

УДК 616.831-005.1-037-076:616.8-009.614:616.133-089-092.9

Оцінка різних видів анестезіологічного забезпечення операцій при ішемічному інсульті в експерименті

Носов А.Т., Дудукіна С.О., Бондар Л.В., Хохлов О.Г.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна
Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ, Україна

Проведене експериментальне дослідження впливу на головний мозок тіопентал-натрію та пропофолу на тлі тромбоемболічної ішемії. Доведена більш виражена нейропротективна дія тіопентал-натрію у порівнянні з такою пропофолу за даними електронно-мікроскопічного дослідження премоторної зони головного мозку в експерименті.

Ключові слова: ішемія, тіопентал-натрій, пропофол, електронна мікроскопія.

Каротидна ендартеректомія (КЕ) є одним з радикальних способів профілактики транзиторних ішемічних атак і гострого порушення мозкового кровообігу [6], доведена її ефективність при вираженому стенозі сонної артерії з клінічними проявами [2]. Поряд з тим, КЕ пов'язана з ризиком виникнення повторного інсульту і навіть смерті [9]. Висока частота (від 1,6 до 24%) періопераційних судинномозкових ускладнень обмежує профілактичну ефективність КЕ. До 60% ускладнень виникають під час виконання втручання, 40% — до і після операції [4, 7]. Хірургічна тактика при ураженні судин басейну сонних артерій сьогодні визначена [8], проте питання вибору виду та методу анестезії під час виконання оперативного втручання обговорюються. Анестезіологічне забезпечення таких операцій представляє певні труднощі, що пов'язане з попередженням ішемії на основному етапі втручання та безпекою виникнення різних ускладнень в інтраопераційному і ранньому післяопераційному періоді. Для проведення знеболення сьогодні використовують як регіонарну, так і загальну анестезію. Разом з тим контрольованих рандомізованих проспективних досліджень, в яких були б доведені довгострокові переваги однієї методики у порівнянні з іншою, немає [3]. Вибір виду анестезії ґрунтується на досвіді, компетенції хірурга та анестезіолога, можливостях моніторингу церебральної перфузії. Ми вважаємо за доцільне проведення загальної анестезії з метою адекватного захисту нейронів від гіпоксії під час хірургічної оклюзії внутрішньої сонної артерії. Пригнічення метаболічних процесів під час загальної анестезії є основним механізмом фармакологічного захисту головного мозку. Більшість авторів вважають введення барбітуратів доведено ефективним методом у людини [5]. Дані літератури щодо церебропротективного ефекту пропофолу суперечливі.

Метою роботи було визначення та порівняння нейропротективної дії пропофолу та тіопентал-натрію для оптимального анестезіологічного забезпечення під час виконання КЕ на підставі результатів електронно-мікроскопічного дослідження тканини головного мозку щурів на тлі ішемічного пошкодження.

Матеріали і методи дослідження. В експерименті у 33 безпородних білих щурів моделювали тромбоемболічну ішемію головного мозку шляхом введення в загальну сонну артерію зависі барію сульфату у воді у співвідношенні 4:5 [1]. Ця модель найбільш відповідає патофізіологічній моделі гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Оперативне втручання здійснювали під загальною анестезією. Залежно від гіпнотичного компоненту анестезіологічного забезпечення тварини розподілені на дві групи. Тваринам першої групи (15 щурів) внутрішньоочеревинно вводили тіопентал-натрій з розрахунку 10 мг/кг, тваринам другої групи (15 щурів) — пропофол з розрахунку 5 мг/кг. В кожній групі за даними електронно-мікроскопічного дослідження визначали зміни у сенсомоторній зоні ураженої півкулі головного мозку. Виділені 2 періоди дослідження: ранній — протягом 1 год після введення препаратів для наркозу та моделювання тромбоемболічної ішемії і віддалений — через 24 год після оперативного втручання. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. Протягом 5 хв забирали тканину головного мозку в ділянці сенсомоторної зони кори. У 3 тварин досліджували інтактну кору головного мозку. Отримані дані використані як контрольні щодо змін у структурі мозку при моделюванні інсульту.

