

Е.В. Шишневa, Ю.К. Подоксенов, Т.В. Емельянова, В.М. Шипулин, Е.В. Лебедева\*

# ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

НИИ кардиологии СО РАМН,  
634012, Томск,  
ул. Киевская, 111 А  
administration@cardio.tsu.ru  
\* НИИ психического здоровья  
СО РАМН, 634014, Томск,  
пос. Сосновый Бор,  
redo@mail.tomsknet.ru

УДК 616  
ВАК 14.01.20

© Е.В. Шишневa,  
Ю.К. Подоксенов,  
Т.В. Емельянова,  
В.М. Шипулин,  
Е.В. Лебедева, 2010

Одной из центральных проблем кардиохирургии остается защита головного мозга при операциях с искусственным кровообращением (ИК). На протяжении многих лет развивается понятие о нейропротекции в кардиохирургии. Изучаются и обсуждаются оптимальные температурные режимы ведения ИК, факторы, уменьшающие микроэмболизацию, нейропротекторные свойства анестетиков. Решение этой проблемы имеет важное значение, поскольку 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. Повреждающие факторы во время операций с ИК приводят к структурно-функциональным повреждениям нейронов чувствительных образований мозга и развитию патологий, в частности постгипоксических состояний и постстрессовых тревожно-депрессивных расстройств. Поэтому повышение устойчивости мозга к повреждающим факторам во время ИК является крайне актуальной задачей. В настоящее время существует два подхода к решению этой задачи: использование фармакологических средств и немедикаментозных способов, направленных на мобилизацию эндогенных эволюционно приобретенных генетически-детерминированных защитных механизмов. Обнаружение и расшифровка феномена ишемической/гипоксической толерантности мозга – повышения резистентности нейронов путем «тренировки» прекодиционирующими умерен-

ными гипоксическими/ишемическими воздействиями – явилось одним из важнейших достижений нейробиологии конца XX века. Наиболее распространенный и достаточно хорошо изученный вид прекодиционирования – гипоксическое/ишемическое, впервые использовано на сердце в 1986 г. Гипоксическое/ишемическое прекодиционирование активно применяется в кардиохирургии и кардиологии в качестве эффективного способа кардиопротекции.

Открытый в 1898 г. У. Рамзаем и М. Траверсом инертный газ ксенон нашел широкое применение в технике как наполнитель для ламп. Впервые обезболивающие свойства этого инертного газа были обнаружены в 1946 г. русским ученым Н. В. Лазаревым, а общая анестезия ксеноном при хирургическом вмешательстве была выполнена в 1951 г. В последнее время большое внимание уделяется токсическому влиянию общих анестетиков на ЦНС. К группам риска относятся дети до 3 лет с незавершенным синаптогенезом и пациенты старшего возраста. У детей общие анестетики индуцируют апоптоз в ЦНС, что приводит к задержке психомоторного развития. У пациентов старшего возраста запускаются нейродегенеративные процессы и снижаются когнитивные функции. Последние исследования показали, что ксенон не только лишен нейротоксичности, но и способен нивелировать нейротоксическое действие других анестетиков при совместном применении. При моделировании регионарной или тотальной церебральной ишемии были проде-

монстрированы снижение уровня маркеров нейронального повреждения, уменьшение размера очага инфаркта, положительное влияние ксенона на функциональный исход. Таким образом, логично предположить, что применение этих подходов может оптимизировать защиту головного мозга во время операций с ИК. Цель исследования – изучение адаптационных и нейропротективных эффектов, индуцируемых гипоксическим прекодиционированием и ксеноном (Xe) у пациентов, перенесших операции с ИК.

В исследование вошли 67 пациентов, которым была выполнена операция аортокоронарного шунтирования (АКШ). Группа сравнения (I) – 29 пациентов, которым применяли традиционное обеспечение операции. 30 пациентам (II группа) операция выполнялась по нашей методике низкопоточной непрерывной анестезии Xe (патент РФ № 2339409 на изобретение от 27 ноября 2008 г.). III группа – 18 пациентов, которым операция выполнялась с применением методики гипоксического прекодиционирования (ГП). 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. Группы были сопоставимы по длительности ИК, времени ишемии миокарда, количеству шунтируемых артерий. Для осуществления ИК использовали мембранные оксигенаторы (DIDECO, Италия) и роликовые насосы (STOCKERT, Германия). ИК проводили в режиме нормотермии. Среднее АД поддерживалось на уровне не ниже 50 мм рт. ст. Кардиоплегию осуществляли антеградным введением 1000 мл холодного (4 °С) р-ра кустодиола в корень аорты. Из исследования были исключены пациенты, получившие грубые неврологические осложнения.

На всех этапах ксеноновой анестезии режимы ИВЛ контролировали на основании газового состава крови пациента, а состав ксенон-кислородной смеси контролировали на основании показаний газового монитора ГКМ-03-ИНСОВТ. Для контроля выраженности гипнотического эффекта и глубины общей анестезии использовали мониторинг биспектрального индекса электроэнцефалограммы (БСИ) с помощью монитора «Infinity» фирмы «Dräger». С целью подтверждения безопасности применяемых технологий у пациентов проводили неинвазивный прямой непрерывный контроль церебральной оксигенации во время ИК с помощью церебрального оксиметра «Invos» 5100 фирмы «Somanetics».

Методика ГП 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 (положительный отзыв на заявку на патент «Способ защиты жизненно важных органов кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообраще-

ния»). На этапах исследования измерение концентрации белка S-100β проводилось диагностико-лабораторными тестами фирмы «Can-Ag-Diagnostics» S-100 (Швеция). Осуществляли подсчет лейкограммы в окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках крови; результаты лейкограммы (по данным лейкограммы – подсчитывали лимфо-сегментарный индекс (ЛСИ), определяли вид адаптационной реакции по Л.Х. Гаркави (табл. 1). Определяли уровень кортизола и инсулина в сыворотке крови радиоиммунным методом. Помимо общепринятых гематологических и биохимических методик, в нашей работе были использованы следующие методы исследования: определение насыщения гемоглобина венозной крови кислородом, концентрации в крови лактата с помощью анализатора газов крови и электролитов Stat Profile M (Nova Biomedical, USA).

Для измерения уровня когнитивных нарушений использовались мини-исследование когнитивного состояния (MMSE), проба на запоминание 10 слов. Изучались следующие параметры: ориентировка (место, время, личность), память (восприятие, краткосрочная, долговременная память на отдаленные, текущие события), язык/речь (плавность, эмоциональность, понимание, называние предметов, повторение, следование инструкциям, словарный запас; речь разговорная, спонтанная, письменная), праксис (конструктивный, идеаторный), критичность. Также была исследована субъективная оценка депрессии, тревоги и социального функционирования (шкалы самооценки депрессии Бека, тревоги Шихана и социального функционирования Шихана).

Статистическую обработку результатов выполняли с применением интегрированной системы статистического анализа и обработки результатов Statistica. Нормальность распределения оценивали с использованием Shapiro-WilkW-статистики. В качестве границы статистической значимости принимали значение  $p = 0,05$ . Оценку статистической достоверности проводили с помощью непараметрических критериев – t-test Wilcoxon, U-test Mann-Whitney.

Весь комплекс анестезиологической защиты должен быть адекватен выполняемому хирургическому вмешательству, т. е. быть достаточно физиологичным и не вызывать глубокой блокады физиологических реакций организма.

Антистрессорный эффект Xe и применяемой методики гипоксического прекодиционирования мы исследовали по динамике кортизолемии, инсулина и ЛСИ, отражающих функциональное состояние симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем на этапах операции (табл. 2). Концентрация кортизола в крови коррелирует со степенью хирургической травмы и является принятым маркером стресса. На фоне концентрации Xe: O<sub>2</sub> = 60:40 в предперфузионном периоде уровень кортизола не изменялся. Во время перфузии уровень этого гормона достоверно повышался, но оставался в гра-

**Таблица 1**

Показатели белой крови, характеризующие адаптационные реакции [по Л.Х. Гаркави]

Вид	Клетки белой крови						Лейкоциты, г/л
	Л, %	С, %	П, %	Э, %	М, %	Л/С, ЛСИ	
<b>Характер благоприятный</b>							
Тренировки (РТ)	1–27	55–65	до 5	3–4	6–8	0,3–0,5	4–6
Спокойной активации (РСА)	28–33	47–55	до 5	2–7	6–8	0,51–0,7	4–8
Повышенной активации (РПА)	34–42	<47	до 5	0,5–2	6–8	0,71–1,0	4–8
<b>Характер неблагоприятный</b>							
Переактивации (РП)	>43	<45	до 5	0,5–5	6–8	>1,0	4–8
Острый стресс (ОС)	<20	>65	≥N	0	6–8	<0,3	>8
Хронический стресс (ХС)	<20	>65	≥N	≥0 ≥N	≥N	<0,3	≥N ≤N

**Таблица 2**

Показатели адаптационной реакции у пациентов в исследуемых группах

$p < 0,05$  по сравнению с:  
\* исходными данными в аналогичной группе;  
<sup>Δ</sup> аналогичным этапом в группе сравнения; <sup>†</sup> этапом 1-е сутки после операции в аналогичной группе

Группы	Инсулин (мкЕД/мл)	Кортизол (нмоль/л)	Кортизол/инсулин	ЛСИ
<b>Исход</b>				
I Группа сравнения (n = 29)	12,60±2,78	389,3±36,72	27,51±4,82	0,49±0,09
II Группа анестезии ксеноном (n = 30)	14,41±3,69	373,6±52,34	25,39±4,45	0,53±0,09
III Группа с гипоксическим пре-кондиционированием (n = 18)	15,22±4,05	401,63±40,23	26,49±4,04	0,69±0,12
<b>30 мин ИК</b>				
I Группа сравнения (n = 29)	14,15±3,77	890,42±52,03	25,67±4,87	0,63±0,22
II Группа с анестезией ксеноном (n = 30)	15,32±1,53	896±53,2	28,85±4,71	0,52±0,12
III Группа с гипоксическим пре-кондиционированием (n = 18)	23,17±7,10*	812,23±66,17*	37,34±3,31*	0,18±0,03*
<b>1-е сутки после операции</b>				
I Группа сравнения (n = 29)	25,20±5,09*	765,91±79,39*	32,63±4,02	0,21±0,04*
II Группа анестезии ксеноном (n = 30)	21,16±4,28*	609±38,4*	39,46±3,26*	0,23±0,05*
III Группа с гипоксическим пре-кондиционированием (n = 18)	22,46±6,60*	600,15±45,24**	30,81±4,04 <sup>Δ</sup>	0,30±0,04**
<b>2-е сутки после операции</b>				
I Группа сравнения	22,36±4,32*	657,68±69,17	31,56±4,04	0,25±0,06
II Группа с анестезией ксеноном (n = 30)	20,23±5,34*	598,21±34,12	30,46±3,32	0,32±0,05
III Группа с гипоксическим пре-кондиционированием (n = 18)	20,46±4,29*	567,13±56,23	30,68±4,03	0,35±0,03

ницах значений, типичных для операций с ИК. Стабильный уровень инсулина на этапах анестезии Хе дополнительно подтверждает высокую эффективность антиноцицептивной защиты и отсутствие активации симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем.

В группе с ГП уровень инсулина достоверно повышался по сравнению с исходными данными на этапе перфузии. Лимфосегментарный индекс, также характеризующий адаптационные реакции организма, в первые сутки после операции в группах предполагается снижался. На вторые сутки наблюдалось повышение ЛСИ в группе с

использованием ГП и Хе по сравнению с предыдущим этапом исследования –  $0,30 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$  и  $0,23 \pm 0,05$ , что указывает на ослабление стрессорного воздействия оперативного вмешательства. По мнению Л.Х. Гаркави [1979], этот факт соответствует адекватной адаптационной реакции, в отличие от показателей группы сравнения ( $0,25 \pm 0,06$ ), где вторые сутки после операции по-прежнему характеризуются стресс-реакцией (ЛСИ  $< 0,3$ ).

В обзоре И.А. Хлусова с соавт. [2003] показано, что Хе оказывает выраженное влияние на состояние механизмов адаптации, в частности на стресс-реализующие и стресс-

лимитирующие системы. Поэтому оценку механизмов действия Хе на организм целесообразно проводить с позиции теории адаптации. В настоящее время в биологии обсуждается существование двух качественно отличающихся друг от друга стратегий адаптации живых организмов – резистентности и толерантности. В отношении метаболизма резистентность – это гиперкатаболическая стратегия, она расточительна и неэкономична. Гормонами стресса являются катехоламины, глюкокортикоиды. Через катехоламины реализуется липолиз, глюконеолиз, глюконеогенез, увеличение потребления кислорода всеми органами и клетками. Метаболической основой стратегии толерантности является снижение катаболизма, энергозатрат, потребления кислорода. Изучение влияния Хе на индивидуальную оценку адаптационных реакций, производимую по методике Л.Х. Гаркави и Г. Селье, свидетельствует о том, что после ингаляции Хе в обследуемой группе возрастает процент лиц с реакцией тренировки и снижается процент лиц с реакцией напряжения. Как известно, реакция тренировки протекает с менее выраженным напряжением катаболических процессов и требует от организма меньших энергетических затрат по сравнению с реакциями активации, напряжения и стресса. Показатели симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, находящийся в пределах нормы коэффициент экстракции кислорода (КЭО<sub>2</sub>) на этапах операции в нашем исследовании позволяют сделать заключение об антистрессорном эффекте Хе в отношении систем жизнеобеспечения человека с преобладанием в структуре клеточных эффектов инертного газа толерантной стратегии адаптации. Наряду с этим ГП восстанавливало нормальный уровень глюкокортикоидов в крови и показатели ЛСИ, что свидетельствует о нормализации функции гипоталамо-адреноренальной системы. Показатели кислотно-основного состояния (КОС) артериальной и венозной крови, взятой из луковичи внутренней яремной вены, лактата крови, rSO<sub>2</sub> – показатель церебральной оксигенации, КЭО<sub>2</sub> анализировали через 30 мин после начала ИК. КЭО<sub>2</sub> для мозга рассчитывали по формуле:

$KЭО_2 = [(S_a O_2 - S_j O_2) / S_a O_2] \times 100$ , где S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – сатурация O<sub>2</sub> в артерии, S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> – сатурация в луковиче яремной вены (табл. 3).

Показатели КОС и газового состава крови, оттекающей из головного мозга, на этапе перфузии исследования не имели достоверной разницы и свидетельствовали об отсутствии гипоксии. Для количественной оценки потребления кислорода мозгом оценивали КЭО<sub>2</sub>. КЭО<sub>2</sub> в перфузионном периоде достоверно не изменялся, что свидетельствует о стабильной центральной гемодинамике и отсутствии влияния анестетика на потребление O<sub>2</sub> головным мозгом. Уровень лактата в крови пациентов в перфузионном периоде находился в пределах нормы.

Изучение нейропротективных свойств Хе тем более интересно, что есть новое направление в исследовании этого газа – прекондиционирование ксеноном в условиях высокого риска гипоксии и ишемии. Речь идет о профилактическом использовании Хе для предупреждения развития ишемических повреждений в условиях гипоксии и ишемии: предварительное воздействие Хе уменьшает повреждение мозга при асфиксии новорожденных крыс. Отмечено, что предварительное воздействие Хе уменьшало размеры инфаркта мозга и в течение месяца сохранялось улучшение неврологического статуса. Клинические наблюдения показали, что даже продолжительные (свыше 6 ч) операции при анестезии Хе практически не оказывают влияния на ментальный статус пациентов.

Для оценки состояния головного мозга во время применяемых методик мы исследовали динамику концентрации белка S-100β для оценки влияния Хе на состояние головного мозга (табл. 4). Белок S-100 был идентифицирован в 1965 г. B.W. Moore. Он является специфическим белком астроцитарной глии, участвует в базовых функциях нервных клеток. Отмечено, что микроглиальные клетки в периинфарктной зоне выделяют белок S-100 и сами активно пролиферируют, что является ранним ответом мозговой ткани

**Таблица 3**

*Динамика метаболических показателей во время ИК в исследуемых группах*

Показатель	Группы пациентов		
	I (n = 29)	II (n = 30)	III (n = 18)
paO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	125,7±21,5	134,7±35,4	165,4±22,6
paCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	30,2±0,8	29,6±0,6	40,4±1,3
pH	7,45±0,02	7,43±0,01	7,45±0,02
SaO <sub>2</sub> , %	99,7±0,2	99,9±0,1	99,6±0,02
pj O <sub>2</sub> , мм рт. ст.	35,1±0,6	35,6±0,3	38,5±0,3
pj CO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	45,2±0,3	40,3±0,8	40,4±0,01
pH	7,39±0,03	7,41±0,02	7,45±0,02
Sj O <sub>2</sub> , %	77,3±2,5	72,4±2,3	78,6±2,6
КЭО <sub>2</sub> , %	24,3±2	23±1,5	21±2,6
Лактат, арт., ммоль/л	2,8±0,2	2,0±0,1	1,7±0,3
BIS, %	25±2	41±2,6*	32±2,2*
rSO <sub>2</sub> , %	67±3	71±2	73±4

**Таблица 4**

*Динамика концентрации белка S-100β на этапах исследования в группах, мкг/л*

*\*p<0,05 по сравнению с аналогичным этапом в сравниваемых группах*

Этапы исследования	Группа I (сравнения) n = 29	Группа II (анестезия ксеноном) n = 30	Группа III (гипоксическое прекондиционирование) n = 18
Исходно	0,23±0,09	0,12±0,006	0,01±0,021
10 мин после пережатия аорты	0,67±0,31	0,51±0,23	0,98±0,18
Перед снятием зажима с аорты	2,84±0,61*	1,26±0,5	1,18±0,02
1-е сутки п/о	0,53±0,17	0,36±0,18	0,12±0,01
2-е сутки п/о	0,23±0,06	0,17±0,2	0,06±0,02

на ишемию; определение уровня этого белка используют как самый ранний маркер повреждения мозга.

Исходный уровень содержания в плазме S-100β во всех группах находился в пределах нормы. Достоверное повышение уровня этого маркера отмечалось во всех группах после снятия зажима с аорты, причем в группе сравнения этот показатель был достоверно выше. На 1-е и 2-е сутки после операции отмечалась нормализация уровня S-100β во всех группах.

При изучении динамики когнитивных функций у пациентов после АКШ нами было обнаружено, что пациенты с сохраненными когнитивными функциями и низким уровнем риска послеоперационных осложнений имеют изучаемые показатели на прежнем уровне или с незначительным их снижением. Пациенты с легкими или умеренными когнитивными нарушениями демонстрируют ухудшение функций памяти, внимания, понимания, праксиса, особенно при наличии в анамнезе данных за экзогенно-органические воздействия на мозг. Таким образом, стала формироваться группа пациентов с когнитивными нарушениями. В связи с имеющимися данными о нейропротективном действии прекоондиционирования нами был выбран данный способ защиты мозга при оперативном лечении ИБС.

При выявлении когнитивных дисфункций и/или повышенного риска развития послеоперационных осложнений психиатр информировал об этом пациента, лечащего врача, врача-реаниматолога. Комиссионно решался вопрос об использовании методики ГП.

У 18 пациентов, которым во время АКШ было проведено ГП, улучшились показатели по MMSE (с 25 до 28 баллов). В пробе на запоминание 10 слов у этих пациентов отмечено улучшение внимания, кратковременной и долговременной памяти на 2–3 слова, а также неравномерное улучшение праксиса.

У одного пациента с преддементными когнитивными нарушениями и синдромом зависимости вследствие употребления алкоголя (вне употребления) отмечалась отрицательная динамика, несмотря на вмешательство (с 24 до 19 баллов). У 13 пациентов из 18 не выявлено тревожно-депрессивных расстройств. По шкалам

Бека и Шихана у 4 пациентов отмечался клинический уровень тревоги и депрессии в рамках диагностической рубрики расстройств настроения (дистимия – 2, рекуррентное депрессивное расстройство – 1, депрессивный эпизод – 1). У одного пациента состояние было расценено как расстройство адаптации (F43.2) в связи с предстоящим оперативным вмешательством.

Таким образом, предложенные методики защиты головного мозга, такие как анестезия ксеноном и ГП, на наш взгляд, могут оптимизировать нейропротекцию во время ИК, предотвращая развитие постстрессовых тревожно-депрессивных патологий, индуцируемых операционным стрессом и сопутствующей патологией, а также предотвращая структурно-функциональные повреждения мозга, что проявляется существенным повышением структурной резистентности нейронов, наиболее чувствительных к гипоксии образований мозга.

Совокупность полученных результатов свидетельствует о том, что анестезия ксеноном и гипоксическое прекоондиционирование представляют собой эффективные способы повышения резистентности мозга и организма в целом к повреждающим воздействиям за счет индукции базисных эндогенных протективных механизмов, включающих оптимизацию функции гипофизарно-адренкортикальной системы.

**Шиханова Евгения Васильевна** – кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ кардиологии СО РАМН (Томск).

**Подоксенов Юрий Кириллович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации НИИ кардиологии СО РАМН (Томск).

**Емельянова Татьяна Валентиновна** – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (Томск).

**Шипулин Владимир Митрофанович** – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН (Томск).

**Лебедева Елена Владимировна** – врач-психотерапевт НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск).