

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕСФЛУРАНА И СЕВОФЛУРАНА НА ЭТАПЕ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЦА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Н. С. МОЛЧАН, Ю. С. ПОЛУШИН, А. А. ЖЛОБА, А. Е. КОБАК, А. А. ХРЯПА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить целесообразность использования ингаляционных анестетиков десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения (ИК) для снижения вероятности развития постперфузионной сердечной недостаточности (ППСН) при операциях реваскуляризации миокарда.

Материал и методы: 75 больных ишемической болезнью сердца, подвергавшихся реваскуляризации миокарда в условиях ИК, разделены на три группы по типу применявшегося общего анестетика: 1-я группа десфлурана ($n = 30$), 2-я группа севофлурана ($n = 28$) и 3-я – пропорола ($n = 17$). Анестетики использовали на всех этапах анестезии, включая ИК. Фиксировали данные расширенного гемодинамического профиля (сердечный индекс, индекс ударного объема, индекс общего периферического сопротивления сосудов и легочных сосудов, индексы ударной работы левого и правого желудочков, давление заклинивания легочной артерии). Во время ИК осуществляли забор крови из коронарного синуса сердца для оценки динамики уровней лактата и пирувата перед пережатием аорты, перед снятием зажима и через 30 мин реперфузии. В 1-е сут постперфузионного периода оценивали частоту развития ППСН, продолжительность искусственной вентиляции легких и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Через 12 и 24 ч после вмешательства фиксировали уровень тропонина I.

Результаты. Параметры гемодинамического профиля, уровни лактата и пирувата в крови во время ИК в группах не имели различий. Степень прироста концентрации этих метаболитов к 30-й мин реперфузии во всех группах была одинаковой, лактат-пируватное соотношение на протяжении анестезии оставалось стабильным. Уровень послеоперационного тропонина I не имел различий между группами в первые 12 и 24 ч после операции. Частота развития ППСН и течение послеоперационного периода в каждой группе были одинаковыми.

Вывод. Продление подачи ингаляционных анестетиков во время ИК не защищает миокард от ишемического и реперфузионного повреждения.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, ишемическая болезнь сердца, севофлуран, десфлуран, пропорол, кардиопротекция, лактат, пируват

Для цитирования: Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А., Кобак А. Е., Хряпа А. А. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 23-31. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31

IMPACT OF ANESTHESIA WITH PROLONGED USE OF DESFLURANE AND SEVOFLURANE ON THE CARDIAC FUNCTION IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERIES WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

N. S. MOLCHAN, YU. S. POLUSHIN, A. A. ZHLOBA, A. E. KOBAC, A. A. KHRYPAPA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Goal of the study: to assess the feasibility of using inhalation anesthetics of desflurane and sevoflurane during cardiopulmonary bypass to reduce the chances of post-perfusion cardiac dysfunction during myocardial revascularization surgeries.

Materials and methods: 75 patients suffering from coronary disease and undergoing myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass were divided into three groups as per the type of used anesthetic: Group 1 receiving desflurane ($n = 30$), Group 2 receiving sevoflurane ($n = 28$) and Group 3 receiving propofol ($n = 17$). Anesthetics were used at all stages of anesthesia including cardiopulmonary bypass. The rates of the wider hemodynamic profile were registered (cardiac index, systolic output index, index of peripheral resistance and pulmonary vessels resistance, index of systolic output of the left and right ventricles, pulmonary capillary wedge pressure). During cardiopulmonary bypass the blood was collected from cardiac coronary sinus in order to assess changes in the levels of lactate and pyruvate before aortic compression, before the release of clamps and in 30 minutes of reperfusion. During the first 24 hours of the post-perfusion period, the following parameters were assessed: frequency of post-perfusion cardiac failure development, duration of artificial pulmonary ventilation and stay in the intensive care department. The level of troponin I was tested in 12 and 24 hours.

Results. The hemodynamic profile, blood levels of lactate and pyruvate during cardiopulmonary bypass did not differ between the groups. The rate of increase of the levels of the above metabolites by the 30th minute of reperfusion was the same for all the groups; lactate-pyruvate ratio was stable during all time of anesthesia. There were no differences in the post-operative level of troponin I between the groups during the first 12 and 24 hours after the surgery. The frequency of post-perfusion cardiac failure and its course were similar for all group.

Conclusion. Prolonged administration of inhalation anesthetics during cardiopulmonary bypass does not protect myocardium from ischemic and reperfusion lesions.

Key words: cardiopulmonary bypass, coronary disease, sevoflurane, desflurane, propofol, cardioprotection, lactate, pyruvate

For citations: Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A., Kobak A.E., Khryapa A.A. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 23-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31

Постперфузионная сердечная недостаточность (ППСН) – одно из самых частых осложнений операций у больных ишемической болезнью сердца, проходящих в условиях искусственного кровообращения (ИК) [10]. Общая гипоперфузия, являющаяся прямым следствием ППСН, приводит к дисфункции прочих органов и систем, что нередко обуславливает необходимость продления искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проведения заместительной почечной терапии, приводит к увеличению продолжительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), стоимости койко-дня и нагрузки на медицинский персонал.

Считается, что применение во время анестезии в качестве основного анестетика фторсодержащих ингаляционных анестетиков последней генерации (десфлурана и севофлурана) способствует улучшению результатов кардиохирургических операций за счет их кардиопротективного эффекта [3, 8]. Однако методика анестезии при таких вмешательствах предусматривает использование их до и после ИК, так как после подключения сердечно-легочного обхода традиционный способ подачи анестетика в легкие теряет смысл.