В основу аналізу покладені морфометричні дослідження стану внутрішньоклітинних органел нейронів і синаптичного апарату нервових клітин, а також діаметра мікросудин і товщини маргінального набряку ендотеліоцитів, що дає

підстави для поглибленої оцінки змін, які виникають у тканині мозку, а також диференціювати ці зміни при тромбоемболічній ішемії за різних видів анестезіологічного забезпечення. Структурні зміни в нейронах і мікросудинах головного мозку оцінювали шляхом морфометричної обробки електронограм за допомогою системи аналізатора зображення IBAS-2000 фірми "Kontron" (Німеччина). Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері з використанням програм підрахунку, розроблених в лабораторії електронної мікроскопії Інституту. Вірогідність отриманих даних визначали за критерієм Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. При моделюванні тромбоемболічного інсульту на тлі наркозу тіопентал-натрієм вже через 1 год в структурі нейронів спостерігали помірно виражені дистрофічні зміни мітохондрій, в яких у 2 рази збільшувався ступінь набряку ($0,10 \pm 0,02$ — у нормі, $0,20 \pm 0,02$ — при ішемії); порушення цілісності крист і оболонок мітохондрій, що спричиняло їх часткову деструкцію, у зв'язку з чим, вірогідно, зменшувалася частка площі мітохондрій в цитоплазмі нейронів з ($35,0 \pm 2,5$) — у нормі до ($28,0 \pm 2,5$) — при ішемії. На тлі дистрофічних змін внутрішньоклітинних органел у 2,3 разу в порівнянні з контролем збільшувалася кількість лізосом і аутофагосом, що є одним з показників дистрофічних змін у цитоплазмі нервових клітин. Поряд з цим, слід відзначити, що на досить високому рівні залишалася білоксинтезуюча функція нейронів, оскільки в їх цитоплазмі містилася досить велика кількість вільних рибосом і полісом, а в ядрах клітин співвідношення хроматину і каріоплазми ядра було аналогічним такому у контролі. У структурі синаптичного апарату при ішемії спостерігали

набряк претерміналей, достовірне зменшення довжини активної зони синапсів, недостовірне зменшення кількості синаптичних везикул у пресинаптичних закінченнях нейронів ($80,0 \pm 4,0$ — у нормі, $70,0 \pm 4,5$ — при ішемії).

Зміни в структурі мікроциркуляторного судинного русла через 1 год після ішемії проявлялися дещо вираженим набряком відростків астроцитарної нейроглії, просвітлінням цитоплазми ендотеліоцитів на тлі помірно вираженого розширення просвіту мікросудин і стазу еритроцитів (рис. 1). При цьому слід відзначити, що морфометричні показники товщини ендотеліальної вистилки, а також мікропіноцитозної активності були у межах контрольних величин. За даними гістологічного дослідження тканини головного мозку через 24 год після моделювання інсульту на тлі наркозу тіопентал-натрієм спостерігали ознаки осередкового порушення мозкового кровообігу, що проявлялося розширенням і повнокров'ям внутрішньомозкових капілярів, значно вираженими дистрофічно-деструктивними змінами навколишніх мікросудин, нейронів і гліальних клітин, виявляли відростки нейронів, що пронизували паренхіму мозку, ознаки вакуолізації і напливи нейроплазми. Зміни структури мієлінових волокон на ультроструктурному рівні проявлялися нечіткістю контурів і розволокненням мієлінових провідників, що свідчило про порушення їх функціонального стану (рис. 2).

