

Н.В. Цыган¹, М.М. Одинак¹, А.С. Пелешок¹,
С.П. Марченко¹, А.Б. Наумов¹, А.П. Трашков²,
А.Г. Васильев², Г.Г. Хубулава¹, В.В. Леванович²

Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Резюме. Изложены современные представления о патогенезе повреждения головного мозга, частоте и структуре неврологических осложнений при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения. Установлено, что основными повреждающими факторами являются гипоперфузия и эмболия. При изучении послеоперационных нарушений функций нервной системы особое внимание необходимо уделять оценке когнитивных нарушений. Обобщены фундаментальные и клинические данные об используемых интраоперационных методах защиты головного мозга, в том числе гипотермии, антеградной и ретроградной церебральной перфузии. Показано, что в условиях гипотермической остановки кровообращения наиболее эффективным методом представляется антеградная церебральная перфузия. Перспективы защиты головного мозга при реконструктивных операциях на дуге аорты связаны с изучением возможностей фармакологической нейропротекции, эффективности препаратов с мультимодальным механизмом действия.

Ключевые слова: нейропротекция, защита головного мозга, последствия кардиохирургических операций, искусственное кровообращение, гипотермия, церебральная перфузия.

Послеоперационные нарушения функций нервной системы остаются основной причиной летальных исходов и отдаленных последствий реконструктивных операций на дуге аорты [30, 51]. Актуальность проблемы высока в связи с трудоспособным возрастом большинства пациентов, а также увеличением числа операций в результате улучшения диагностики патологии дуги аорты [5, 19].

Мультифакториальный риск повреждения всех уровней нервной системы при реконструктивных операциях на дуге аорты связан с хирургической операцией и искусственным кровообращением. Наиболее частыми неврологическими осложнениями являются мозговой инсульт, делирий и когнитивные нарушения в послеоперационном периоде, что характерно для всех кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения.

Симптомное повреждение головного мозга развивается после 4–19% операций на дуге аорты [5, 37, 39, 54]. При различных кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения частота церебральных инсультов составляет 1–3%, когнитивных нарушений через 1 мес. после операции – 30–80%, через 3–6 мес. – 10–60% [50, 62]. Высокая вариабельность данных о частоте неврологических осложнений может быть связана с различиями в способах оценки, совершенствованием методов нейровизуализации и расширением возможностей диагностики когнитивных нарушений.

Мозговой инсульт является достоверным предиктором летального исхода, поздней экстубации, длительного нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительной госпитализации после хирургических операций на дуге аорты [45]. Все чаще к серьезным осложнениям относят послеоперационные когнитивные нарушения, оказывающие долгосрочное влияние на выживаемость пациентов, трудоспособность и качество жизни, особенно у пожилых людей [34, 41, 67]. Даже минимальное ишемическое повреждение головного мозга может приводить к развитию сосудистых когнитивных нарушений [17]. Согласно определению, данного L.S. Rasmussen в 2001 г., послеоперационная когнитивная дисфункция – это когнитивное расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периодах, клинически проявляющееся нарушениями памяти, мышления, внимания, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (снижение показателей в послеоперационном периоде не менее чем на 10% от дооперационного уровня), что влечет за собой проблемы обучения, снижение умственной работоспособности и настроения (цит. по: [21]). Частота послеоперационных когнитивных нарушений после хирургических операций составляет 25–80% в зависимости от критериев оценки и сроков выявления, типа операции, возраста и уровня образования пациента, длительности анестезии, инфекционных осложнений. Для поздних послеоперационных когнитивных нарушений достоверным фактором риска является возраст

[58, 62]. По данным Н. Abildstrom et al. [27], в 1% случаев послеоперационные когнитивные нарушения могут носить стойкий характер.

В ретроспективном плане первые исследования когнитивных функций в послеоперационном периоде были посвящены последствиям кардиохирургических операций. Было установлено, что когнитивные нарушения развиваются вследствие диффузного страдания вещества головного мозга и могут сохраняться значительно дольше, чем очаговый неврологический дефицит вследствие локального повреждения [53, 64, 65, 72]. Частота преходящих когнитивных нарушений после кардиохирургических операций ориентировочно в два раза выше по сравнению с хирургическими операциями иного профиля [41].

В раннем послеоперационном периоде после кардиохирургического лечения в качестве когнитивных нарушений часто расценивают делирий – флюктуирующее состояние с острым началом. Делирий может проявляться нарушением сознания, дезориентацией в пространстве, времени и собственной личности, галлюцинациями, психомоторным возбуждением, нарушением цикла сон-бодрствование, страхом, тревогой, эйфорией, апатией. Развитие делирия наблюдается преимущественно в первые сутки после операции, носит транзиторный и обратимый характер. Послеоперационные когнитивные нарушения дебютируют спустя несколько дней или недель, могут сохраняться длительное время [41]. Основную роль в развитии когнитивных нарушений после кардиохирургических операций играют искусственное кровообращение, а также остановка кровообращения и гипотермия [34, 41, 42, 66]. На примере коронарного шунтирования И.А. Вознюк с соавт. [7] показали, что диффузная энцефалопатия в два раза чаще встречается после операций в условиях искусственного кровообращения по сравнению с операциями на работающем сердце.