Цель исследования: оценить целесообразность продления использования ингаляционных анестетиков десфлурана и севофлурана на этапе ИК для снижения вероятности развития ППСН при операциях реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов, перенесших операции аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования в условиях ИК. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, фракция выброса левого желудочка более 50%, плановый характер вмешательства, многососудистое поражение коронарного русла с необходимостью реваскуляризации в условиях ИК.

Критерии не включения: отсутствие согласия пациента, сопутствующая клапанная патология, перенесенный острый инфаркт миокарда в предшествующие операции 6 нед., сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 50%, реваскуляризация без применения ИК, сахарный диабет, хроническая болезнь почек > 36 ст.

Критерии исключения: интраоперационная нестабильность гемодинамики, требующая инотропной (в дозах более 0,5 мкг/кг в 1 мин адреналина) или механической поддержки кровообращения, время аноксии миокарда – более 100 мин, время ИК – более 140 мин.

В зависимости от применявшегося при анестезии анестетика больные разделены на три группы. Пациенты, у которых использовали десфлуран, составили группу № 1 (ГД), севофлуран – № 2 (ГС),

пропофол – № 3 (ГП). Третья группа служила группой сравнения для первых двух.

Все группы были между собой сопоставимы. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в группы

Table 1. Comparative characteristics of patients included into the groups

Параметры	Десфлуран (n = 30)*	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)**
	Дооперационные данные		
Пол, м/ж	22/8	23/5	13/4
Возраст, лет	63,5 ± 8,9	60,6 ± 5,5	62,4 ± 6,2
ППТ, м²	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,1
Фракция выброса, %	61,2 ± 5,1	61,9 ± 7,1	62,4 ± 6,2
ИМ в анамнезе	15	16	10
ХОБЛ	9	8	6
Терапия			
β-блокаторы	30	28	17
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	5	4	2
Ингибиторы АПФ	24	20	15
Диуретики	7	5	6
Антиаритмики	3	3	0
Антитромботические	24	23	16
Нитраты	13	14	10

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ИМ – инфаркт миокарда, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;

* – различия между группами ингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$,

** – различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$

Критериями развития ППСН служили: снижение сердечного индекса (СИ) ниже 2,0 л/мин · м² и повышение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) более 15 мм рт. ст.

Методика анестезии. В группах с ингаляционной анестезией (группы № 1 и 2) методика была схожей: индукцию осуществляли тиопенталом натрия (в/в, 5–7 мг/кг), после достижения BIS менее 60 вводили пипекуроний 0,08 мг/кг и фентанил 0,004 мг/кг. При снижении BIS до 40 и адекватной миоплегии производили оротрахеальную интубацию. ИВЛ осуществляли в режиме IPPV с ДО 6–8 мл/кг, ЧДД 9–12 дых./мин, ориентируясь на $P_{ex}CO_2$ до 33–35 мм рт. ст. Начинали ингаляцию десфлурана (Suprane, Baxter Healthcare Corporation, USA) в дозе 6 об. % или севофлурана (Sevorane, Abbott Laboratories, UK) в дозе 4 об. % с потоком газовой смеси 3 л/мин и FiO_2 50% до достижения 1 МАК анестетика. В дальнейшем об. % анестетика варьировали в зависимости от показателей гемодинамики, но чтобы МАК на выдохе была не менее 1.

Использование десфлурана и севофлурана на этапе ИК. После выхода на расчетную скорость работы насоса аппарата ИК подачу десфлурана (3–4 об. %, 0,50–0,75 МАК) или севофлурана (1,5–3,0 об. %, 0,50–0,75 МАК) производили в оксигенатор, продолжая контролировать BIS, EtCO₂ и Et_{Sev/Des}. Подачу анестетиков осуществляли с использованием испарителей фирмы Dräger (Varor 3000 или D-Varor 3000), врезанных в линию газовой смеси «кислород/воздух»; эвакуацию отработанного газа производили активно в централизованную вентиляционную систему. После пережатия аорты прекращали ИВЛ. При снижении расчетной скорости перфузии ниже 50% и возобновлении ИВЛ подачу ингаляционного анестетика продолжали по той же методике, что и до ИК.

В группе с неингаляционной анестезией (группа № 3) индукцию осуществляли пропофолом (2,5 мг/кг). После достижения BIS менее 60 вводили пипекуроний (0,08 мг/кг) и фентанил (0,004 мг/кг). При снижении BIS до 40 и адекватной миоплегии производили оротрахеальную интубацию. ИВЛ осуществляли в режиме IPPV с ДО 6–8 мл/кг, ЧДД 9–12 дых./мин, ориентируясь на Р_{ex} CO₂ до 33–35 мм рт. ст. Начало ингаляции кислородно-воздушной смеси потоком 2 л/мин с FiO₂ 50% одновременно сопровождалось включением постоянной в/в инфузии пропофола шприцевым дозатором со скоростью 50–80 мкг/кг в 1 мин в канюлированную v. jugularis int. dex., с обеспечением постоянства показателей BIS. После выхода на расчетную скорость работы насоса аппарата ИК подачу пропофола с прежней скоростью производили в венозный контур АИК с постоянным контролем BIS. После пережатия аорты прекращали ИВЛ. При снижении расчетной скорости перфузии ниже 50% и возобновлении ИВЛ подачу исследуемого анестетика пациенту продолжали в v. jugularis int. dex. по той же методике, что и до ИК.

Хирургические аспекты операции и временные параметры ИК во всех группах не имели различий (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов

Table 2. Comparative characteristics of intra-operative data of the patients

Параметры	Десфлуран (n = 30)*	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)**
Кол-во шунтов, шт.	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,7	3,1 ± 0,5
Время ИК, мин	143,6 ± 29,9	136,6 ± 22,7	133,2 ± 23,3
Время аноксии, мин	76,9 ± 14,2	74,3 ± 15,1	73,7 ± 11,3
Время операции, мин	431,0 ± 24,4	427,0 ± 31,1	433,0 ± 28,7

Примечание: здесь и в табл. 4

* – различия между группами ингаляционных анестетиков не достоверны, $p > 0,05$,

** – различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков не достоверны, $p > 0,05$

Точки исследования: Т1 – через 15 мин после начала анестезии; Т2 – после установки катетера в коронарный синус сердца (т. е. до ишемии); Т3 – после окончания этапа реваскуляризации, но до снятия зажима с аорты; Т4 – через 20 мин реперфузии после снятия зажима с аорты; Т5 – через 20 мин после отключения ИК; Т6 – через 20 мин после окончания экспозиции анестетика (в ОРИТ); Т7 и Т8 – через 12 и 24 ч после окончания операции.

На этапах Т1 и Т5–Т8 одновременно фиксировали показатели гемодинамического профиля, а начиная с Т5 – оценивали наличие/отсутствие признаков ППСН. Кроме того, регистрировали продолжительность нахождения пациента в ОРИТ и в клинике, продолжительность ИВЛ, а также инотропной и вазопрессорной поддержки. Для исследования уровня лактата и пирувата с целью оценки выраженности ишемии миокарда забирали кровь из коронарного синуса сердца в точках Т2–Т4. Оценку уровня повреждения миокарда оценивали в Т7 и Т8 по величине плазменного тропонина I.

Статистика. Полученные подгруппы сравнивали как межгрупповым, так и внутригрупповым методом. Данные анализировали с применением программы Statistica 10.0 (Dell, Inc., USA) и электронных таблиц Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., USA) с надстройкой AtteStat. Для оценки характера распределения использовали тест Колмогорова – Смирнова. Сравнение групп с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента, данные представлены как $M \pm \sigma$. В случае ненормального распределения применяли U-критерий Манна – Уитни и данные представлялись как медиана с межквартильным размахом. Статистически значимыми считали различия данных и корреляции при $p < 0,05$. Частоту развития ППСН оценивали по методу четырехпольных таблиц с получением критерия χ -квадрат.

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие интра- и послеоперационные изменения гемодинамики, представлены в табл. 3.

Преднагрузка. На предперфузионном этапе ДЗЛА находилось в пределах нормальных значений (6–12 мм рт. ст.) у пациентов всех трех групп. После прекращения ИК на фоне инфузионной нагрузки введенным праймом уровень его значимо прирастал во всех группах ($p < 0,05$), но межгрупповых различий не имелось. Послеоперационная динамика характеризовалась постепенным снижением показателя. При этом различия между исследуемыми группами также отсутствовали. Аналогичным образом изменялось и центральное венозное давление: до и после ИК значимых различий между группами ($p > 0,05$) не было. После выполнения перфузии и основного этапа операции уровень показателя значимо синхронно вырастал ($p < 0,05$), но не превышал нормальных референсных значений (4–10 мм рт. ст.).

Таблица 3. Сравнительная характеристика гемодинамических данных**Table 3. Comparative characteristics of hemodynamic rates**

Точки исследования	Десфлуран (n = 30)	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)
	ДЗЛА (мм рт. ст.)		
До ИК (Т1)	8,0 (6,3–9,8)	6,5 (6,0–8,0)	8,0 (4,0–10,0)
После ИК (Т5)	10,0 (9,0–12,8)	10,0 (9,0–12,0)	10,0 (9,0–13,0)
30 мин п/о (Т6)	10,0 (8,3–11,8)	10,0 (7,0–12,0)	11,0 (9,0–14,0)
12 ч п/о (Т7)	9,0 (7,0–10,8)	8,5 (6,8–10,0)	9,0 (8,0–10,0)
24 ч п/о (Т8)	9,5 (8,0–12,0)	9,0 (7,8–10,3)	10,0 (8,5–12,3)
СИ (л · мин · м ⁻²)			
До ИК (Т1)	1,9 (1,7–2,2)	1,9 (1,8–2,2)	2,3 (2,0–2,5)
После ИК (Т5)	2,5 (2,3–2,8)	2,3 (2,1–2,5)	2,7 (2,5–2,9)
30 мин п/о (Т6)	2,6 (2,1–2,9)*	2,4 (1,8–2,6)*	2,0 (1,9–2,3)
12 ч п/о (Т7)	2,6 (2,3–3,0)	2,3 (2,1–2,6)	2,3 (2,0–2,5)
24 ч п/о (Т8)	3,0 (2,6–3,3)*	2,4 (2,1–2,8)	2,4 (2,1–2,7)
ИОПСС (дин · с · см ⁻⁵ · м ⁻²)			
До ИК (Т1)	3 373,8 (2 800,9–3 801,2)*	2 969,3 (2 712,7–3 602,3)*	2 710,9 (2 587,6–3 045,9)
После ИК (Т5)	2 185,2 (1 835,6–2 565,7)	2 474,8 (2 101,6–2 664,6)	2 115,5 (1 756,0–2 296,5)
30 мин п/о (Т6)	2 480,9 (2 284,6–2 915,4)*	3 032 (2 223,3–3 660,8)	3 100,5 (2 842,3–2 940,1)
12 ч п/о (Т7)	1 997,9 (1 870,8–2 365,7)*	2 399,7 (2 152,7–2 801,6)	2 677,1 (2 303,9–2 940,1)
24 ч п/о (Т8)	2 072,2 (1 866,2–2 378,9)	2 222,6 (1 965,8–2 717,9)	2 553,3 (2 244,3–2 772,4)
Фракция выброса, %			
На 3-и сут п/о периода	61,6 ± 4,0	60,5 ± 5,9	61,5 ± 3,7