При моделюванні тромбоемболічної ішемії на тлі наркозу тіопентал-натрієм через 24 год у значній частині нейронів спостерігали дистрофічно-деструктивні зміни, що характеризувалися ознаками внутрішньоклітинного набряку з порушенням цілісності основної маси мітохондрій. За даними морфометрії ступінь набряку

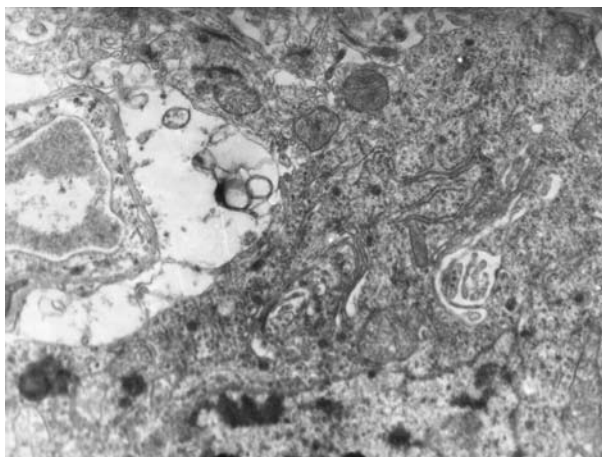


Рис. 1. Електронограма. Наркоз тіопентал-натрієм + ішемія. Помірно виражений перикапілярний набряк відростків астроцитарної нейроглії. $36. \times 10\ 000$.

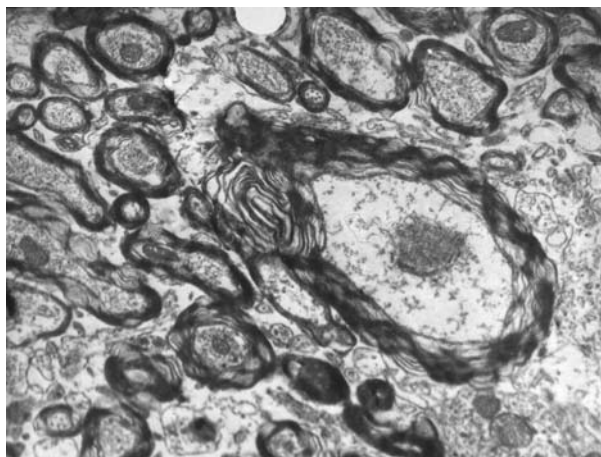


Рис. 2. Електронограма. Розволокнення і деструкція мієлінового волокна в корі головного мозку через 24 год після тромбоемболічної ішемії мозку на тлі наркозу тіопентал-натрієм. $36. \times 10\ 000$.

мітохондрій збільшувався у 2,5 разу і становив $0,25 \pm 0,02$. У полі зору мікроскопа видно частково або цілком зруйновані мітохондрії, внаслідок чого зменшувалася частка площі мітохондрій в 1,4 разу у порівнянні з нормою до $(25,0 \pm 2,0)$, що було статистично достовірним. В 1,3 разу в порівнянні з контролем зменшилася частка площі хроматину в ядрах нейронів, що свідчило про деяке пригнічення їх білоксинтезуючої функції. У цитоплазмі дистрофічнозмінених нейронів більш ніж у 2,5 разу збільшувалася кількість лізосом і аутофагосом, що також притаманне дистрофічним змінам (рис. 3).

Значною мірою змінювався синаптичний апарат нейронів: зменшувалася довжина активної зони синапсів (у 2 рази в порівнянні з контролем) і кількість синаптичних везикул у пресинаптичних закінченнях, що свідчило про порушення функції синаптичного апарату щодо міжнейрональної передачі нервового імпульсу.

Зазначені зміни структури нейронів виникають на тлі розладів внутрішньомозкового кровообігу, які проявлялися розширенням просвіту більшості мікросудин, перикапілярним набряком відростків астроцитарної нейроглії, помірним сплюсненням маргінальної частини ендотеліоцитів, значним (в 1,6 разу) зниженням у порівнянні з контролем активності мікропіноцитозу ендотеліоцитів. У значній частині мікросудин спостерігали стаз еритроцитів, що спричиняло порушення мікроциркуляторного кровообігу.