По данным D.A. Palanzo [60], количество тяжелых неблагоприятных последствий применения аппаратов искусственного кровообращения снизилось с 1:1000 в 1980 г. до 1:1453 в 2000 г., что свидетельствует о повышении безопасности этого метода экстракорпорального кровообращения. Для понимания патогенеза повреждения головного мозга необходимо выделить ряд важных этапов кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. После канюляции нескольких крупных сосудов, которая при выраженном атеросклерозе может являться причиной церебральной эмболии, начинается искусственное кровообращение – кровь из полых вен или правого предсердия попадает в аппарат искусственного кровообращения и затем в аорту или бедренную артерию; в сердце подают кардиоплегический раствор. Искусственное кровообращение может проводиться в режиме нормотермии или гипотермии, при которой тело постепенно охлаждается, уменьшается кислородный запрос тканей, однако повышается вязкость крови [14, 50, 61]. При достижении целевых значений температуры возможна контролируемая остановка

кровообращения (циркуляторный аррест), во время которого может выполняться перфузия внутренних органов, изолированная перфузия головного мозга через брахиоцефальные сосуды.

Основными повреждающими факторами при искусственном кровообращении являются гипоперфузия и эмболия, дополнительными – непulsирующий характер и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, изменения гематозенцефалического барьера, артериовенозный дисбаланс, системные проявления воспаления, ишемическое и реперфузионное повреждение, генетическая предрасположенность [6, 20, 25, 39, 50, 51, 63]. Гипоперфузия является сопутствующим фактором всех этапов кардиохирургических операций. Индукция в наркоз приводит к снижению скоростных показателей церебрального кровотока на 30%, искусственное кровообращение – на 20% от исходной величины [15].

Микроэмболия в условиях искусственного кровообращения имеет место во всех случаях, происходит на различных этапах операций и носит смешанный характер. Хирургические манипуляции могут являться причиной церебральной эмболии, например, атероземболия при манипуляциях на атеросклеротически измененных сосудах, массивная эмболия при снятии венозных линий аппарата искусственного кровообращения [13]. Контакт клеток крови с синтетическими материалами аппарата искусственного кровообращения, процессы обмена газов, фильтрации и нагнетания крови вызывают активацию форменных элементов и системы свертывания с образованием микротромбов, вызывающих церебральную эмболию и дисфункцию эндотелия. Эмболию в условиях искусственного кровообращения также могут вызывать газовые пузырьки, капли жира, денатурированный белок, частицы пластического материала. Количество микроэмболов и их состав во многом определяется длительностью операции, температурным режимом искусственного кровообращения и реологическими характеристиками крови. Микроэмболы газового происхождения регистрируются в течение 2 ч, в то время как материалы эмболы – до 4 ч послеоперационного периода. Концентрация глюкозы в крови свыше 10 ммоль/л является достоверным предиктором гиперагрегации эритроцитов [2]. Количество интраоперационно зарегистрированных микроэмболических сигналов не влияет на частоту развития послеоперационной когнитивной дисфункции, однако массивная эмболия может приводить к повреждению головного мозга [12, 15].

Непulsирующий кровоток индуцирует системную вазоконстрикцию в течение всего периода искусственного кровообращения и последующих нескольких часов преимущественно за счет развития эндотелиальной дисфункции. Pulsирующий кровоток уменьшает вазоконстрикцию, системные проявления воспаления, улучшает микроциркуляцию. Ряд авторов [24, 26, 50] не находят подтверждений приоритета pulsирующего кровотока, что может быть связано как с техническими особенностями, так и с различиями в способах оценки.

При перфузии аппаратом искусственного кровообращения нарушается ауторегуляция мозгового кровотока, который становится зависим от объемной скорости перфузии больше, чем от величины среднего артериального давления. Нарушение ауторегуляции может быть связано не только с гипоперфузией и непulsирующим характером кровотока, но и с вазомоторным действием лекарственных средств. Высокая частота когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде у больных старшей возрастной категории может быть связана с исходным нарушением реактивности сосудов мозга [15].

Повреждение гематоэнцефалического барьера при искусственном кровообращении и гипотермии показано T. Okamura et al. [59] в экспериментальном исследовании на свиньях, которые являются наиболее адекватным объектом для моделирования патологии сердца и сосудов [73].

Особенностями операций на дуге аорты являются полная остановка кровообращения, пережатие брахиоцефальных сосудов длительностью до 1 ч и более. Возникающая при этом гипоперфузия сопровождается резким уменьшением синтеза макроэргических соединений – при нормотермической остановке кровообращения содержание аденозинтрифосфата в головном мозге снижается на 50% в течение 3,8 мин [14]. Гипоксическое повреждение головного мозга на фоне гипоперфузии носит фазный характер, зависит от содержания макроэргических соединений и интенсивности энергезависимых процессов в клетках [9]. Гипоперфузия приводит к увеличению концентрации CO₂ и ацидозу, уменьшающему интенсивность кровотока. Накопление недоокисленных продуктов вызывает отек, что может дополнительно усилить нарушение перфузии тканей мозга, особенно в области коры [3, 11, 31]. Степень гипоксии или ишемии головного мозга может оказаться недостаточной для некротической гибели клеток, однако привести к активации их программированной гибели преимущественно по типу апоптоза [23, 50].

В нервной ткани апоптоз возникает при нарушениях ионного, аминокислотного и энергетического обмена на клеточном уровне, что может быть связано с высокой степенью дифференцировки нейронов и клеток глии, особенностями их энергообеспечения и взаимодействия [16]. При остром нарушении церебральной перфузии апоптоз может развиваться вследствие как ишемического, так и реперфузионного повреждения, основные пути его активации и развития опосредованы каспазой-8 и -3 [23]. Sato Y. et al. [63] показали повышение уровня мРНК проапоптотических (Bax, каспаза-2) и антиапоптотических (Bcl-2, Bcl-x) белков в головном мозге крыс через 3 ч после нормотермического искусственного кровообращения длительностью 90 мин. Ганглиозид GM1, эритропоэтин и эндотелиальный фактор роста вырабатываются при церебральной гипоксии, а также обладают нейротрофическим действием [18], что позволяет предположить их участие в защите головного мозга. Активация патогенетических и саногенетических механизмов нервной

ткани, возможно, зависит от состояния генетического аппарата. J.G. Allen et al. [29] установили, что у собак при гипотермической остановке кровообращения и искусственном кровообращении происходит обширная активация генов, которая отсутствует при выполнении только искусственного кровообращения.