Сократимость миокарда. Базовый показатель сократимости миокарда (СИ) в исследованных группах до ИК не имел значимых различий. После завершения ИК и основного этапа операции отмечено значимое ($p < 0,01$) его повышение, которое происходило синхронно во всех группах. По окончании операции СИ в группах № 1 и 2 оставался стабильным ($p > 0,05$), а вот в группе № 3 отмечено его значимое снижение ($p < 0,01$). Возникшее различие между группами (№ 1, 2 и 3) получило статистическое подтверждение ($p < 0,05$). К 12-му ч после операции данное различие нивелировалось за счет роста СИ в группе пропофола. К исходу 1-х сут наибольшие значения СИ зафиксированы у пациентов, оперированных с использованием десфлурана, но при сравнительной оценке статистическая значимость различий ($p < 0,05$) у них проявилась только с группой пропофола. Различий в значении показателя в группах № 1 и 2 не было.

Индекс ударной работы левого желудочка (ИРЛЖ) до ИК был самым большим в группе с пропофолом ($p < 0,05$). Однако после окончания перфузии произошло выравнивание уровня во всех группах за счет значимого ($p < 0,05$) прироста показателя у пациентов, оперированных с использованием ингаляционных анестетиков. Отсутствие различий между исследуемыми группами проявилось и в послеоперационном периоде. Следует, однако, отметить, что уровень ИРЛЖ на всех этапах фиксации данных и во всех группах был ниже принятых референсных значений ($44–56 \text{ г} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{сокращ.}^{-1}$).

Производительная способность правого желудочка сердца (ИРПЖ) на стартовом этапе исследования была значимо больше в группе пропофола ($p < 0,05$). Как и ИРЛЖ, ИРПЖ во всех группах имел тенденцию к значимому увеличению после ИК ($p < 0,01$), особенно в группах № 1 и 2, что приводило к исчезновению межгрупповых различий ($p > 0,05$).

В первые 12 ч пребывания в ОРИТ отмечена тенденция к снижению ИРПЖ во всех группах, но особенно в 3-й, где оно оказалось значимым ($p < 0,01$). Это привело к возникновению различий ($p < 0,05$) между группами с ингаляционными и неингаляционными анестетиками. В следующие 12 ч послеоперационного периода за счет некоторого повышения работы правого желудочка в группах с ингаляционной анестезией межгрупповые различия устранились. На всех этапах исследования значения ИРПЖ были ниже нормальных ($7–10 \text{ г} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{сокращ.}^{-1}$).

Постнагрузка. Стартовый уровень индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) у пациентов в группах с ингаляционной анестезией значимо превосходил таковой в группе пропофола ($p < 0,01$). При этом, независимо от методики анестезии, показатель превышал референсные значения ($1\,200–2\,500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^{-2}$). После выполнения основного этапа операции и отключения от ИК отмечено снижение ИОПСС во всех исследуемых группах ($p < 0,01$). К концу операции картина выглядела иначе: в группе с пропофолом уровень показателя значимо возрастал ($p < 0,01$), и он даже значимо ($p < 0,05$) был выше, чем в группе № 1 (по сравнению с группой № 2 различия оказа-

лись недостоверными). ИОПСС к исходу 12 ч пребывания пациентов в ОРИТ снижался во всех группах, причем это снижение было значимым ($p < 0,05$). По-прежнему сохранялось значимое различие между уровнем ИОПСС в группах № 3 и 1 ($p < 0,05$). За вторые 12 ч послеоперационного периода снижение ИОПСС в обеих группах продолжалось, но в группе с пропофолом уровень показателя по сравнению с группой № 1 (десфлуран) все равно сохранялся более высоким ($p < 0,05$).

Итоговые данные о развитии ППСН представлены в табл. 4. Среди пациентов, которым в контур аппарата ИК подавали ингаляционный анестетик, через 30 мин после окончания ИК критерии развития ППСН выявлены у 30 человек (19 – при использовании десфлурана, 11 – севофлурана). 22 из них требовали введения препаратов инотропного действия в связи со снижением АД менее 60 мм рт. ст. В группе № 3 критериям развития ППСН отвечали 9 пациентов, всем им потребовалось подключение фармакологической инотропной поддержки.

Таблица 4. Частота констатации постперфузионной сердечной недостаточности
Table 4. Frequency of post-perfusion cardiac failure

Группа	30 мин п/ИК	10 мин п/о	12 ч п/о	24 ч п/о
Десфлуран (n = 30)*	19 (66,6%)	6 (20,0%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)
Севофлуран (n = 28)	11 (39,2%)	4 (14,3%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)
Пропофол (n = 17)**	9 (58,8%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)

Через 20 мин после окончания подачи анестетиков, после прибытия пациентов в ОРИТ, количество пациентов с проявлениями ППСН в группах № 1 и 2 снизилось до 10 человек (соответственно 6 и 4). При этом инотропная поддержка сохранялась у 8 больных.

В группе с пропофолом также отмечено снижение числа больных с проявлениями ППСН (2 человека). Им также продолжена инотропная поддержка, причем длительно, поскольку снижение АД менее 60 мм рт. ст. у них отмечалось как на 12-й, так и на 24-й ч пребывания в ОРИТ. В группах с ингаляционной анестезией на 12-й ч пребывания в ОРИТ признаки ППСН сохранялись у 8 пациентов (3 – при использовании десфлурана, 5 – севофлурана). На 24-й ч пребывания в ОРИТ число таких пациентов сокращалось вдвое (1 – при использовании десфлурана и 3 – севофлурана).

Таким образом, через 30 мин после прекращения ИК, независимо от вида используемого анестетика, зафиксировано наибольшее число случаев проявления ППСН. При этом в большинстве случаев фиксировали снижение как СИ, так и среднего АД, что обусловило применение фармакологической поддержки адекватной гемодинамики. После окончания оперативного вмешательства и экспозиции

анестетика число пациентов с проявлениями ППСН во всех группах значительно снижалось. Однако при статистической обработке значимых различий в частоте развития ППСН на всех этапах фиксации данных получить не удалось. Таким образом, в итоге ППСН в группах с десфлураном и с севофлураном развивалась не реже, чем в группе сравнения.

При исследовании проб крови из коронарного синуса отметили, что стартовые уровни лактата и пирувата, как маркеров ишемии, во всех группах не превышали референсных значений (0,6–1,9 ммоль/л). До пережатия аорты уровень лактата в группе сравнения значимо превышал таковой в группе № 1 ($p < 0,05$) и незначимо – в группе № 2. На высоте аноксии рост лактата происходил во всех группах, где применяли ингаляционные анестетики ($p < 0,05$), но наиболее выраженным он был при использовании севофлурана. В то же время в группе с пропофолом рост лактата в этой точке измерений не наблюдали. Эти различия между группами с неингаляционным и ингаляционным анестетиками оказались значимыми ($p < 0,05$). На этапе реперфузии нарастание уровня лактата в группах с ингаляционной анестезией останавливалось. В группе же сравнения наблюдалась противоположная картина: зафиксировано резкое значимое увеличение содержания лактата в коронарном синусе ($p < 0,01$), которое приводило к появлению значимых различий между группами № 3 и 1 при отсутствии значимой разницы с группой № 2 (рис. 1). В конечном итоге, однако, степень прироста уровня лактата от исходных значений до фиксируемых на этапе реперфузии во всех группах оказалась практически одинаковой (в группах № 1 и 2 – в 2 раза, в группе № 3 – в 1,8 раза).

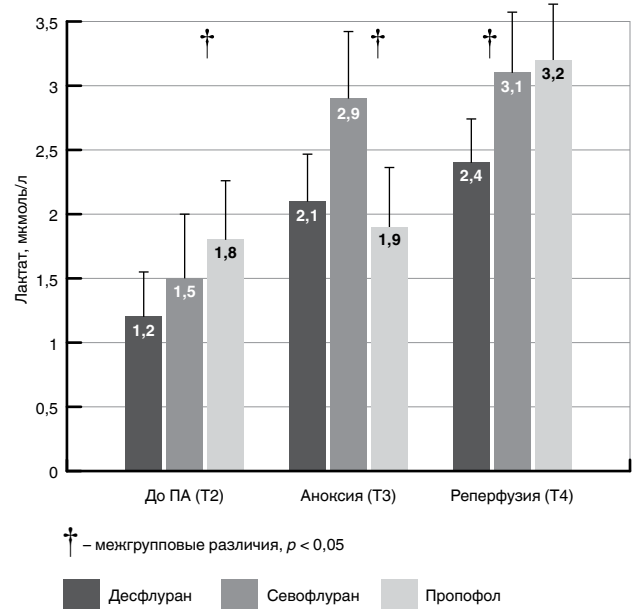


Рис. 1. Изменения концентрации лактата в крови коронарного синуса сердца
Fig. 1. Changes in the lactate level in the blood of cardiac coronary sinus

Уровень пирувата в крови из коронарного синуса до пережатия аорты не имел различий в исследуемых группах ($p > 0,05$) и не превышал принятых нормальных значений (30–100 мкмоль/л). На высоте аноксии в группах с ингаляционной анестезией уровень пирувата значимо возрастал ($p < 0,01$), в то же время в группе с пропофолом он не изменялся по сравнению со стартовым и был меньше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и 2. Однако если на этапе реперфузии уровень пирувата при использовании обоих ингаляционных анестетиков не менялся по сравнению с предыдущей точкой исследования, то в группе сравнения рост этого показателя ($p < 0,01$) был существенным. Таким образом, к 30-й мин реперфузии уровни пирувата во всех группах вновь сравнивали, и выраженность этого прироста по сравнению с исходными значениями оказалась примерно одинаковой (рис. 2).

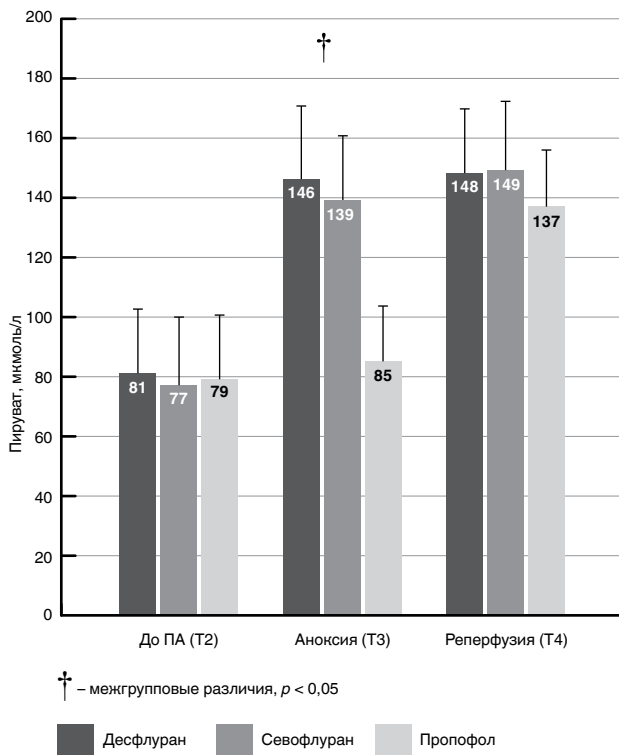


Рис. 2. Изменения концентрации пирувата в крови коронарного синуса сердца

Fig. 2. Changes in the pyruvate level in the blood of cardiac coronary sinus

Объяснить возрастание уровня пирувиноградной кислоты в коронарном синусе можно тремя аспектами: а) отражением нарушения (в условиях недостатка АТФ) работы системы пируват-дегидрогеназного комплекса, транспортирующего молекулы пирувата в митохондрию; б) постепенным угнетением анаэробного пути метаболизма, приводящего к торможению превращения пирувата в лактат; в) уменьшением доли реакций трансаминирования аланина и пирувата, приводящего к накоплению последнего.

Представленные данные не позволяют детализировать, какой из этих механизмов на этапе аноксии

является приоритетным. Отмеченная тенденция к нарастанию уровня лактата и пирувата за время ИК соотносится с данными практически всех исследователей, изучавших динамику метаболизма в миокарде, и не является неожиданной. В данном исследовании, однако, проявились некоторые нюансы. В частности, обратило на себя внимание то, что на этапе аноксии рост в крови уровня лактата, как маркера ишемии миокарда, а также пирувата, как субстрата для его образования, при неингаляционной анестезии, в отличие от ингаляционной, был практически не заметен, а при анестезии десфлураном был менее выраженным, чем при использовании севофлурана. На первый взгляд, это можно связать с неодинаковым кардиопротективным эффектом пропофола, десфлурана и севофлурана. Однако после реперфузии, несмотря на продолжающееся действие анестетиков, повышение уровня лактата и пирувата, хотя и неодинаковое в разных группах, было зафиксировано снова. В результате степень изменения концентрации этих метаболитов по сравнению с исходным уровнем оказалась очень близкой друг к другу.

Учитывая тесную связь метаболизма лактата и пирувата, взаимозависимость изменения их концентраций, сочли необходимым проанализировать и динамику лактат-пируватного соотношения (ЛПС), изменения которого в ту или иную сторону могут более показательно отражать колебания интенсивности анаэробного метаболизма и судить о степени ишемии. Стартовое ЛПС в группе с десфлураном было меньше, чем в двух других группах ($p < 0,05$), хотя и превышало принятые референсные значения (до 10). Более высокий уровень лактата в группе сравнения на этом этапе обусловил значимо более высокое значение ЛПС.

На этапе аноксии в группах с ингаляционной анестезией значимый прирост уровня лактата компенсировался синхронным увеличением пирувата, что приводило к стабильности ЛПС. Особенно это было видно при анестезии десфлураном, хотя и применение севофлурана его достоверными изменениями не сопровождалось. При использовании пропофола уровень ЛПС по сравнению со стартовым значимо также не менялся, высокие значения показателя и значимая разница между группами с ингаляционной и неингаляционной анестезией сохранялись.

После восстановления перфузии миокарда уровень ЛПС во всех группах практически остался на своем уровне (рис. 3), независимо от различий в изменении концентраций лактата и пирувата.

Таким образом, стабильность ЛПС в динамике во всех исследовательских группах свидетельствует, с нашей точки зрения, об отсутствии какого-либо преимущества от использования ингаляционных анестетиков на этапе ИК в рамках конкретной методики анестезии, в предотвращении ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. В то же время эти данные, безусловно, не исключают различий в действии анестетиков на определенные звенья

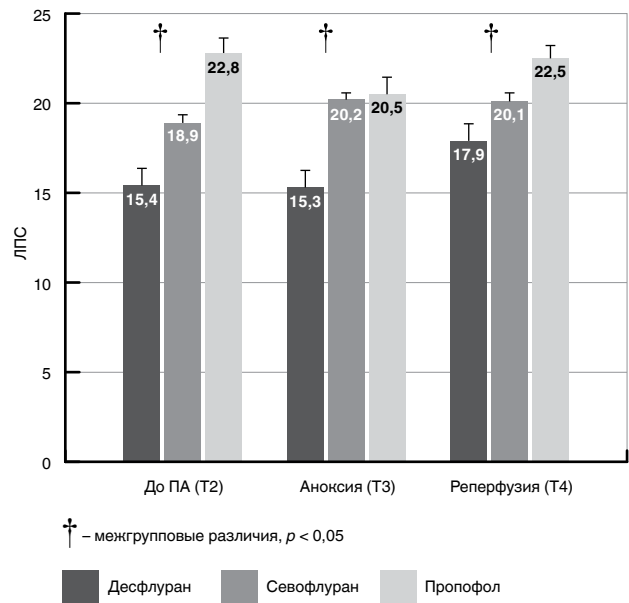


Рис. 3. Динамика лактат-пируватного соотношения в крови коронарного синуса сердца
Fig. 3. Changes in lactate-pyruvate ratio in blood of cardiac coronary sinus

обмена веществ кардиомиоцитов на этапе аноксии и реперфузии, для выявления которых требуются более глубокие исследования.

Продление использования ингаляционных анестетиков в период ИК, вопреки ожиданиям, не привело к клиническим различиям в течение послеоперационного периода. В частности, измерение уровня тропонина I, как маркера повреждения миокарда (рис. 4), через 12 ч после операции не выявило значимых различий между группами. На 24-й ч пребывания пациентов в ОРИТ отмечено значимое снижение уровня этого показателя у пациентов всех исследу-

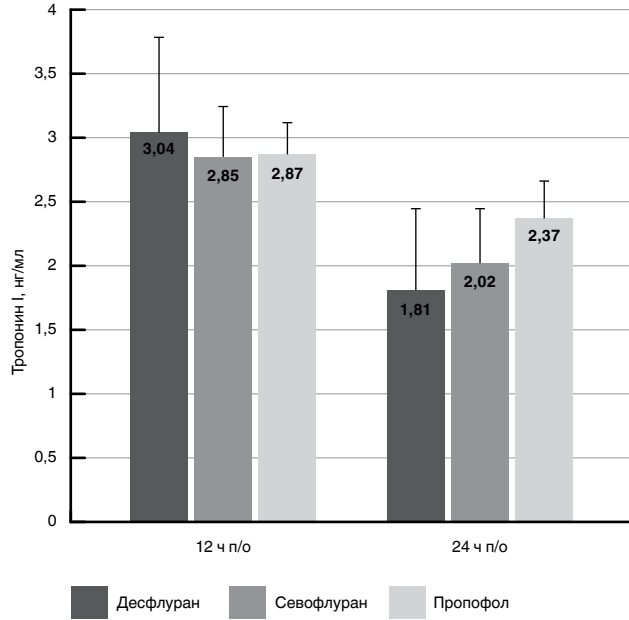


Рис. 4. Динамика концентрации тропонина I в послеоперационном периоде
Fig. 4. Changes in troponin I concentration in the post operative period

емых групп, при этом межгрупповых различий по уровню тропонина I также не зафиксировано. Такие показатели, как длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, во всех трех группах также оказались одинаковыми (табл. 5).

Таблица 5. Основные параметры течения послеоперационного периода

Table 5. Main parameters of the post-operative period

Параметр	Десфлуран (n = 30)*	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)**
В ОРИТ, сут	2,5 ± 1,3	2,5 ± 0,8	2,1 ± 0,3
В стационаре, сут	15,0 ± 5,5	16,0 ± 6,6	12,6 ± 2,9
Время ИВЛ, ч	18,0 ± 12,1	14,8 ± 7,1	13,4 ± 7,0
П/о летальность	0	2	1

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

* – различия между группами ингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$,

** – различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$

Заклучение

Вопросы защиты миокарда от ишемии при операциях с ИК волнуют не одно поколение специалистов. Одно из направлений в этой области связано с аспектами анестезиологического обеспечения, в том числе с возможностью фармакологической защиты кардиомиоцита препаратами для анестезии. Есть мнение, что ингаляционные анестетики третьего поколения имеют в этом плане преимущества перед всеми неингаляционными анестетиками, в том числе перед часто применяемым пропофоллом [3, 5–9]. Если исходить из того, что защитное действие ингаляционных анестетиков обусловлено не только эффектами фармакологического preconditionирования, но и спецификой их воздействия на электрохимические свойства мембраны и клеточный метаболизм [1, 2], то продление их действия на период ИК должно способствовать уменьшению частоты развития ППСН, в основе которой лежат ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда. По мнению некоторых авторов [4], применение такой методики позволяет улучшить результаты операций. Однако полученные нами данные не смогли подтвердить это предположение. Оказалось, что, несмотря на проявившиеся различия в динамике некоторых параметров сердечной деятельности в послеоперационном периоде, частота развития сердечной недостаточности после окончания процедуры ИК была одинаковой во всех группах. Не обнаружено различий и в динамике маркеров ишемии (лактат/пируват) и повреждения (тропонин I). Тот факт, что, вопреки ожиданиям, различия при оценке последствий ишемии и реперфузии в разных группах вообще не выявлены, не

столько подвергает сомнению результаты международных многоцентровых исследований (слишком мала выборка), сколько указывает на отсутствие явного эффекта от продления ингаляционной анестезии на период проведения ИК.

Вывод

Продление подачи ингаляционных анестетиков во время ИК не защищает миокард от ишемического и реперфузионного повреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Оптимизация методов анестезиологической защиты на основе оценки органопротективного действия галогенсодержащих анестетиков и их роли в предупреждении развития эндотелиальной и митохондриальной дисфункции», № гос. регистрации 115091630049

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

The research was performed within the state assignment "Optimization of methods of anesthetic protection based on the assessment of the organ protecting action of halogen-containing anesthetics and their role in the prevention of endothelium and mitochondrial dysfunction." State registration no. 115091630049

ЛИТЕРАТУРА

1. Вислобоков А. И., Звартау Э. Э., Полушин Ю. С., Алферова В. В., Буханков И. Г. Изменения внутриклеточных потенциалов и ионных токов нейронов моллюсков при вне- и внутриклеточном действии севофлурана и десфлурана // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 2. – С. 65–75.
2. Вислобоков А. И., Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Алферова В. В. Изменения электрофизиологических свойств нейронов под влиянием севофлурана и их роль в механизмах preconditionирования и цитопротекции // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 3. – С. 19–27.
3. Лихванцев В. В., Гребенников О. А., Филипповская Ж. С., Лопатин А. Ф., Черпаков Р. А., Скрипкин Ю. В. Анестетическое preconditionирование: определение, механизм реализации, клиническая значимость // Вестн. интенсивной терапии. – 2014. – № 4. – С. 55–59.
4. Хатинский А. С., Фурсов А. А., Бигашев Р. Б., Линева К. А., Грицан А. И. Применение севофлурана во время искусственного кровообращения в режиме нормотермии // Сибирское мед. обозрение. – 2010. – № 2. – С. 81–84.
5. de Hert S. G., Vlasselaers D., Barbé R. et al. A comparison of volatile and nonvolatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery // *Anaesthesia*. – 2009. – Vol. 64. – P. 953–960.
6. Doenst T., Borger M. A., Weisel R. D., Yau T. M., Maganti M., Rao V. Relation between aortic cross-clamp time and mortality - not as straightforward as expected // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 660–665.
7. Landoni G., Biondi-Zoccai G. G. L., Zangrillo A. et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials // *JCA*. – 2007. – Vol. 21. – P. 502–511.
8. Landoni G., Guarracino F., Cariello C., Franco A., Baldassarri R. et al. Volatile compared with total intravenous anesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 6. – P. 955–963.
9. McMullan V., Alston R. P., Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass // *Perfusion*. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 6–16.
10. Vinten-Johansen J., Nakanishi K. Postcardioplegia acute cardiac dysfunction and reperfusion injury // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1993. – Vol. 7, № 4 (Suppl. 2). – P. 6–18.

REFERENCES

1. Vislobokov A.I., Zvartau E.E., Polushin Yu.S., Alferova V.V., Bukhankov I.G. Changes in intracellular potentials and ion fluxes of neurons of mollusks by extracellular and intracellular action of sevoflurane and desflurane. *Vestn. Anesteziologii I Reanimatologii*, 2015, no. 2, pp. 65-75. (In Russ.)
2. Vislobokov A.I., Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Alferova V.V. Changes of electrophysiological properties of neurons caused by sevoflurane and their role in pre-conditioning and cytoprotection mechanisms. *Vestn. Anesteziologii I Reanimatologii*, 2015, no. 3, pp. 19-27. (In Russ.)
3. Likhvantsev V.V., Grebennikov O.A., Filippovskaya Zh.S., Lopatin A.F., Cherpakov R.A., Skripkin Yu.V. Anesthetic pre-conditioning: definition, implementation mechanism, clinical value. *Vestn. Intensivnoy Terapii*, 2014, no. 4, pp. 55-59. (In Russ.)
4. Khatinskiy A.S., Fursov A.A., Bigashev R.B., Linev K.A., Gritsan A.I. Use of sevoflurane during cardiopulmonary bypass under normothermia. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2010, no. 2, pp. 81-84. (In Russ.)
5. de Hert S.G., Vlasselaers D., Barbé R. et al. A comparison of volatile and nonvolatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*, 2009, vol. 64, pp. 953-960.
6. Doenst T., Borger M.A., Weisel R.D., Yau T.M., Maganti M., Rao V. Relation between aortic cross-clamp time and mortality - not as straightforward as expected. *Eur. J. Cardiothorac Surg.*, 2008, vol. 33, no. 4, pp. 660-665.
7. Landoni G., Biondi-Zoccai G.G.L., Zangrillo A. et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JCA*, 2007, vol. 21, pp. 502-511.
8. Landoni G., Guarracino F., Cariello C., Franco A., Baldassarri R. et al. Volatile compared with total intravenous anesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br. J. Anaesth.*, 2014, vol. 113, no. 6, pp. 955-963.
9. McMullan V., Alston R.P., Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2015, vol. 30, no. 1, pp. 6-16.
10. Vinten-Johansen J., Nakanishi K. Postcardioplegia acute cardiac dysfunction and reperfusion injury. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1993, vol. 7, no. 4, suppl. 2, pp. 6-18.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.

Молчан Николай Сергеевич

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com

Жлоба Александр Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела биохимии научно-исследовательского центра.
E-mail: zhloba@mail.spbnit.ru

Кобак Андрей Евгеньевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: kobak2006@yandex.ru

Хряпа Александр Александрович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заведующий
отделением анестезиологии-реанимации
научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022.

Nikolay S. Molchan

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: johnwolver2@gmail.com

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and
Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: polushin1@gmail.com

Alexander A. Zhloba

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Biochemistry Department of Research Center.
Email: zhloba@mail.spbnit.ru

Andrey E. Kobak

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: kobak2006@yandex.ru

Alexander A. Khryapa

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department of Research Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: alex_khryapa@yahoo.com