При моделюванні тромбоемболічної ішемії на тлі наркозу пропופолом вже через 1 год після введення в сонну артерію барію сульфату у більшості мікросудин спостерігали стаз

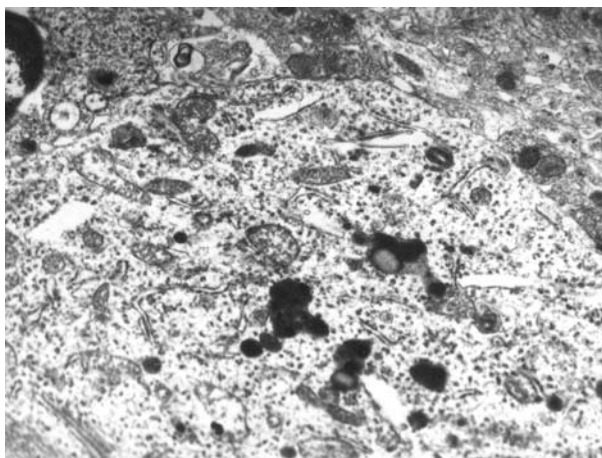


Рис. 3. Електронограма. Через 24 год після моделювання тромбоемболічної ішемії на тлі наркозу тіопентал-натрієм. Набряк і деструкція мітохондрій, підвищення активності лізосом у нервовій клітині сенсомоторної зони кори. Зб. $\times 10\ 000$.

еритроцитів на тлі деякого розширення їх просвіту (в 1,4 разу у порівнянні з контролем). При цьому в мікро судинах відзначали сплюснення маргінальної частини ендотеліоцитів з $(1,2 \pm 0,6)$ до $(0,9 \pm 0,2)$ нм, а також вірогідне, у порівнянні з контролем, зниження активності мікропіноцитозу — з $(10,0 \pm 1,5)$ до $(6,0 \pm 0,7)$. Крім того, у деяких спостереженнях виявлений перикапілярний набряк відростків астроцитарної нейроглії (рис. 4).

Порушення внутрішньомозкового кровообігу деякою мірою позначилося і на структурній цілісності нейронів. У більшості з них переважали ознаки внутрішньоклітинного набряку, що супроводжувалося достовірним (у 2,5 разу) збільшенням ступеня набряку мітохондрій — до $0,25 \pm 0,03$. При цьому у більшості з них була порушена структура крист і цілісність як зовнішньої, так і внутрішньої мембрани. У навколоядерній зоні відзначено часткову деструкцію апарату Гольджі. Зміни структури мітохондрій зумовлювали їх розпад, у зв'язку з чим вірогідно (на 10%) зменшувалася площа інтактних мітохондрій в цитоплазмі нейронів — з $(35,0 \pm 2,5)$ до $(25,0 \pm 2,5)\%$. На 10% зменшилася площа хроматину у каріоплазмі нейронів, що свідчило про зниження їх білоксинтезуючої функції. Внаслідок дистрофічних змін у нейронах спостерігали зміни у відростках нейронів, зокрема, в синаптичному апараті, що, безсумнівно, спричиняло порушення їх морфофункціонального стану. У синаптичних закінченнях спостерігали деструкцію активної зони синапсів (у 2 рази частіше у порівнянні з контролем) і зменшення синаптичних везикул у пресинаптичних закінченнях. При цьому відзначали набряк претерміналей.

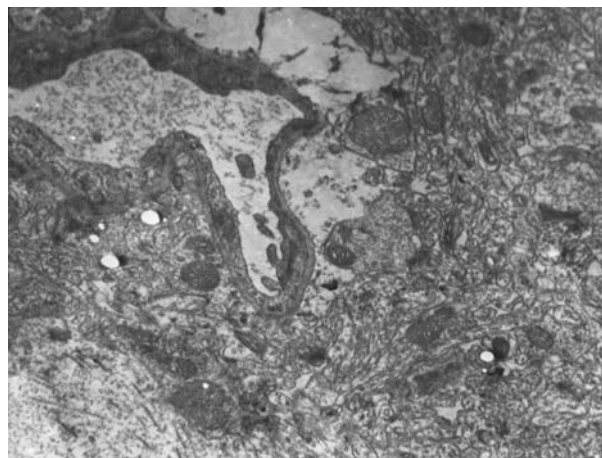


Рис. 4. Електронограма. Через 1 год після тромбоемболічної ішемії на тлі наркозу пропופолом. Сплюснення маргінальної частини ендотеліоцита, деструкція внутрішньоклітинних органел, перикапілярний набряк відростків астроцитарної нейроглії. Зб. $\times 10\ 000$.

Через 24 год після моделювання тромбоемболічного інсульту на тлі наркозу пропофолом за даними гістологічного дослідження серії напівтонких зрізів в ділянці сенсомоторної зони кори головного мозку спостерігали застійне повнокров'я судин, стаз еритроцитів, периваскулярний набряк різного ступеня (рис. 5). Поблизу цих мікросудин спостерігали виражені дистрофічні зміни нейронів з гіперхромною цитоплазмою, нечіткістю контурів і дистрофічними змінами відростків. Відзначені виражені зміни структури мієлінових волокон — їх розволокнення на тлі набряку структури нервового волокна, що найбільш чітко спостерігали на ультраструктурному рівні (рис. 6).

Висновки.

1. При моделюванні експериментального тромбоемболічного інсульту в умовах наркозу як тіопентал-натрієм, так і пропофолом, спостерігали ішемічне пошкодження нейронів і синаптичного апарату.

2. Протягом першої доби після моделювання експериментального інсульту інтрацелюлярний набряк і дистрофічні зміни нейронів прогресують, проте, вони менш виражені при використанні наркозу тіопентал-натрієм з розрахунку 10 мг/кг, ніж пропофолу з розрахунку 5 мг/кг.

3. В умовах ішемії значною мірою порушується синаптичний апарат нейронів в плані міжнейрональної передачі нервового імпульсу, більш вираженого при використанні пропофолу, ніж тіопентал-натрію.

4. Отримані експериментальні дані свідчать про доцільність застосування тіопентал-натрію з

розрахунку 10 мг/кг як гіпнотичного компоненту з більш вираженим нейропротекторним ефектом в порівнянні з пропофолом з розрахунку 5 мг/кг під час анестезіологічного забезпечення операцій, при яких прогнозують високий ризик виникнення церебральної ішемії.

Список літератури

1. Бондар Л.В. Трансплантація ембріональної нервової тканини в лікуванні гострої ішемії мозку в експерименті: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.05 / І-т нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова. — К., 2000. — 20 с.
2. Доказательная медицина: Ежегодный справочник. — 2002. — С.328–339.
3. Дюк Д. Секреты анестезии. — М.: „МЕДпресс-информ”, 2005. — 549 с.
4. Кобза І.І. Хірургічне лікування патологій внутрішньої сонної артерії // Серце і судини. — 2003. — №1. — С.85–89.
5. Коттрелл Дж.Е. Защита мезга // Анестезиология и реаниматология. — 1996. — №2. — С.81–85.
6. Лаврентьев А.В. Хирургическая патофизиология головного мозга и соответствующая хирургическая классификация ишемии головного мозга // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2002. — Т.3, №2. — С.29–34.
7. Ніконенко О.С., Губка О.В., Перцов В.І. та ін. Хірургічне лікування уражень брахіоцефальних артерій // Серце і судини. — 2003. — №1. — С.81–84.
8. Покровский А.В. “Классическая” каротидная эндартерэктомия // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2001. — Т.7, №1. — С.101–104.
9. Rotbwell P., Slattery J., Warlow C. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review // Br. M. J. — 1997. — V.315. — P.1571–1577.



Рис. 5. Мікрофото через 24 год після тромбоемболічної ішемії мозку на тлі наркозу пропофолом. Застійне повнокров'я, стаз еритроцитів у мікросудинах головного мозку. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. 36. ×600.

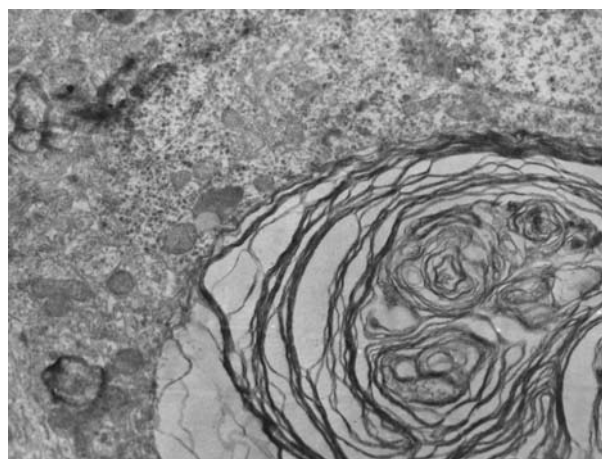


Рис. 6. Електронограма. Через 24 год після тромбоемболічної ішемії мозку на тлі наркозу пропофолом. Деструктивні зміни мієлінового нервового волокна. 36. × 8 000.

**Оценка различных видов
анестезиологического обеспечения операций
при ишемическом инсульте в эксперименте**

*Носов А.Т., Дудукина С.А., Бондарь Л.В.,
Хохлов А.Г.*

Проведено експериментальне дослідження впливу на головний мозок тіопентал-натрія і пропофолу на фоні тромбоемболічної ішемії. Доказано більш виражене нейропротективне діяння тіопентал-натрія по порівнянню з таким самим пропофолом за даними електронно-мікроскопічного дослідження премоторної зони головного мозку в експерименті.

**Assessment of surgical intervention different
types anaesthetic providing at an ischemic
stroke in the experiment**

*Nosov A.T., Dudukina S.A., Bondar L.V.,
Khokhlov A.G.*

Experimental research of thiopental-sodium and propofol influence on the cerebrum on a thromboembolic ischemia background was conducted. The most expressive neuroprotective action of thiopental-sodium was compared to propofol on the basis of elektronmykroskopic research of cerebrum motor area in experiment.

Коментар

до статті Носова А.Т., Дудкіної С.О., Бондаря Л.В., Хохлова О.Г. "Оцінка різних видів анестезіологічного забезпечення операцій при ішемічному інсульті в експерименті"

Питання анестезіологічного забезпечення нейрохірургічних операцій актуальне, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених цій проблемі. Особливий інтерес становить вибір препаратів для наркозу. З цією метою часто використовують тіопентал-натрію та пропофол (рекофол, диприван), оскільки ці препарати знижують внутрішньочерепний тиск, захищають мозок від вогнищевої ішемії.

В останній час деякі дослідники відзначають переваги пропофолу через його здатність швидко змінювати рівень свідомості під час наркозу та проведення керованої анестезії. Так, після припинення інфузії тіопентал-натрію свідомість відновлюється тільки через 15–20 хв, а пропофолу — через 6–8 хв. Під час виконання деяких нейрохірургічних операцій, особливо на судинах головного мозку, такі якості препарату мають особливе значення. При необхідності це дозволяє швидко відновити свідомість і контролювати адекватність колатерального кровотоку та ризик виникнення неврологічного дефіциту під час проведення маніпуляцій на певних відділах мозку.

Проте, необхідно відзначити, що наукових робіт, присвячених порівняльному вивченню впливу тіопентал-натрію і пропофолу на морфологічні зміни в мозку при ішемії немає. Автори роботи вперше почали вивчати цю проблему. В експерименті переконливо доведено, що дія тіопентал-натрію і пропофолу в еквінаротичних дозах (відповідно 10 та 5 мг/кг) на структури головного мозку дещо різниться. Аналіз отриманих морфометричних даних свідчить про більшу ефективність тіопентал-натрію для зменшення тяжкості патологічних процесів у нейронах, спричинених моделюванням церебральної ішемії, ніж пропофолу.

Беручи до уваги отримані авторами результати, необхідно продовжити дослідження в цьому напрямку, використовуючи різні дози наведених гіпнотичних засобів.

*Проф. Л.П.Ченкій
завідуючий кафедрою анестезіології і реаніматології
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця*