была достоверно ниже, чем у

пациентов 2-й и 3-й групп (на 46,6% и на 35,6% соответственно).

Результаты исследования активности изофермента МВ КФК в послеоперационном периоде представлены на рис. 3. На 1-ом этапе (3 ч после операции) отмечен рост активности МВ КФК во всех группах пациентов, причем во 2-й группе его рост составил 156% от нормальных значений, в 3-й группе – 83%, в первой группе – 58%, причем в 1-й группе активность МВ КФК была достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах пациентов. На 2-ом этапе (8 ч после операции) происходило снижение активности изофермента во всех группах больных, причем во 2-й группе его снижение составило 11,6% от предыдущего этапа, в 3-й группе – 7,4%, в 1-й группе – 22,7%. Данный показатель в 1-й группе больных достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах пациентов. На 3-ем этапе (24 ч после операции) происходила нормализация активности МВ КФК у пациентов 1-й группы (его снижение от предыдущего этапа составляло 13,1%), в то время, как во 2-й группе данный показатель был выше, чем в 1-й группе, на 72,5%, в третьей группе – на 48,5% (изменения статистически достоверны). На 4 этапе (через 48 ч после операции) активность МВ КФК была в пределах нормы у больных исследуемой группы, возвращалась к норме у пациентов 3-й группы и оставалась выше нормы (на 29,2%) во 2-й группе пациентов.

Таким образом, исследование активности ферментов АлАТ и АсАТ выявило их повышение в 1-е сутки после операции, с дальнейшим снижением уровня на 2-е сутки, причем у пациентов 1-й группы был отмечен как достоверно более низкий рост послеоперационной активности данных ферментов, так и их более быстрая нормализация после операции. Изменения активности маркера повреждения миокарда – изофермента МВ КФК – характеризовались, во-первых, значительно более низким его выбросом в кровь непосредственно после операции и, во-вторых, более быстрой его нормализацией (через 24 ч после операции) у пациентов исследуемой группы.

Необходимо отметить, что 12 из 30 пациентов (40,0%) первой группы (технология ТМПС) были подвергнуты ранней активизации и экстубированы в условиях операционной

ТАБЛИЦА 5.

Изменения показателей сократительной функции миокарда на этапах анестезии у больных 2-х групп

Этап	Группа	CI	SI	ACC	PV	TSVR
1	1-я группа	2.33±0.41	36.22±2.53	11.02±1.34	54.60±6.04	1661.29±201.32
	2-я группа	2.51±0.18	38.00±2.85	11.58±1.57	57.80±9.41	1953.40±271.51
	3-я группа	2.26±0.55	36.41±2.48	11.03±1.83	54.41±6.31	1578.16±174.60
2	1-я группа	2.35±0.22	37.80±1.52	10.41±1.22	57.02±6.19	1653.30±173.74
	2-я группа	2.48±0.14	36.30±2.68	10.60±1.34	52.50±6.29	1753.30±153.62
	3-я группа	2.28±0.43	37.66±1.75	10.36±1.27	56.91±6.70	1616.50±156.10
3	1-я группа	2.30±0.28	35.31±2.19	15.32±2.14	64.02±7.17	1508.38±253.12
	2-я группа	2.17±0.18	32.10±2.84	13.01±1.89	53.90±6.62	2055.60±228.04
	3-я группа	2.33±0.58	35.00±2.50	15.29±3.17	63.16±7.35	1583.51±222.14
4	1-я группа	3.52±0.73	47.30±1.68*	22.60±1.12*	82.50±3.11*	1053.60±73.70
	2-я группа	2.79±0.22	37.50±2.98	13.40±1.63	61.00±3.49	1303.57±161.41
	3-я группа	3.45±0.96	45.58±2.42*	19.74±1.78*	76.83±3.61*	1054.83±81.02
5	1-я группа	3.68±0.55	52.34±1.90*	26.57±1.49*/**	89.50±2.24*/**	953.42±113.92
	2-я группа	2.93±0.20	39.30±3.42	13.47±2.11	69.40±3.57	1480.50±176.50
	3-я группа	3.61±0.93	44.83±3.26	19.85±2.39*	80.16±3.62*	993.91±116.80

Примечания: * - достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем на данном этапе со 2-й группой;

** - достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с 3-й группой.

в среднем через $47,0 \pm 10,4$ мин. Послеоперационных осложнений не было отмечено как у пациентов исследуемой, так и контрольных (1-я и 2-я) групп.

Обсуждение

Проведенные ранее исследования эффективности применения для защиты миокарда постоянной ретроградной коронарной перфузии [9] также подтвердили высокую частоту случаев самостоятельного восстановления сердца (94,1%), однако частота развития фибрилляции желудочков составляла 5,9%, тогда как в нашем исследовании она составила 3,3%. Необходимо отметить, что если в работе М.В. Бодашкова (2007) [9] во всех случаях была применена ретроградная коронарная перфузия, в нашем исследовании ретроградная перфузия использована лишь у 40% пациентов, мы отдавали предпочтение проведению антеградной коронарной перфузии, считая, что она обеспечивает лучший кислородный баланс миокарда. Кроме этого, считается, что роль ингаляционных анестетиков в генезе кардиопротекции заключается в отрицательном инотропном и отрицательном хронотропном эффектах, что способствует сохранению энергетических субстратов в миокарде и увеличению коллатерального кровотока в ишемизированных участках сердца [10]. В связи с этим мы отказались от применения лидокаина для стабилизации миокарда во время коронарной перфузии и использовали постоянную инфузию эсмола (бревиблока) в дозе от 20 до 200 мкг/кг/мин., снижая частоту сердечных сокращений до 30–40 в минуту. Необходимо отметить, что эффект лидокаина является трудно управляемым, тогда как применение короткодействующего селективного бета-блокатора позволяет быстро и эффективно управлять глубиной блока.

