

УДК 616.12-089

З.З. Надирадзе, Ю.А. Бахарева, Б.Г. Пушкарев, И.А. Каретников, Ю.М. Галеев

**ВЛИЯНИЕ ДЕНЕРВАЦИИ МИОКАРДА НА УРОВЕНЬ СТРЕССОВЫХ ГОРМОНОВ
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ**

*Иркутская областная клиническая больница (Иркутск)
ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)*

Исследованы две группы пациентов, оперированных с искусственным кровообращением по поводу ишемической болезни сердца и ревматического порока митрального клапана. Пациенты с традиционной фармакоологической кардиopleгией были объединены в группу сравнения. Пациенты, которым до пережатия аорты, с целью улучшения протекторного эффекта кардиopleгии проводили функци-

ональную денервацию сердца атропином, пентамином и обзиданом, были включены в основную группу. Исследовали стресс-протекторный эффект применяемой методики путем трехкратного контроля уровня адренкортикотропина, кортизола, тиреотропного гормона. Примененная в основной группе методика функциональной денервации характеризовалась выраженным стресслимитирующим действием.

Ключевые слова: миокард, гормоны, искусственное кровообращение

INFLUENCE OF DENERVATION OF MYOCARDIUM ON THE LEVEL OF STRESS HORMONES AT SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

Z.Z. Nadiradze, Yu.A. Bakhareva, B.G. Pushkariov, I.A. Karetnikov, Yu.M. Galeyev

*Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk
SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk*

Were researched two groups of patients operated in condition of cardiopulmonary bypass on the occasion of ischemic heart disease and rheumatic mitral valvular degeneration. Patients with the traditional cold crystalloid cardioplegia were combined into groups of comparison. Patients, who were conducted functional heart denervation by atropine sulfate, pentamin and propranolol for better protective effect, were included in the main group. Was researched stress-protective effect of the using method by the triple level control of adrenokorticothropic, cortizol and thireiothropic hormones. The functional denervation method used in the main group is characterized by strongly marked stress-limited functioning.

Key words: myocardium, hormones, cardiopulmonary bypass

Проблема профилактики и лечения острой ишемии органов является одной из наиболее актуальных проблем медицины [14]. Это обусловлено не только увеличением во всем мире числа сердечно-сосудистых заболеваний, но и расширением оперативных вмешательств на органах, требующих временного прекращения в них кровотока.

Большинство кардиохирургических операций проводятся на «сухом», т.е. неперфузируемом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) [14]. В настоящее время общепризнанным методом защиты миокарда является фармакокоолодовая кардиоплегия [3, 19, 20]. Несмотря на колоссальный прогресс в этой области медицины остается актуальной проблемой интраоперационная защита миокарда на этапе глобальной ишемии и реперфузии. После пережатия аорты, возникает ишемия сердечной мышцы и запускаются процессы изменения субклеточной организации миокарда [13, 15]. При этом рецепторы сердца передают сигнал на нервные волокна. Резкое раздражение нервных структур, ишемией миокарда, приводит к возникновению импульсов, передающихся в высшие нервные центры по волокнам вегетативной нервной системы. Нервные импульсы достигают уровня таламуса, который представляет собой центр, интегрирующий всю периферическую афферентную информацию [1, 11]. Отраженная по эфферентным путям патогенная информация индуцирует появление дополнительных факторов повреждения миокарда и способствует сердечным аритмиям [5].

В эксперименте на изолированном легочно-сердечном комплексе была доказана высокая устойчивость к ишемии децентрализованного миокарда и эффективность превентивной терапии ишемических нарушений ритма сердца препаратами функционально денервирующими миокард (атропин, пентамин, обзидан) [6]. Введение атропина, пентамина и обзидана одновременно ниве-

лировало отрицательное действие каждого из них, а в комплексе вызвало повышение устойчивости ишемизированного миокарда к нагрузочным тестам [7, 8]. Сердце можно денервировать путем перерезки преганглионарных волокон и постганглионарных волокон. Так же, сходные эффекты наблюдаются в эксперименте и клинике в условиях фармакологической денервации [4]. Эффект фармакологической денервации можно получить с помощью группы препаратов, влияющих на β -адрено- [2, 9, 12, 18], Н- и М-холино рецепторы [10], а также осуществляющих ганглионарный блок. Это приводит к тому, что с помощью фармакологической блокады прерывается влияние эфферентной импульсации на органы-«мишени».

Денервация ограничивает органы-мишени от окружающей среды. Исключается влияние стрессорных факторов [16], вследствие этого, снижается активация симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [17], а, следовательно, уменьшается в крови концентрация адренкортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и кортизола. Отсюда следует, что наиболее достоверными методами контроля денервации являются лабораторные, такие как изменение концентрации тиреотропина, кортикотропина и кортизола в крови.

Таким образом, функциональная денервация миокарда представляется перспективным компонентом защиты миокарда во время ишемии и реперфузии при операциях с искусственным кровообращением.

Цель исследования: изучить влияние препаратов, используемых для функциональной денервации (атропин, обзидан, пентамин) на реализацию общей стрессорной реакции организма на этапе глобальной ишемии и реперфузии при реваскуляризации миокарда и протезировании митрального клапана с искусственным кровообращением (ИК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на основании анализа результатов обследования и лечения 49 пациентов, оперированных в Иркутском кардиохирургическом центре на базе Иркутской государственной областной клинической больницы по поводу ишемической болезни сердца и порока митрального клапана.

Распределение пациентов на группы при исследовании концентрации гормонов, в зависимости от применяемой методики защиты миокарда представлено в таблице 1.

В первую группу клинического сравнения вошли пациенты с протезированием митрального клапана (ПМК) и аортокоронарным шунтированием (АКШ), у которых защита миокарда осуществлялась посредством комбинированной анте- и ретроградной фармакоолодовой кардиоopleгии (ФХКП) с тепловой нормотермической реперфузией через коронарный синус. Вторую группу (основную) составили пациенты с аналогичными операциями, которым в дополнение к защите миокарда с помощью комбинированной анте- и ретроградной ФХКП с тепловой нормотермической реперфузией через коронарный синус осуществлялась функциональная денервация миокарда: пентамином, атропином и обзиданом, вводимыми в кардиотомный резервуар аппарата искусственного кровообращения (АИК). Дозировки пентамина (0,4 мг/кг), атропина (0,008 мг/кг) и обзидана (0,04 мг/кг) не отличались от рекомендованных фармакопеей. Введение всех препаратов осуществлялось после выхода АИКа на «расчетную» объемную скорость, до пережатия аорты

Все больные оперированы в условиях однотипной анестезии. После вводного наркоза интубировали трахею. ИВЛ проводили по полуоткрытому контуру воздушно-кислородной смесью с FiO_2 0,4–0,6 в режиме нормовентиляции. Для поддержания анестезии использовали комбинации постоянной инфузии фентанила 5–10 мкг/кг × час, тиопентала и болюсного введения сибазона. Миоплегию поддерживали введением ардуана 4 мг каждые 40–60 мин.

ИК проводили на перфузионных системах DIDECO (Италия). Перфузионный индекс составлял 2,4–2,8 л/мин. × м², среднее АД 60–80 мм рт. ст. Проводилось субнормотермическое ИК, температура в пищеводе 30–32 °С. Во время перфузии мониторировали: среднее АД, центральное венозное давление, диурез, температуру, гематокрит, активированное время свертывания крови, кислотно-щелочное состояние и газовый состав ар-

териальной и венозной крови. Показатели поддерживали в рекомендуемых для ИК пределах.

У пациентов обеих групп кардиоopleгию (КП) начинали с введения в корень отжатой аорты охлажденного до 4 °С кардиоopleгического раствора (КПР) в объеме 500 мл под давлением 90–100 мм рт. ст. до полной электромеханической остановки сердца. Применяли кардиоopleгический раствор по прописи НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Одновременно начинали наружное охлаждение сердца аппликацией «ледяной крошки» из замороженного 0,9% раствора натрия хлорида. Затем КП продолжали ретроградно через коронарный синус при помощи специальной ретроopleгической канюли, до объема первой порции КП 20 мл/кг веса. Профилактику баротравмы коронарного синуса проводили, избегая повышения давления выше 40 мм рт. ст. Скорость ретроградного введения КПР не превышала 200 мл/мин. Для предотвращения нежелательной гемодилюции при попадании КПР в физиологический контур АИКа, проводили гемоконцентрацию с использованием гемоконцентратора DHF – 06 (DIDECO, Италия).

Исследование концентрации гормонов проводилось на базе изотопной лаборатории НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН при ГУЗ ИОКБ. Определялась концентрация АКТГ, ТТГ и кортизола трижды у одного пациента: перед началом операции, после окончания операции и через 24 часа от начала операции. Нормальные показатели для данных лабораторных тестов: АКТГ 10–80 % (2 ПГ/мл); ТТГ 0,17–4,05 мМЕ/л; кортизол 260–720 нмоль/л утром, 50–350 нмоль/л днем.

Результаты обследования каждого пациента формализованы и представлены для дальнейшего изучения в виде электронных таблиц. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере Pentium III-500, математическим инструментом для обработки всех результатов послужили пакеты программ «Microsoft Excel – 97» и «Access – 97 for Windows» (Microsoft corp., США) и «Statistica 6.0 for Windows» (Stat Soft inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание в крови адренокортикотропного гормона, исходно в группах не отличалось. При сравнительном исследовании концентрации АКТГ в послеоперационном периоде отмечено достоверное увеличение концентрации гормона во второй группе 34,7 (28,0–42,7) по сравнению с исходным значением 23,5 (15,1–31,7); $p_w = 0,03$. В первой группе после операции также наблюдается суще-

Таблица 1

Характеристика клинических групп

№ группы	Число пациентов	Вид операции	Методика защиты миокарда
1 группа	22	АКШ (n = 12), ПМК (n = 10)	Комбинированная анте- и ретроградная ФХКП с тепловой нормотермической реперфузией через коронарный синус
2 группа (основная)	27	АКШ (n = 17), ПМК (n = 10)	Комбинированная анте- и ретроградная ФХКП с тепловой нормотермической реперфузией через коронарный синус + денервация миокарда

ственное увеличение содержания гормона в крови 259,2 (27,3 – 509,9) в сравнении с исходными цифрами 30,1 (17,8 – 53,8), $p_w = 0,0005$, но концентрация гормона в первой группе 259,2 (27,3 – 509,9) значимо выше, чем во второй. 34,7 (28,0 – 42,7), $p_U = 0,0002$.

Через 24 часа наблюдается значимое снижение концентрации АКТГ во второй 15,4 (9,9 – 24,9) и в первой 21,3 (12,9 – 34,3) группах в сравнении с цифрами определенными после операции 34,7 (28,0 – 42,7), $p_w = 0,0002$ и 259,2 (27,3 – 509,9), $p_w = 0,003$ соответственно. В то же время отмечено, что во второй группе цифры гормонов достоверно ниже 15,4 (9,9 – 24,9) по сравнению с первой 21,3 (12,9 – 34,3), $p_U = 0,04$.

Через 24 часа после операции концентрация гормона во второй 15,4 (9,9 – 24,9) и в первой 21,3 (12,9 – 34,3) группах значимо ниже исходных данных 23,5 (15,1 – 31,7) $p_w = 0,002$ и 30,1 (17,8 – 53,8) $p_w = 0,01$ соответственно (рис. 1).

При анализе данных установлено, что исходно содержание в крови тиреотропного гормона достоверно не отличалось в первой и второй группах.

В послеоперационном периоде во второй группе наблюдается достоверное снижение концентрации ТТГ 1,2 (0,7 – 1,9) по сравнению с исходом 1,3 (1,1 – 2,35), $p_w = 0,04$. В первой группе после операции выявлено достоверное увеличение концентрации гормона 2,4 (1,15 – 3,75) по сравнению с исходной величиной 2,3 (1,5 – 3,85), $p_w = 0,0005$. Также отмечено, что концентрация гормона во второй группе после операции значимо ниже 1,2 (0,7 – 1,9), чем в первой 2,4 (1,15 – 3,75), $p_U = 0,04$.

Через 24 часа после операции содержание в крови ТТГ существенно снижается во второй 0,18 (0,14 – 0,59) и в первой 0,42 (0,2 – 1,25) группах по сравнению с цифрами после операции 1,2 (0,7 – 1,9), $p_w = 0,0002$ и 2,4 (1,15 – 3,75), $p_w = 0,00008$. При этом во второй группе значения ТТГ достоверно ниже, чем в первой: 0,18 (0,14 – 0,59) против 0,42 (0,2 – 1,25), $p_U = 0,04$.

Концентрация гормона через 24 часа после операции как во второй 0,18 (0,14 – 0,59) так и в первой группе 0,42 (0,2 – 1,25) достоверно ниже исходной 1,3 (1,1 – 2,35), $p_w = 0,00003$ и 2,3 (1,5 – 3,85), $p_w = 0,00008$ соответственно (рис. 2).

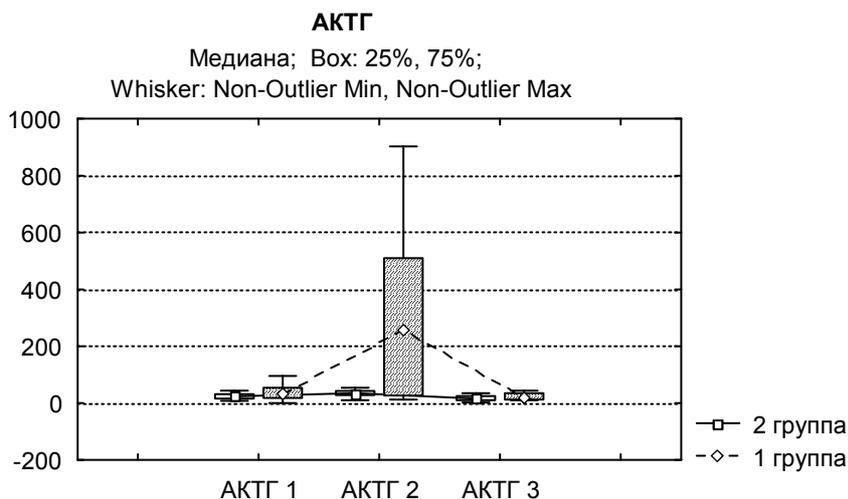


Рис. 1. Концентрации АКТГ в группах 1 и 2.

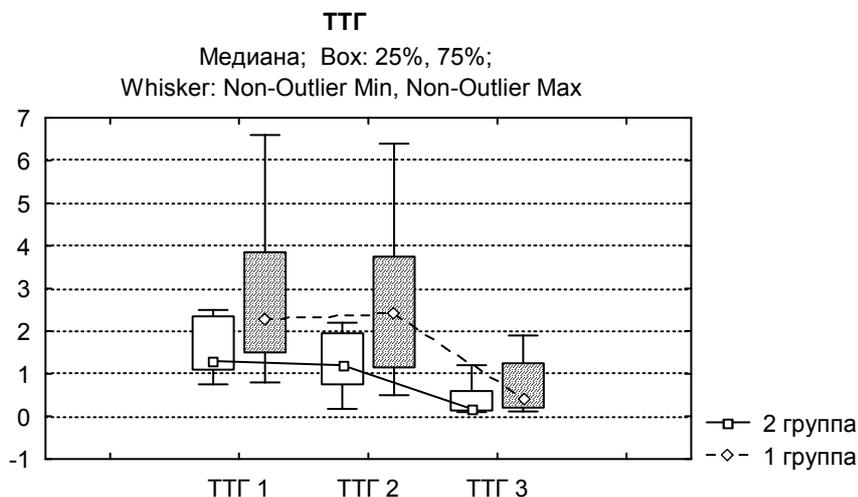


Рис. 2. Изменение концентрации ТТГ в группах.

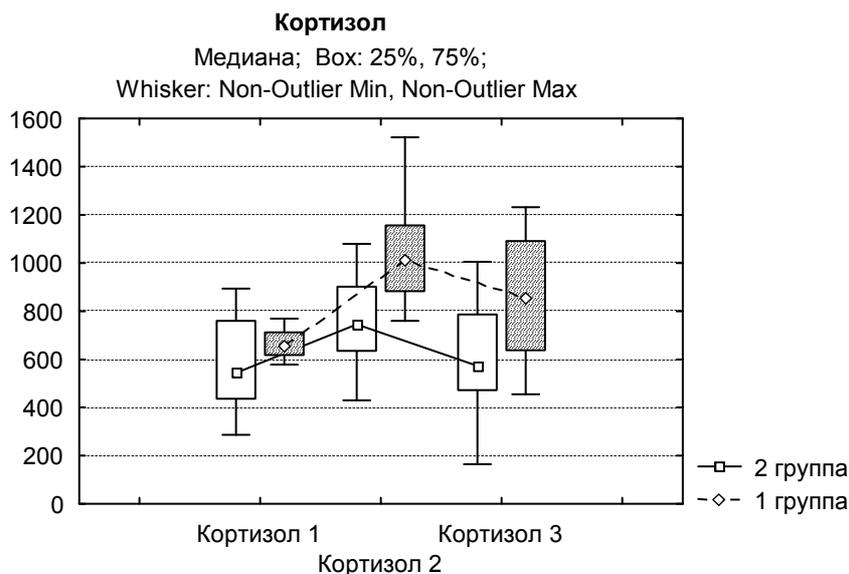


Рис. 3. Динамика кортизола в группах.

Уровень кортизола исходно в группах существенных различий не имел. При анализе концентрации кортизола в послеоперационном периоде во второй 745 (634–902) и в первой 1013 (883–1156) группе наблюдается значимое увеличение концентрации гормона по сравнению с исходным значением 544,5 (436–760), $p_w = 0,002$ и 658 (618–712), $p_w = 0,0001$. Одновременно отмечено, что цифры гормона во второй группе 745 (634–902) достоверно ниже, чем в первой 1013 (883–1156), $p_U = 0,0002$. Через 24 часа после операции наблюдается значимое снижение концентрации кортизола во второй 573 (472–786) и в первой 851 (637–1092) группах по сравнению с послеоперационным периодом 745 (634–902), $p_w = 0,03$ и 1013 (883–1156), $p_w = 0,004$. Также отмечено, что содержание кортизола во второй группе достоверно ниже, чем в первой: 573 (472–786) против 851 (637–1092), $p_U = 0,001$.

Во второй группе концентрация кортизола через 24 часа после операции 573 (472–786) не имеет достоверных различий с исходными данными 544,5 (436–760); $p_w > 0,05$. В первой группе через 24 часа после операции концентрации кортизола 851 (637–1092) сохранялась существенно выше исходных значений 658 (618–712), $p_w = 0,005$ (рис. 3).

Таким образом, установлены следующие закономерности: во второй группе в послеоперационном периоде нет большого выброса АКТГ по сравнению с первой группой, концентрация ТТГ уменьшается сравнительно плавно, без периода истощения гормона, в отличие от первой группы, концентрация кортизола через сутки после операции снижается до исходных значений в сравнении с первой группой. Следовательно, применение временной химической денервации в периоде кардиоплегического ареста способствует уменьшению стрессовой реакции организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание фармакоологической кардиоплегической защиты миокарда с полной денервацией сердца ограничивает развитие общей стресс-реакции организма на этапе глобальной ишемии и реперфузии. Стресс-лимитирующие эффекты проявляются в основной группе уменьшением концентрации кортикотропина, тиреотропина и кортизола по сравнению с контрольной в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах при выполнении ревазуляризации миокарда и протезирования митрального клапана в условиях искусственного кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассиль Г.Н. Наука о боли / Г.Н. Кассиль. – М.: Наука, 1989. – 376 с.
2. Мороз В.В. Сердечно-легочная реанимация / В.В. Мороз, И.Ф. Богоявленский, М.С. Богушевич // Методические указания НИИ. – М.: Изд-во РАМН, 2000. – 27 с.
3. Опыт хирургического лечения фибрилляций предсердий в сочетании с коррекцией порока митрального клапана / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, Р.М. Муратов и др. // Груд. и серд.-сосуд. хир. – 2003. – № 6. – С. 12–17.
4. Опыт первых ста операций АКШ с применением нового кардиоплегического консервирующего раствора «Консол» / М.В. Самойленко, Д.Г. Тарасов, А.В. Молочков и др. // IV Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. и сообщ., Москва, 8–11 дек. 1998 г. – М., 1998. – С. 223.
5. Пароксизмы фибрилляций предсердий в раннем послеоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарное шунтирование: возможности профилактики / Л.А. Бокерия, И.Ю. Сигаев,

А.Ш. Ревитшвили и др. // Груд. и серд.-сосуд. хир. — 2002. — № 4. — С. 4–8.

6. Пушкарев Б.Г. Исследование механизмов ишемических аритмий, фибрилляций желудочков сердца: Дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16. — НИИ хирургии ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск, 1997. — 238 с.

7. Саморегуляция сердца / Н.М. Амосов, В.А. Лищук, С.А. Пацкина и др. — Киев: Наукова думка, 1979. — 159 с.

8. Сеит-Умеров С.М. Вегетативная блокада и ее влияние на функцию надпочечников / С.М. Сеит-Умеров // Вегетативная блокада и адреналовая система. — Владивосток, 1989. — С. 7–13.

9. Состояние системы нейрогуморальной регуляции организма во время операций коронарного шунтирования без искусственного кровообращения / В.Х. Тимербаев, М.В. Чумаков, Н.А. Давыдова, А.А. Ефремов // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 2. — С. 12–17.

10. Усенко Л.В. Возрастные аспекты адаптации к операционной травме в анестезии / Л.В. Усенко, В.В. Фроленко, Л.А. Мальцев. — Киев, 1992. — С. 7–15.

11. Axelrod P.J. Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary arterial occlusion and release / P.J. Axelrod, R.L. Verrier, B. Lown // Amer. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 36. — P. 776–782.

12. Diltiazem provides anti-ischemic and anti-arrhythmic protection in patients undergoing coronary bypass grafting / W. Hannes, R. Fasol, H. Zajonc et al. // Europ. J. cardiothorac. Surg. — 1993. — N 7. — P. 239–245.

13. Donald D.E. Response to exercise in dogs with cardiac denervation / D.E. Donald // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 205, N 2. — P. 81–95.

14. Einfluss von Gamma-Hydroxy-Buttersäure und Pentoxifyllin auf Nierenfunktionsparameter bei koronarchirurgischen Eingriffen / S. Kleinschmidt, M. Bauer, U. Grundmann et al. // Anaesthesiol. Reanimatol. — 1997. — Bd. 22, N 4. — S. 102–107.

15. Hensley F.A. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia / A.F. Hensley, D.E. Martin, G.P. Gravlee. — Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — 733 p.

16. Ichikawa H. Proton gradient during cardiac arrest: oxygenation of St. Thomas' Hospital cardioplegic solution and carbon dioxide level / H. Ichikawa, F. Yamamoto // J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1991. — Vol. 102. — P. 396–404.

17. Ischemia/reperfusion – induced arrhythmias in the isolated rat heart: prevention by melatonin / D.X. Tan, L.C. Manchester, R.J. Reiter et al. // J. pineal. Res. — 1998. — Vol. 25, N 3. — P. 184–191.

18. Long-term preservation of ischemic myocardium after experimental coronary artery occlusion / H. Furushima, S. Niwano, M. Chinushi et al. // Amer. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 4. — P. 763–778.

19. Mechanisms of myocardial protection by adenosine – supplemented cardioplegia: differential response of calcium-independent protein kinase C isozymes / S.I. Nawas, D.W. Schwertz, J.M. Beck et al. // J. Surg. Res. — 2000. — Vol. 89, N 2. — P. 163–168.

20. Right ventricle is protected better by warm continuous than by cold intermittent retrograde blood cardioplegia in patients with obstructed right coronary artery / E.L. Honkonen, L. Kaukinen, E.J. Pehkonen, et al. // Thorac. cardiovasc. Surg. — 1997. — Vol. 45, N 4. — P. 182–189.