Для контроля состояния головного мозга во время операций с использованием искусственного кровообращения используют различные методы инструментальной диагностики – церебральную оксиметрию, транскраниальную доплерографию, электроэнцефалографию, моторные вызванные потенциалы [2, 10, 22, 69]. При непроницаемости височных окон для выполнения доплерографии возможно использование трансорбитального доступа, однако мощность излучения при этом не должна превышать 10 мВт/см² [8].

Нейропротекция – это стратегия или комбинация стратегий, которая препятствует, прерывает или замедляет каскад патологических биохимических или молекулярных событий, способствующих необратимому ишемическому повреждению нервной ткани [44]. Первичная нейропротекция прерывает ранние этапы ишемического каскада, быстрой некротической гибели клеток, вторичная – уменьшает активацию отсроченных, в том числе апоптотических, механизмов гибели клеток, отдаленные последствия ишемии (рис. 1) [9].

Прошедшие 20 лет можно считать началом эры исследований в области нейропротекции, о чем свидетельствует устойчивый рост количества публикаций по данной проблеме – от 20 в 1991 г. до 1340 в 2011 г. (по данным Pubmed). В то же время, количество публикаций по защите головного мозга при кардиохирургических операциях в 1991–2011 гг. осталось стабильным – около 25 в год (рис. 2).

Повышение интереса исследователей к нейропротекции связано с совершенствованием морфологических и лабораторных методов диагностики, нейровизуализации, расширением фундаментальной нейроморфологической базы и, что наиболее существенно, появлением новых фармакологических препаратов с разнообразными нейропротективными и нейротрофическими механизмами действия. В то же время в исследованиях по защите головного мозга при операциях на сердце основное внимание уделяется нефармакологической нейропротекции – совершенствованию хирургической, анестезиологической и перфузиологической тактики.

Основными направлениями защиты головного мозга при реконструктивных операциях на дуге аорты являются совершенствование хирургической техники (быстрота манипуляций, профилактика эмболии), модернизация аппаратов искусственного кровообращения, снижение метаболического запроса (гипотермия, контроль кислотно-основного равновесия, применение анестетиков), адекватное энергетическое обеспечение и удаление метаболитов (изолированная перфузия головного мозга, ультрафильтрация, контроль кислотно-основного

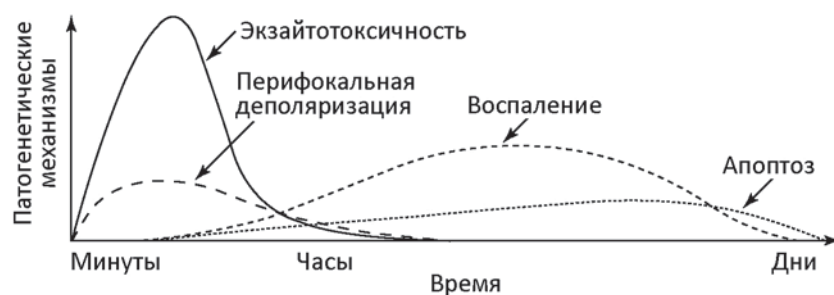


Рис. 1. Предполагаемый каскад повреждающих событий при очаговой церебральной ишемии (по: Dirnagl U. et al., 1999)

равновесия и гематокрита), фармакологическая нейропротекция [14, 31, 45, 51].

Впервые гипотермия при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения была применена W.C. Sealy et al. [46] в 1958 г. В 1962 г. будущий начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова доцент Г.А. Акимов в диссертации на соискание доктора медицинских наук отразил результаты обследования 614 пациентов, в том числе оперированных по поводу пороков сердца и крупных сосудов. Г.А. Акимов убедительно показал, что «гипотермия является эффективным средством профилактики осложнений со стороны нервной системы при общих острых нарушениях кровообращения и кислородной недостаточности различного происхождения, что позволяет считать гипотермию ценным методом в практике хирургии сердца при необходимости проведения внутрисердечных оперативных вмешательств с выключением сердца из кровообращения» [1]. Спустя 50 лет гипотермия по-прежнему считается эффективным, простым и воспроизводимым методом защиты головного мозга при операциях в условиях искусственного кровообращения [35, 38].

При выполнении рутинных кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения используются нормотермия, умеренная гипотермия (28–34°C) или глубокая гипотермия (13–28°C). Даже умеренная гипотермия обладает нейропротективным действием за счет уменьшения эксайтотоксичности [50]. В исследовании M. Tiiainen et al. [68] была показана безопасность умеренной гипотермии (33°C) с позиций когнитивных нарушений и нейропсихологического дефицита у пациентов с внебольничной остановкой кровообращения на фоне нарушений сердечного ритма. Увеличение глубины гипотермии снижает метаболический запрос нервной ткани (примерно на 5% на каждый градус) и увеличивает продолжительность нейропротективного действия – 30–45 мин при охлаждении до 18°C. Охлаждение тела ниже 13°C значительно повышает риск развития осложнений, не связанных с ишемией мозга [14, 30, 31]. Ю.В. Белов с соавт. [5] показали безопасность остановки кровообращения в условиях 13–18°C длительностью от 5 до 92 мин.

Даже при относительно низкой температуре полное отсутствие нейрональной активности не может быть гарантировано, поэтому во многих клиниках охлаждение

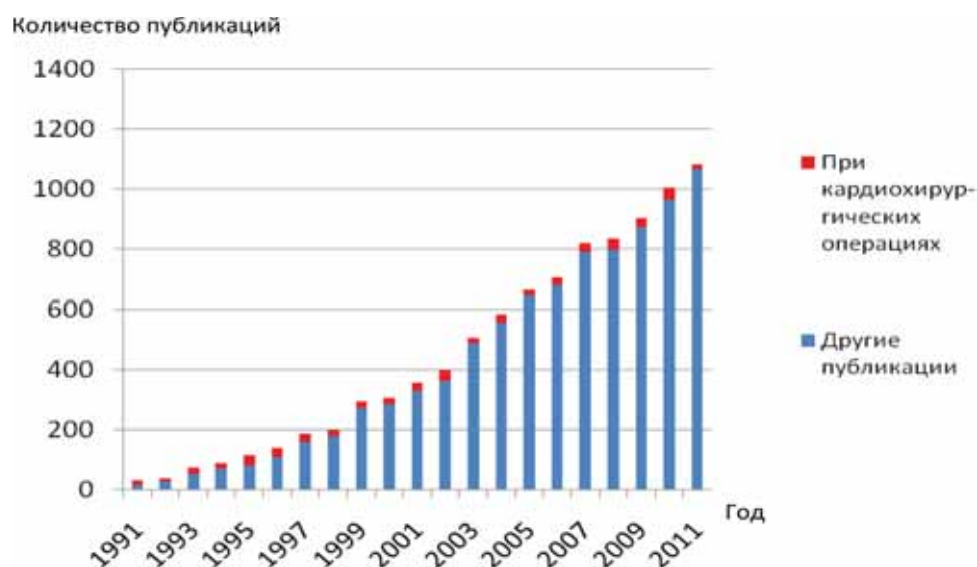


Рис. 2. Количество публикаций по проблеме нейропротекции (по данным Pubmed)

производят на 2–3°C ниже температуры, при которой наступило «молчание» по данным электроэнцефалографии [14]. К недостаткам гипотермии также можно отнести ее отсутствие на этапах операции с высокой вероятностью повреждения головного мозга (например, канюляция аорты), а необходимость длительного охлаждения и последующего длительного согревания пациента несет риск гипертермического повреждения, так как стандартные способы термометрии не всегда позволяют точно оценить температуру головного мозга. В последнем случае возможным решением является термометрия в назофарингеальной области, а также локальное охлаждение головного мозга льдом [30, 32, 43, 46, 50]. Существенным недостатком изолированного применения гипотермии при остановке кровообращения является реперфузионное повреждение, происходящее при восстановлении церебрального кровотока. За время отсутствия кровотока развивается эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся преобладанием синтеза и секреции вазоконстрикторных соединений над вазодилатирующими, поэтому при реперфузии резко повышается сосудистое сопротивление, что может сохраняться в течение 8 ч после восстановления мозгового кровотока и усиливаться при кровотечении, гипоксии, анемии, синдроме малого сердечного выброса, артериальной гипотензии и гипокапнии [14].

Вышеперечисленные особенности гипотермии могут способствовать отсроченному повреждению головного мозга. В экспериментальном исследовании на свиньях A. Mennander et al. [56] показали, что по результатам гистологического исследования с применением метода TUNEL единичные апоптотические клетки выявляются с первого дня после гипотермической остановки кровообращения, а наиболее высокие значения апоптотического индекса – через 7 дней преимущественно в области корковых инфарктов мозга.

Общее содержание CO_2 и уровень pH в брахиоцефальных сосудах регулируют мозговой кровоток в течение всего периода искусственного кровообращения во всех температурных зонах [24]. Понижение температуры тела ведет к повышению растворимости CO_2 , снижению его парциального давления (PaCO_2) и повышению концентрации ионов водорода, т.е. развитию ацидоза. Для регулирования общего содержания CO_2 и уровня pH используются два режима – alpha-stat и pH-stat. Режим alpha-stat основан на поддержании постоянного значения общего содержания CO_2 , pH-stat – на поддержании постоянного значения PaCO_2 и pH [12]. В настоящее время нет единого мнения о приоритете одного из этих режимов, ряд авторов предлагают последовательное применение этих методов на разных этапах операции, а также их использование в зависимости от особенностей операции [50]. Так, в экспериментальном исследовании на свиньях Z.-J. Li et al. [55] показали, что в условиях умеренной гипотермии (31°C) сатурация кислорода в ткани головного мозга выше при использовании режима alpha-stat, а в условиях глубокой гипотермии (15°C) – при использовании режима pH-stat.

Относительно самостоятельной задачей является профилактика и своевременная коррекция гипертермии в послеоперационном периоде. В течение двух суток после искусственного кровообращения наиболее высокие значения температуры тела наблюдаются через 7 и 21 ч после завершения операции [47]. H.P. Grocott et al. [48] установили связь между гипертермией в первые сутки послеоперационного периода и когнитивным дефицитом через 6 нед. после операции с использованием искусственного кровообращения.

Для выполнения большинства хирургических операций на дуге аорты необходима остановка кровообращения, длительность которой выходит за рамки нейропротективного действия глубокой гипотермии. В этих условиях для защиты нервной ткани без использования более глубокого охлаждения успешно используются две основные методики изолированного кровоснабжения головного мозга – антеградная и ретроградная церебральные перфузии. По сравнению с глубокой гипотермией, селективная церебральная перфузия имеет ряд преимуществ: метаболическое обеспечение головного мозга; удаление продуктов анаэробного метаболизма и, следовательно, поддержание pH мозга; удаление активирующих нейротрансмиттеров и уменьшение экзайтотоксичности; уменьшение реперфузионного повреждения [14].

Впервые антеградную перфузию мозга при хирургических операциях на дуге аорты применили D.A. Cooley и M.E. DeBakey в 1956 г. [14]. Результаты клинического использования этого вида церебральной перфузии, полученные D.A. Cooley et al. [33] и W.H. Frist et al. [40], оказались неудовлетворительными, что могло быть связано с применением распространенных в начале 1980-х гг. нормотермического или умеренного гипотермического режимов [35]. Дальнейшее совершенствование методики привело к ее широкому применению и на сегодняшний день, по мнению А.Б. Белевитина с соавт. [4], R.R. Dias et al. [35], J. Bachet [31], M. Misfeld et al. [57], антеградная церебральная перфузия является наиболее эффективным методом защиты головного мозга при гипотермической остановке кровообращения. В то же время антеградная перфузия мозга является технически более сложной методикой, поскольку требует канюляции ветвей дуги аорты, сопровождающейся высоким риском атероземболических осложнений [14]. Длительность нейропротективного действия глубокой гипотермии и антеградной перфузии составляет до 80 мин [30]. Основным преимуществом антеградной перфузии является физиологичное направление кровотока, при котором отсутствуют венозная гипертензия и связанный с ней отек головного мозга. Важным параметром является объемная скорость кровотока: при 20°C метаболические потребности головного мозга обеспечиваются антеградной перфузией со скоростью 30 мл/кг/мин, а при 15°C – 10 мл/кг/мин; необходимо контролировать показатель среднего артериального давления в лучевых артериях (40–70 мм рт. ст.) либо в сонных артериях (60–70 мм рт. ст.), что позволит под-

держат церебральный кровоток на уровне 600–1000 мл/мин (10 мл/кг/мин). Антеградная перфузия может осуществляться билатерально (через брахиоцефальные сосуды с обеих сторон), а также унилатерально (через брахиоцефальный сосуд с одной стороны). В последнем случае кровоток в головном мозге осуществляется за счет Виллизиева круга и корковых коллатералей. Из всех вариантов антеградной перфузии головного мозга при операциях на дуге аорты наиболее действенным и безопасным является унилатеральная перфузия через правую подмышечную артерию [4, 5]. Важно учитывать, что при одинаковых условиях кровотока в головном мозге при билатеральной перфузии будет выше, чем при унилатеральной перфузии [30].

В 1988 г. Y. Ueda et al. сообщили об успешных результатах инфузии оксигенированной крови в верхнюю полую вену, т.е. ретроградной церебральной перфузии [35]. Длительность нейропротективного действия глубокой гипотермии и ретроградной перфузии составляет 40–60 мин [70], при применении краниocereбрального охлаждения и фармакологической защиты – до 80 мин [11]. Основными преимуществами этого вида церебральной перфузии являются техническая простота процедуры, равномерное глубокое охлаждение головного мозга за счет обширного вовлечения венозных синусов, а также ретроградное удаление газовых и материальных эмболов, что особенно важно при хирургических вмешательствах на пораженной атеросклеротическим процессом дуге аорты [5, 30]. Недостатком ретроградной перфузии является венозная гипертензия, способствующая увеличению внутричерепного давления и отека головного мозга. Для профилактики венозной гипертензии давление в яремной вене при ретроградной перфузии крови не должно превышать 20–25 мм рт. ст. (100–500 мл/мин). Ретроградная перфузия широко использовалась в конце 1990-х гг., однако по данным E. Apostolakis, K. Akinosoglou [30] в настоящее время применяется лишь 15–20% кардиохирургов применяют этот метод в связи с недостаточной убедительностью его преимуществ.

Таким образом, накопленный экспериментальный и клинический опыт доказал эффективность и безопасность глубокой гипотермии, антеградной и ретроградной перфузии, однако по сей день не существует однозначных рекомендаций о приоритетности одного из этих методов при операциях на дуге аорты [4, 31, 38, 70, 71].

Эффективность защиты головного мозга при операциях на дуге аорты зависит от уровня гематокрита и, вероятно, гликемии. Низкий уровень гематокрита (менее 20%) связан с повышенным риском летального исхода и послеоперационных когнитивных нарушений. Оптимальным значением гематокрита во время операции считается 22–30%. Предполагается, что гипергликемия в интра- и послеоперационном периоде может способствовать повреждению головного мозга, но к настоящему времени доказательной базы по этому вопросу не существует [30, 50].

Совершенствование хирургической и перфузионной тактики позволило значительно сократить частоту

фатального и грубого поражения головного мозга при реконструктивных операциях на дуге аорты, однако проблема защиты мозга по-прежнему актуальна, что делает перспективным изучение возможностей фармакологической нейропротекции.

В отличие от клинических, в большинстве экспериментальных исследований убедительно доказан положительный эффект нейропротективной терапии как при операциях в условиях искусственного кровообращения, так и при ишемическом церебральном инсульте. Причинами диссонанса результатов исследований могут быть гетерогенность патологических процессов и особенности методологии исследований, что требует решения проблемы комплексной оценки состояния головного мозга при операциях с использованием искусственного кровообращения. Различия результатов экспериментальных и клинических исследований также могут быть связаны с недостаточным влиянием препаратов на отсроченную активацию запрограммированной гибели клеток [28, 30, 50]. Ее фармакологическая коррекция является отдельной крупной задачей, прежде всего, в связи со сложной перекрестной системой регуляции механизмов гибели на разных иерархических уровнях – от генома до рецепторного аппарата (рис. 3) [23].

В рамках нейропротективной тактики при острых нарушениях мозгового кровообращения изучены более 35 групп лекарственных препаратов, что может объясняться как разнообразием патогенетических механизмов повреждения, так и высокой потребностью в нейропротективных решениях в современной клинической практике. Вопросы организации и проведения доклинических и клинических исследований препаратов для лечения ишемического инсульта регулярно обсуждаются в рамках международного круглого стола STAIR. Ключевой рекомендацией 7-го круглого стола STAIR в 2011 г. стала необходимость продолжения исследований нейропротективной терапии ишемического инсульта. Перспективными направлениями исследований являются быстрое начало лечения, оценка эффективности препаратов в сочетании с тромболитической терапией и, что актуально для кардиохирургических пациентов, использование препаратов с мультимодальным механизмом действия [28].

Для защиты головного мозга при кардиохирургических операциях изучены тиопентал, пропофол, нимодипин, магния сульфат, маннитол, аprotинин, глюкокортикостероиды, бета-блокаторы, простагландин, ганглиозид ГМ1, лидокаин, агонист ГАМК-рецепторов клонидин, антагонист NMDA-рецепторов ремачемид, антиоксидант пегорготин, моноклональное антитело к C5 системы комплемента пекселизумаб, однако рекомендации с высоким уровнем доказательности по их использованию в качестве нейропротективных препаратов отсутствуют [50].

Широко применяемые в хирургической практике анестетики оказывают нейропротективное действие за счет уменьшения спонтанной электрической активности нейронов и тем самым уменьшения энергопотребления

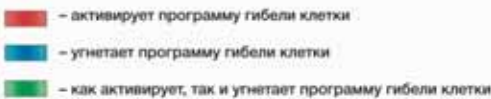


Рис. 3. Схема активации и регуляции программированной гибели клеток (по: Черешнев В.А. с соавт., 2011)

и восприимчивости клеток к гипоксии, что особенно актуально для коры головного мозга [64, 65].

Для уменьшения системной воспалительной реакции при операциях в условиях искусственного кровообращения применяются глюкокортикостероиды и оксид азота [51]. В экспериментальном исследовании на свиньях J. Heikkinen et al. [49] показали, что при моделировании гипотермической остановки кровообращения применение аprotинина (ингибитора протеиназ) сопровождалось снижением уровня лактата в головном мозге, уменьшением внутричерепного давления, частоты церебральных инсультов и сроков неврологического восстановления. Нейропротективный эффект аprotинина был продемонстрирован в исследовании на культуре нейронов мышей [52].

Таким образом, основной риск повреждения нервной системы при реконструктивных операциях на дуге аорты связан с хирургической операцией и искусственным кровообращением. В условиях гипотермической остановки кровообращения наиболее эффективным нефармакологическим методом защиты головного мозга представляется антеградная церебральная перфузия. Накопленные фундаментальные и клинические данные об особенностях повреждения, режимах перфузии, способах защиты

головного мозга и клинических исходах в сочетании с расширением возможностей клинической, лабораторной, инструментальной диагностики и увеличением арсенала нейропротективных фармакологических препаратов, в том числе с мультимодальным механизмом действия, делают возможным дальнейшее совершенствование защиты головного мозга при реконструктивных операциях на дуге аорты.

Литература

1. Акимов, Г.А. Изменения нервной системы при острой недостаточности кровообращения и дыхания: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Г.А. Акимов. – СПб., 1962. – 33 с.
2. Алиев, С.М. Мозговой кровоток в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М. Алиев. – М., 2010. – 25 с.
3. Аракелян, В.С. Профилактика церебральных осложнений при коррекции врожденной деформации дуги аорты / В.С. Аракелян, А.А. Иванов // Успехи современ. естествозн. – 2011. – № 10. – С. 17–21.
4. Белевитин, А.Б. Хирургическое заболевание грудной аорты / А.Б. Белевитин [и др.] // Мед. акад. журн. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 45–52.
5. Белов, Ю.В. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм и расслоений восходящего отдела и дуги аорты / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, Ф.В. Кузнецкий // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 5. – С. 5–16.

6. Бокерия, Л.А. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием / Л.А. Бокерия [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – № 3. – С. 90–94.
7. Вознюк, И.А. Церебральные осложнения при коронарном шунтировании / И.А. Вознюк, Н.А. Арсенова, Г.Г. Хубулава // Медлайн. – 2009. – Т. 10. – С. 150–159.
8. Гайдар, Б.В. Общие принципы транскраниальной доплерографии / Б.В. Гайдар [и др.] // Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. – СПб.: Элби, 2008. – 281 с.
9. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
10. Ерофеев, А.А. Интраоперационные факторы риска развития неврологических осложнений при хирургическом лечении заболеваний сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Ерофеев. – СПб., 1995. – 21 с.
11. Захаров, С.Л. Ретроградная перфузия головного мозга в анестезиологическом обеспечении реконструктивных операций на дуге аорты: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Л. Захаров. – Новосибирск, 2010. – 27 с.
12. Кузнецов, А.Н. Кардиогенная и артерио-артериальная церебральная эмболия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.Н. Кузнецов. – СПб., 2001. – 42 с.
13. Кузнецов, А.Н. Транскраниальная доплерография в детекции церебральной эмболии / А.Н. Кузнецов // Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. – Иваново: Издательство МИК, 2004. – С. 181–195.
14. Локшин, Л.С. Современные методы искусственного кровообращения в хирургии аорты и сердца / Л.С. Локшин [и др.] // Кардиол. и серд.-сосуд. хирург. – 2008. – № 1. – С. 52–66.
15. Мозалев, А.С. Мозговой кровоток и когнитивные расстройства при операциях на сердце: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Мозалев. – М., 2009. – 20 с.
16. Одинак, М.М. Апоптоз в этиологии и патогенезе заболеваний нервной системы / М.М. Одинак [и др.] // Программированная клеточная гибель / Под ред. проф. В.С. Новикова. – СПб.: Наука, 1996. – С. 176–195.
17. Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин. – СПб.: ВМедА, 2006. – 158 с.
18. Одинак, М.М. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М.М. Одинак, Н.В. Цыган. – СПб.: Наука, 2005. – 158 с.
19. Покровский, А.В. Клиническая ангиология / А.В. Покровский. – М.: Медицина, 2004. – Т. 1. – 808 с.
20. Светлова, Н.Ю. Патфизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением / Н.Ю. Светлова // Анест. и реаним. – 2006. – № 3. – С. 24–27.
21. Усенко, Л.В. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста / Л.В. Усенко [и др.] / Метод. рекоменд. – Днепропетровск: Б.и., 2008. – 60 с.
22. Федуллова, С.В. Мониторинг мозгового кровотока при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Федуллова. – М., 2007. – 21 с.
23. Черешнев, В.А. Фармакологическое регулирование программированной гибели клеток / В.А. Черешнев [и др.] / Под ред. В.А. Черешнева. – СПб.: Наука, 2011. – 255 с.
24. Шевченко, Ю.Л. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг / Ю.Л. Шевченко [и др.]. – СПб.: Наука, 1997. – 152 с.
25. Шевченко, Ю.Л. Кардиогенный и ангиогенный церебральный инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления) / Ю.Л. Шевченко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. – 272 с.
26. Шиганов, М.Ю. Пульсирующий и неппульсирующий режимы искусственного кровообращения при операциях аортокоронарного шунтирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Шиганов. – СПб., 2009. – 18 с.
27. Abildstrom, H. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International study of post-operative cognitive dysfunction / H. Abildstrom [et al.] // Acta anaesthesiol. scand. – 2000. – Vol. 44, № 10. – P. 1246–1251.
28. Albers, G.W. Stroke treatment academic industry roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies / G.W. Albers [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42, № 9. – P. 2645–2650.
29. Allen, J.G. Transcriptional profile of brain injury in hypothermic circulatory arrest and cardiopulmonary bypass / J.G. Allen [et al.] // Ann. thorac. surg. – 2010. – Vol. 89, № 6. – P. 1965–1971.
30. Apostolakis, E. The methodologies of hypothermic circulatory arrest and of antegrade and retrograde cerebral perfusion for aortic arch surgery / E. Apostolakis, K. Akinosoglou // Ann. thorac. cardiovasc. surg. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 138–148.
31. Bachet, J. What is the best method for brain protection in surgery of the aortic arch? Selective antegrade cerebral perfusion / J. Bachet // Cardiol. clin. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 389–401.
32. Cook, D.J. Cerebral hyperthermia during cardiopulmonary bypass in adults / D.J. Cook [et al.] // J. thorac. cardiovasc. surg. – 1996. – Vol. 111. – P. 268–269.
33. Cooley, D.A. Surgical treatment of aneurysms of the transverse aortic arch: experience with 25 patients using hypothermic techniques / D.A. Cooley [et al.] // Ann. thorac. surg. – 1981. – Vol. 32, № 3. – P. 260–272.
34. Cronberg, T. Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia / T. Cronberg [et al.] // Resuscit. – 2009. – Vol. 80, № 10. – P. 1119–1123.
35. Dias, R.R. Cerebral protection: sites of arterial cannulation and brain perfusion routes / R.R. Dias [et al.] // Braz. j. cardiovasc. surg. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 235–240.
36. Dirnagl, U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, M.A. Moskowitz // Trends. neurosci. – 1999. – Vol. 22, № 9. – P. 391–397.
37. Dossche, K.M. Antegrade selective cerebral perfusion in operations on the proximal thoracic aorta / K.M. Dossche [et al.] // Ann. thorac. surg. – 1999. – Vol. 67, № 6. – P. 1904–1910.
38. Elefteriades, J.A. What is the best method for brain protection in surgery of the aortic arch? Straight DHCA / J.A. Elefteriades // Cardiol. clin. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 381–387.
39. Ergin, M.A. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome / M.A. Ergin [et al.] // J. thorac. cardiovasc. surg. – 1994. – Vol. 107, № 3. – P. 788–797.
40. Frist, W.H. A reconsideration of cerebral perfusion in aortic arch replacement / W.H. Frist [et al.] // Ann. thorac. surg. – 1986. – Vol. 42, № 3. – P. 273–381.
41. Funder, K.S. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery / K.S. Funder, J. Steinmetz, L.S. Rassmussen // Minerva anestesiol. – 2009. – Vol. 75. – P. 329–332.
42. Gao, L. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery / L. Gao [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 3664–3670.
43. Gega, A. Straight deep hypothermic arrest: experience in 394 patients supports its effectiveness as a sole means of brain preservation / A. Gega [et al.] // Ann. thorac. surg. – 2007. – Vol. 84, № 3. – P. 759–766.
44. Ginsberg, M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview / M.D. Ginsberg // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 111–114.
45. Goldstein, L.J. Stroke in surgery of the thoracic aorta: incidence, impact, etiology, and prevention / L.J. Goldstein [et al.] // J. thorac. cardiovasc. surg. – 2001. – Vol. 122, № 5. – P. 935–945.
46. Grigore, A.M. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery / A.M. Grigore [et al.] // Anesth. analg. – 2002. – Vol. 94. – P. 4–10.
47. Grigore, A.M. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? / A.M. Grigore [et al.] // Anesth. analg. – 2009. – Vol. 109, № 6. – P. 1741–1751.

48. Grocott, H.P. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery / H.P. Grocott [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 537–541.
49. Heikkinen, J. Aprotinin to improve cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in a surviving porcine model / J. Heikkinen [et al.] // *Heart surg. forum*. – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. E719–E724.
50. Hogue, C.W. Cardiopulmonary Bypass Management and Neurologic Outcomes: An Evidence-Based Appraisal of Current Practices / C.W. Hogue, C.A. Palin, J.E. Arrowsmith // *Anesth. analg.* – 2006. – Vol. 103, № 1. – P. 21–37.
51. Ishibashi, N. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model / N. Ishibashi [et al.] // *J. thorac. cardiovasc. surg.* – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 1408–1415.
52. Iwata, Y. Aprotinin confers neuroprotection by reducing apoptotic cell death / Y. Iwata [et al.] // *Asian cardiovasc. thorac. ann.* – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 170–173.
53. Juolasmaa, A. Effect of open heart surgery on intellectual performance / A. Juolasmaa [et al.] // *J. clin. neuropsychol.* – 1981. – Vol. 3, № 3. – P. 181–197.
54. Kazui, T. Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of antegrade selective cerebral perfusion / T. Kazui [et al.] // *Ann. thorac. surg.* – 2000. – Vol. 70, № 1. – P. 3–8.
55. Li, Z.-J. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral oxygenation: alpha-stat versus pH-stat / Z.-J. Li, X.-M. Yin, J. Ye // *J. Zhejiang. univ. sci.* – 2004. – Vol. 5, № 10. – P. 1290–1297.
56. Mennander, A. Apoptotic activity is increased in brain cortex infarct after hypothermic circulatory arrest in a porcine model / A. Mennander [et al.] // *Scand. cardiovasc. j.* – 2002. – Vol. 36, № 4. – P. 247–249.
57. Misfeld, M. What is the best strategy for brain protection in patients undergoing aortic arch surgery? A single center experience of 636 patients / M. Misfeld [et al.] // *Ann. thorac. surg.* – 2012. – Vol. 93, № 5. – P. 1502–1508.
58. Moller, J.T. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / J.T. Moller [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351, № 9106. – P. 857–861.
59. Okamura, T. Cardiopulmonary Bypass Increases Permeability of the Blood Cerebrospinal Fluid Barrier / T. Okamura [et al.] // *Ann. thorac. surg.* – 2010. – Vol. 89, № 1. – P. 187–194.
60. Palanzo, D.A. Perfusion safety: defining the problem / D.A. Palanzo // *Perfusion*. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 195–203.
61. Parissis, H. Brief review on systematic hypothermia for the protection of central nervous system during aortic arch surgery: a double-sword tool? / H. Parissis [et al.] // *J. cardiothorac. surg.* – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 153.
62. Rasmussen, L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention / L.S. Rasmussen // *Best prac. res. clin. anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 315–330.
63. Sato, Y. Differential cerebral gene expression during cardiopulmonary bypass in the rat: evidence for apoptosis? / Y. Sato [et al.] // *Anesth. analg.* – 2002. – Vol. 94. – P. 1389–1394.
64. Savageau, J.A. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment / J.A. Savageau [et al.] // *J. thorac. cardiovasc. surg.* – 1982A. – Vol. 84. – P. 585–594.
65. Savageau, J.A. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month reassessment / J.A. Savageau [et al.] // *J. thorac. cardiovasc. surg.* – 1982B. – Vol. 84. – P. 595–600.
66. Selnes, O.A. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery / O.A. Selnes, G.M. McKhann // *Ann. neurol.* – 2005. – Vol. 57. – P. 615–621.
67. Steinmetz, J. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction / J. Steinmetz [et al.] // *Anesth.* – 2009. – Vol. 110, № 3. – P. 548–555.
68. Tiainen, M. Cognitive and Neurophysiological Outcome of Cardiac Arrest Survivors Treated With Therapeutic Hypothermia / M. Tiainen, E. Poutiainen, T. Kovala [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 2303–2308.
69. Tobias, J.D. Changes in near infrared spectroscopy during deep hypothermic circulatory arrest / J.D. Tobias, P. Russo, J. Russo // *Ann. card. anesth.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 17–21.
70. Ueda, Y. What is the best method for brain protection in surgery of the aortic arch? Retrograde cerebral perfusion / Y. Ueda // *Cardiol. clin.* – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 371–379.
71. Usui, A. Risk-adjusted and case-matched comparative study between antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery: based on the Japan adult cardiovascular surgery database: the Japan cardiovascular surgery database organization / A. Usui [et al.] // *Gen. thorac. cardiovasc. surg.* – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 132–139.
72. Willner, A.E. Psychopathology and cognitive dysfunction five years after open-heart surgery / A.E. Willner, C.J. Rabiner // *Compr. psychiatry*. – 1979. – Vol. 20, № 5. – P. 409–418.
73. Zaragoza, C. Animal models of cardiovascular diseases / C. Zaragoza [et al.] // *J. biomed. biotechnol.* – 2011. – Article ID 497841. – 13 p.

N.V. Tsygan, M.M. Odinak, A.S. Peleshok, S.P. Marchenko, A.B. Naumov,
A.P. Trashkov, A.G. Vasilyev, G.G. Khubulava, V.V. Levanovich

Neuroprotection in reconstructive surgery of aortic arch

Abstract. Contemporary concept of brain damage pathogenesis, frequency and structure of neurological complications in cardiac surgery under cardiopulmonary bypass are presented. The brain is usually impaired mostly due to hypoperfusion and embolism. When studying the postoperative disorders of the nervous system, special attention should be paid to the cognitive dysfunction. Fundamental and clinical data concerning brain protection (including hypothermia, antegrade and retrograde cerebral perfusion) are summarized. Antegrade cerebral perfusion seems to be the most effective method of brain protection in hypothermic circulatory arrest. The prospects of pharmacological neuroprotection in reconstructive surgery of aortic arch are possibly associated with pharmacological neuroprotection, including drugs with multimodal mechanisms of action.

Key words: neuroprotection, brain protection, neurological complications in cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, hypothermia, cerebral perfusion.

Контактный телефон: +7-921-928-94-70; e-mail: 77tn77@gmail.com