При сравнимых по продолжительности времени пережатия аорты и ИК (в исследовании М.В. Бодашкова, 2007) [9] среднее время пережатия аорты составило $68,5 \pm 14,2$ мин., среднее время продолжительности ИК – $91,5 \pm 15,4$ мин.; в нашем исследовании – $69,0 \pm 4,8$ мин. и $99,6 \pm 5,7$ мин. соответственно) в настоящем исследовании было отмечено снижение потребности и дозировок катехоламинов в конце оперативного вмешательства у пациентов группы ТМПС, не было пациентов с острой сердечной недостаточностью (8,8% в исследовании М.В. Бодашкова, 2007) и не было случаев госпитальной летальности (5,9% – в исследовании М.В. Бодашкова, 2007) [9].

I. Husedzinovic et al. (2007) [11] изучили влияние севофлурана на восстановление функции левого желудочка во время операции аорто-коронарного шунтирования без применения ИК. Данная операция является клинической моделью контролируемой кратковременной и полностью обратимой ишемии миокарда у людей. Известно, что ишемия и реперфузия приводят к повреждению капиллярной сети и нарушению сократительной функции миокарда. Сократимость миокарда обычно восстанавливается в течение 24–48 часов и не зависит от давления наполнения желудочков. В связи с этим наравне с обычными гемодинамическими параметрами авторами использован показатель ускорения кровотока в аорте, который хорошо коррелирует с сократимостью миокарда, но не зависит от давления наполнения. Необходимо отметить, что в нашей работе был также использован данный показатель.

Авторами была выявлена тенденция к возрастанию показателя ускорения кровотока в аорте на протяжении всего периода ишемии и на этапе через 15 минут после закрытия грудины. В этот период его максимальное значение составило $10,7$ м/сек². Во второй группе пациентов в условиях анестезии пропофолом показатель ускорения кровотока существенно снижался с $9,9$ м/сек² на исходном этапе до $7,3$ м/сек² в начале ишемии. В нашем исследовании была отмечена аналогичная тенденция. Перед началом ИК отмечался рост данного показателя в 1-й и 3-й группах (на 47,2% и 47,6%). После окончания искусственного кровообращения ускорение кровотока в аорте и пиковая скорость кровотока в группе ТМПС возрастали на 47,5% и 28,9% соответственно по сравнению с периодом перед ИК. В конце операции данные показатели достигали своего максимума и были достоверно выше аналогичных показателей в группах сравнения. Таким образом, наши данные выявили высокие скоростные характеристики процесса сокращения миокарда в группе ТМПС, что указывает на выраженный кардиопротективный эффект исследуемой технологии.

Исследование маркеров повреждения миокарда – тропонина Т, тропонина I, КФК, МВ КФК, миоглобина является обязательным при проведении работ по оценке кардиопротективного эффекта препарата. В нашей работе мы провели исследование активности изофермента МВ КФК в послеоперационном периоде (спустя 3, 8, 24, 48 часов). В работе М.В. Бодашкова (2007) проводили измерение уровня тропонина Т на 4 этапах: через 3, 8, 24 и 72 часа после основного этапа операции. Полученные автором результаты выявили повышение уровня маркера через 24 часа после операции, однако его пиковое значение было в среднем в 5 раз ниже, чем у больных, оперированных в условиях кардиоплегии. Нормализация его содержания наступала к 72 часам после окончания операции. Мы не можем сравнить наши данные с результатами данного исследования, поскольку мы исследовали уровень МВ КФК, однако необходимо отметить, что мы отметили более быструю нормализацию уровня маркера (через 24 часа после операции) у пациентов группы ТМПС.

Заключение

Технология тотальной миокардиальной протекции севофлураном способствует благоприятному типу восстановления сердечной деятельности после ишемии, обеспечивает высокие показатели сократительной функции миокарда в постперфузионном периоде, обеспечивает меньший выброс маркера повреждения миокарда (МВ КФК) в послеоперационном периоде.



ЛИТЕРАТУРА

1. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002. Vol. 97. P. 42–49.
2. De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003. Vol. 99. P. 314–323.
3. De Hert S.G. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Anesthesiology*. 2004. Vol. 17. № 1. P. 57–62.
4. De Hert S.G., Van der Linden P.J., Cromheecke S. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary

bypass are related to the modalities of its administration. *Anaesthesiology*. 2004. Vol. 101. № 2. P. 299-310.

5. De Hert S.G. Anesthetic preconditioning: How important is it in today's cardiac anesthesia. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006. V. 20. № 4. P. 473-476.

6. Nader N.D., Li C.M., Khadra W.Z., Reedy R., Panos A.L. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004. V. 18. P. 269-274.

7. Nader N.D., Karamanoukian H.L., Reedy R.L. Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006. V. 20. P. 57-62

8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. М.: Практика, 1998. 459 с.

9. Бодашков М.В. Постоянная ретроградная коронарная перфузия как метод защиты миокарда при операциях на работающем сердце: Автореф. канд... мед. наук. СПб., 2017. 24 с.

10. Julier K., Silva R., Garcia C. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: double-blinded, placebo-controlled, multicentre study. *Anesthesiology*. 2003. Vol. 98. № 6. P. 1315-1327.

11. Husedzinovic I., Barisin S., Milanovic R. Early cardioprotective effect of sevoflurane on left ventricular performance during coronary artery bypass grafting on beating heart: randomized controlled study. *Croat. Med. J.* 2007. V. 48. № 2. P. 407-414.