

УДК 616.831-001.16/.19:616.1

**С.Г. Сидельников, Л.Г. Князькова,
Т.А. Могутнова, В.Н. Ломиворотов**

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ДИНАМИКУ УРОВНЯ МАРКЕРОВ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

ФГУ «НИИ ПК им. академика Е.Н. Мешалкина
Федерального агентства по высокотехнологичной
медицинской помощи», г. Новосибирск

Сохранение нормального функционирования головного мозга после кардио-хирургических вмешательств с использованием экстракорпорального кровообращения является актуальной задачей современной анестезиологии.

Общепризнано, что у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, возникают неврологические осложнения той или иной степени выраженности. Частота встречаемости, по данным разных авторов, достигает от 10 до 80%. Основными причинами повреждения ЦНС являются:

- реакция иммунной системы на контакт с чужеродной поверхностью экстракорпорального контура с развитием системного воспаления;
- нарушение соотношения «потребление – доставка» кислорода при неадекватном кровотоке;
- нарушения кровотока в тканях мозга вследствие эмболизации сосудов микроагрегатами форменных элементов крови и газовыми эмболами.

Все эти причины являются неотъемлемыми для экстракорпорального кровообращения (ЭКК). И на предотвращение развития клинически значимых негативных изменений направлены различные меры профилактики – инженерные, фармакологические, анестезиологические.

Традиционно гипотермию считают методом, который защищает головной мозг от повреждений различного характера: снижение температуры должно приводить к снижению потребления кислорода, уменьшению количества провоспалительных цитокинов и, в конечном счете, к уменьшению побочных эффектов искусственного кровообращения.

Уже не требует доказательств, что при низкой температуре мозг (как и другие органы) способен пережить критическую ситуацию с большей степенью вероятности. Классические работы Е.Н. Мешалкина, Е.Е. Литасовой, В.Н. Ломиворотова, посвященные бесперфузионной гипотермической защите, работы современных авторов, в которых доказываются эффективность охлаждения при внезапной остановке сердца, подтверждают это.

Однако что, если катастрофы не происходят?

Современные оксигенаторы обладают производительностью, позволяющей обеспечивать адекватный транспорт газов в условиях нормотермии, они стали надежными, хирургическая техника стала более совершенной и быстрой. Нужно ли охлаждать тело пациента при неосложненном, «стандартном» кардиохирургическом вмешательстве? В последнее десятилетие этот вопрос все еще остается дискуссионным.

Цель работы – выявить и оценить влияние температурного режима экстракорпорального кровообращения на состояние головного мозга.

В качестве группы обследования мы взяли пациентов и в возрасте до 70 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС) и изолированным поражением коронарных артерий, без выраженной сопутствующей сосудистой патологии, без заболеваний эндокринной системы, без выявленных дефектов в психике. Этим пациентам выполнялось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК) с наложением 2-3 дистальных анастомозов.

Все больные были рандомизированы на две группы в зависимости от температурного режима перфузии.

Группа №1 (ЭКК в режиме умеренной гипотермии): с момента начала перфузии производилось охлаждение тела больного до назофарингеальной температуры (НФТ) 32°C, на пике охлаждения НФТ составляла 31-32°C. После прекращения окклюзии аорты начинали согревание пациента до достижения НФТ 36-36,5°C.

Группа №2 (нормотермическое ЭКК): во время всей перфузии назофарингеальная температура поддерживалась на уровне 36-36,5°C.

Современная компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс позволяют определять малые по объему повреждения центральной нервной системы, но не могут судить об их обратимости. Выполнение же люмбальных пункций связано с известными трудностями. Поэтому в качестве маркера поражения нервной ткани мы выбрали уровень нейронспецифических белков, прошедших через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в кровь.

Гематоэнцефалический барьер состоит из:

- эндотелия кровеносных капилляров; эндотелий препятствует переносу одних веществ, содержит специфические транспортные системы для других и метаболизирует третьи, превращая их в соединения, не способные проникнуть в мозг;
- базальной мембраны капилляров;
- периваскулярной пограничной глиальной мембраны из астроцитов.

Все эти компоненты делают «нормальный» ГЭБ практически непроницаемым для крупных макромолекул, поэтому обнаружение в сыворотке крови белков, специфичных для ткани мозга, является достаточным доказательством нарушения функции или даже морфологии ГЭБ.

Мы исследовали уровень двух нейронспецифических белков (НСБ) – протеина S-100 и нейронспецифической енолазы.

Белок S-100 впервые был идентифицирован в 1965 г. В.В. Моогге, является специфическим белком астроцитарной глии, участвует в базовых функциях нервных клеток (проведение нервного импульса, деление и рост нейронов, энергетический обмен). Отмечено, что микроглиальные клетки в перинфарктной зоне выделяют белок S-100 и сами активно пролиферируют, что является ранним ответом мозговой ткани на ишемию; определение уровня белка S-100 используется как самый ранний маркер повреждения мозга. *Содержание белка S-100 в сыворотке крови в норме – менее 0,2 мкг/л. У пациентов с церебральными осложнениями выход этого белка продолжается и в послеоперационном периоде. Уровень S-100 более 0,5 мкг/л через 2 дня после хирургического вмешательства свидетельствует о развитии у пациента неврологических осложнений.*

Нейронспецифическая енолаза (NSE) – цитоплазматический гликолитический фермент центральной нервной системы, присутствующий в нейронах головного мозга и обеспечивающий энергетический баланс нейроцитов. NSE – это единственно известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. При заболеваниях или ишемическом повреждении ЦНС определение этого белка в сыворотке крови дает ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. Содержание NSE в сыворотке крови в норме менее 15 мкг/л. *Быстрое нарастание концентрации NSE отмечалось при всех патологических состояниях, сопровождающихся структурно-функциональными изменениями центральной нервной системы.*

Многие исследователи отмечают прогностическое значение определения нейронспецифических белков для характеристики величины и тяжести повреждения мозга, а также простоту метода в сравнении с другими нейрофизиологическими способами обследования.

В нашей работе мы исследовали концентрацию НСБ в оттекающей от мозга венозной крови на следующих этапах:

- 1) исходно, после постановки зондов;
- 2) через 30 минут после прекращения перфузии;
- 3) через 120 минут после прекращения перфузии;
- 4) в первые сутки после операции;
- 5) на 3-и сутки после операции;
- 6) на 7-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент в исследование включены 55 больных ИБС со стенокардией напряжения II-III классов в возрасте от 40 до 70 лет. В группы с гипотермическим режимом экстракорпорального

кровообращения отобраны 25 пациентов, с нормотермическим – 30. Краткая характеристика групп представлена в таблице 1. Существенных различий в группах, за исключением температуры и длительности искусственного кровообращения, не отмечено.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

	Группа №1 (гипотермия)	Группа №2 (нормотермия)	Различие в группах
Количество больных (м/ж)	25/0	29/1	
Возраст (лет)	54,9±1,52	53,3±1,1	
Температура тела (°C)	31,7±0,04	35,9±0,2	***
Длительность перфузии	85,2±5,86	68,6±3,6	***
Длительность ишемии миокарда	47,5±4,51	40,5±2,39	

*** p<0,01.

Таблица 2

Динамика концентрации белка S-100

Белок S-100 (мкг/л)	Группа №1 (гипотермия)	Группа №2 (нормотермия)	Различие в группах
Исходно	0,11±0,040	0,08±0,011	
30-я мин п/ЭКК	1,12±0,175 ***	0,94±0,127 ***	
120-я мин п/ЭКК	0,39±0,060 ***	0,36±0,046 ***	
1-е сут. п/о	0,17±0,050	0,13±0,022 **	
3-и сут. п/о	0,11±0,026	0,09±0,013	
7-е сут. п/о	0,06±0,011	0,06±0,008 **	

*** p<0,01, ** p<0,05.

Таблица 3

Динамика концентрации нейронспецифической енолазы

НСЕ (мкг/л)	Группа №1 (гипотермия)	Группа №2 (нормотермия)	Различие в группах
Исходно	6,6±0,94	7,2±1,12	
30-я мин п/ЭКК	17,0±1,87 ***	12,8±0,83 ***	***
120-я мин п/ЭКК	14,4±1,14 ***	11,3±0,89 **	***
1-е сут. п/о	9,7±0,98	8,8±0,077	
3-и сут. п/о	13,1±2,99	9,6±1,14	
7-е сут. п/о	7,9±1,14	9,2±1,2	

*** p<0,01, ** p<0,05.

Удлинение ЭКК связано с продлением периода согревания пациента до оптимальной температуры.

В результате анализа концентраций нейронспецифических белков в сыворотке крови нами были получены данные, отраженные в таблицах 2 и 3.

На дооперационном этапе в обеих группах содержание в плазме S-100 и NSE находилось в пределах нормы.

Непосредственно после операции как в первой, так и во второй группах зарегистрировано повышение концентрации протеина S-100. При этом максимум выхода НСБ в кровь отмечен на 30-й минуте после прекращения перфузии. Нормализация уровня S-100 происходит уже в первые сутки после перфузии, а к исходным значениям этот показатель возвращается к третьим суткам после операции.

Существенных отличий в сывороточной концентрации белка S-100 между группами не отмечено, однако четко прослеживается тенденция к менее выраженному подъему уровня этого белка в группе пациентов, у которых перфузия проводилась в нормотермическом режиме.

Динамика концентрации NSE в целом повторяет динамику уровня S-100. В обеих группах отмечается существенное увеличение концентрации фермента в первые два часа после прекращения перфузии, с последующим плавным снижением до нормальных значений к седьмым суткам. Обращает на себя внимание, что даже к концу обследования уровень NSE остается повышенным.

Уровень NSE существенно выше в группе пациентов с гипотермическим искусственным кровообращением непосредственно после перфузии, на остальных этапах исследования отличия статистически незначимы, однако фиксируется тенденция к более благоприятному (с точки зрения биохимии) течению послеоперационного периода.

Выявленное транзитное нарастание сывороточных концентраций нейронспецифических белков (S-100 и NSE) после операций с использованием экстракорпорального кровообращения связано с обратимым повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера во время и после перфузии.

Основными причинами повышения проницаемости ГЭБ в этих условиях мы считаем:

- воздействие токсических продуктов ПОЛ;
- гипоксию;
- системную воспалительную реакцию.

В ранее опубликованных наших работах мы отмечали взаимосвязь нарастания уровня НСБ и выраженности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Полученные в этом исследовании данные подтверждают это.

Уровень МДА свидетельствует об активизации процессов перекисного окисления, оказывающих влияние на структурно-функциональное состояние мембран ГЭБ. Концентрация МДА начинает повышаться сразу после завершения перфузии, достигая

максимума к концу операции. В дальнейшем происходит постепенное снижение уровня МДА, однако даже через неделю после вмешательства он не достигает исходных значений (табл. 4).

Параллельно регистрируется компенсаторное возрастание концентрации антиперекисного фермента каталазы и снижение концентрации антирадикального белка церулоплазмينا (табл. 5).

Уровень каталазы и церулоплазмينا приближается к исходным показателям на первые сутки после операции.

Таблица 4

Динамика концентрации малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л)

	Группа № 1 (гипотермия)	Группа № 2 (нормотермия)	Различие в группах
Исходно	5,6±0,22	6,2±0,37	
30-я мин п/ЭКК	8,5±0,39 ***	8,1±0,38 ***	
120-я мин п/ЭКК	8,9±0,41 ***	7,7±0,39 ***	***
1 сут. п/о	5,9±0,29	5,9±0,21	
3 сут. п/о	7,3±0,23 ***	6,9±0,29	
7 сут. п/о	6,5±0,24 **	7,3±0,34 **	

*** p<0,01, ** p<0,05.

Таблица 5

Динамика концентрации каталазы и церулоплазмينا

	Группа № 1 (гипотермия)	Группа № 2 (нормотермия)	Различие в группах
Каталаза (мкат/л)			
Исходно	72,7±4,23	84,4±9,26	
30-я мин п/ЭКК	185,3±12,22 ***	156,7±9,26 ***	
120-я мин п/ЭКК	188,5±12,92 ***	144,8±9,78 ***	**
1-е сут. п/о	118,3±6,78 ***	107,0±4,26 ***	
3-и сут. п/о	86,3±4,20 **	92,3±3,46	
7-е сут. п/о	78,1±5,30	89,6±5,26	
Церулоплазмин (г/л)			
Исходно	0,35±0,017	0,32±0,012	
30-я мин п/ЭКК	0,23±0,012 ***	0,20±0,010 ***	
120-я мин п/ЭКК	0,30±0,017 ***	0,25±0,010 ***	**
1-е сут. п/о	0,34±0,019	0,31±0,013	
3-и сут. п/о	0,43±0,020 ***	0,39±0,020 ***	
7-е сут. п/о	0,48±0,019 ***	0,48±0,019 ***	

*** p<0,01, ** p<0,05.

Между обследуемыми группами статистически значимая разница в этих показателях фиксируется через два часа после прекращения искусственного кровообращения. При этом картина, присущая нормотермической группе, отражает более сохранное состояние антиперикисной защиты и, как следствие, меньшую степень выраженности процессов пероксидации.

В результате мы видим, что, с одной стороны, выбранная нами температура 31-32°C не увеличивает переживаемость нейронами неблагоприятных факторов перфузии. С другой стороны, даже такое незначительное снижение температуры уменьшает активность защитных биохимических реакций.

Таким образом, с точки зрения функционирования центральной нервной системы, попытка использовать умеренную гипотермию в качестве профилактического фактора при проведении «стандартного» экстракорпорального кровообращения не имеет под собой достаточных оснований. При этом мы не отрицаем защитного действия низких температур в случае особых клинических ситуаций, таких, например, как гипотермическая остановка искусственного кровообращения или перфузия в режиме пониженного кровотока.