О влиянии компонентов анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения

Р.Р. Аджигалиев[1], А.Е. Баутин[2], В.В. Пасюга[1]

[1] ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Астрахань, Россия
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. В соответствии с экспериментальными и клиническими данными пропофол и морфин обладают противовоспалительными свойствами с потенциальной возможностью снижения общевоспалительной реакции после проведения операций с искусственным кровообращением (ИК).

Цель исследования. Изучить воздействие некоторых компонентов анестезии на проявления системного воспалительного ответа (СВО) в периоперационном периоде кардиохирургических операций с ИК.

Материалы и методы. Была изучена динамика содержания цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8)) до ИК, через 1, 3 и 24 ч после завершения ИК у 119 больных, которых рандомизировали в четыре группы. Пациентам 1-й группы проводили анестезию с использованием севофлурана и фентанила, пациентам 2-й группы — с использованием севофлурана и морфина, пациентам 3-й группы — с использованием пропофола и фентанила, пациентам 4-й группы — с использованием пропофола и морфина.

Результаты. Выявлено значимое увеличение содержания всех цитокинов уже через 1 ч после прекращения ИК во всех группах, что подтверждало развитие СВО. В группе пропофола и морфина концентрация маркеров была ниже, чем в других группах. Так, обнаружены значимые различия с группой 1 (севофлуран и фентанил) в концентрации ИЛ-6 через 3 ч ($p = 0{,}004$) и через 24 ч ($p = 0{,}018$); ИЛ-8 через 1 ч ($p = 0{,}003$); ФНО через 1 ч ($p = 0{,}001$) и через 3 ч

The influence of anesthesia components on systemic inflammatory response during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Article

R.R. Adzhigaliev[1], A.E. Bautin[2], V.V. Pasyuga[1]

[1] FSBI "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federatio., Astrakhan, Russia
[2] FSBI "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. There are some experimental and clinical data indicating that propofol and morphine may to reduce systemic inflammatory response (SIR) after cardiopulmonary bypass (CPB).

Objectives. To study the impact of anesthetics and opioids on the SIR associated with cardiopulmonary bypass.

Materials and methods. The studies examined the dynamic concentration of tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) before CPB, 1, 3 and 24 hours after the end of CPB in 119 patients randomized in four groups. Patients of the first group received sevoflurane and fentanyl, patients of the second group received sevoflurane and morphine, patients of the third group received propofol and fentanyl, patients of the fourth group received propofol and morphine.

Results. There was found increase in cytokine level in 1 hour after CPB. In the fourth group concentration of markers was lower versus the other groups. Significant differences were found with group 1 (sevoflurane and fentanyl) in the concentration of IL-6 after 3 hours ($p = 0.004$) and after 24 hours ($p = 0.018$); IL-8 after 1 hour ($p = 0.003$); TNF after 1 hour ($p = 0.001$) and after 3 hours ($p = 0.001$). In the fourth group (propofol and morphine) compared with group 1 (sevoflurane and fentanyl) there was lower body temperature in 4 hours after surgery ($p = 0.005$) and a lower leukocyte count on the 3rd day – 8,2 (7–11,4) $\times 10^9$/l versus 11,1 (9–12,6) $\times 10^9$/l ($p = 0{,}005$), there was less length of the ICU stay — 24 (21–29) hours versus 44 (23–71) hours ($p = 0.013$)

(p = 0,001). Указанные различия сопровождались меньшей температурой тела через 4 ч после операции (p = 0,005) и меньшим содержанием лейкоцитов на 3-и сутки — 8,2 (7–11,4) × 10^9/л *vs* 11,1 (9–12,6) × 10^9/л (p = 0,005). Выявлены различия в клинических показателях: в группе 4 (пропофол и морфин) при сравнении с группой 1 (севофлуран и фентанил) было меньше время пребывания в ОРИТ — 24 (21–29) ч *vs* 44 (23–71) ч (p = 0,013) и частота использования симпатомиметиков — 13,3 % *vs* 46,7 % (p = 0,02).

Заключение. Выполненное исследование выявило способность пропофола и морфина уменьшать проявления системного воспалительного ответа при операциях на сердце, проведенных в условиях ИК.

***Ключевые слова*:** кардиохирургия, искусственное кровообращение, пропофол, севофлуран, морфин, фентанил, системный воспалительный ответ

✉ *Для корреспонденции*: Аджигалиев Руслан Рафаэлевич — врач высшей категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Астрахань; e-mail: adgigaliev@gmail.com

Для цитирования: Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Пасюга В.В. О влиянии компонентов анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;4:73–80.

Поступила: 30.08.2019
Принята к печати: 05.11.2019

and the frequency of use of vasoactive medications is 13.3 % versus 46.7 % (p = 0.02).

Conclusion. Our results showed the ability of propofol and morphine to reduce the manifestations of a systemic inflammatory response throughout cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

***Keywords*:** cardiac surgery; cardiopulmonary bypass; propofol; sevoflurane; morphine; fentanyl; systemic inflammatory response

✉ *For correspondence*: Ruslan R. Adzhigaliev — anesthesiologist and emergency physician of anesthesiology and intensive care department, Astrakhan; e-mail: adgigaliev@gmail.com

For citation: Adzhigaliev RR, Bautin AE, Pasyuga VV. The influence of anesthesia components on systemic inflammatory response during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Article. Annals of Critical Care. 2019;4:73–80.

Received: 30.08.2019
Accepted: 05.11.2019

DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-73-80

Введение

Ежегодно во всем мире выполняется более одного миллиона кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК). Одним из наиболее неблагоприятных эффектов ИК является системная воспалительная реакция, лежащая в основе патогенеза таких осложнений, как сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, церебральная, полиорганная недостаточность и пр. [1–3]. Известно, что ряд компонентов анестезии обладает противовоспалительными свойствами [4–8]. Так, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что опиоидный анальгетик морфин способен значимо угнетать активацию гранулоцитов и макрофагов с последующим нарушением фагоцитоза и падением цитокинов — интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8) [9], фактора некроза опухоли (ФНО) [10]. Сегодня полагают, что данные качества морфина реализуются через влияние на морфин-селективные μ3-рецепторы моноцитов и гранулоцитов [6]. В 2007 году G.S. Murphy et al. показали снижение уровней интерлейкинов, подавление синтеза адгезивных молекул и снижение частоты послеоперационной гипертермической реакции после кардиохирургических вмешательств с ИК при использовании в общей многокомпонентной анестезии морфина [4]. В одном из исследований выявлена более пролонгированная послеоперационная анальгезия при применении морфина [11], что предполагает иммунорегуляторное влияние этого препарата [12].

В свою очередь, другой компонент анестезии — внутривенный гипнотик пропофол в экспериментальных работах также продемонстрировал ряд противовоспалительных свойств [13–18]. На клеточном уровне пропофол ингибирует перекисное окисление липидов, увеличивает

высвобождение эндотелием оксида азота, защищает эндотелий от повреждающего действия свободных радикалов, снижая реперфузионные повреждения [14, 19, 20]. K. Mikawa et al. показали, что пропофол в клинических дозировках может подавлять хемотаксис нейтрофилов, фагоцитоз и образование свободных радикалов [21].

Мы не нашли в доступных источниках литературы сведений об исследованиях, посвященных использованию комбинации пропофола и морфина в кардиохирургии, что подчеркивает актуальность научного поиска в данном направлении.

Указанные выше обстоятельства позволили нам сформулировать гипотезу о возможности снижения проявлений СВО в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств при использовании анестезии на основе пропофола и морфина. Для изучения этой гипотезы было проведено клиническое исследование, имевшее следующую цель: оценить влияние различных компонентов анестезии на проявления системного воспалительного ответа в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы

Одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование влияния наркотических анальгетиков и анестетиков на проявления системного воспалительного ответа во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения было выполнено в ФГБУ «Астраханский федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения РФ в период с сентября 2013 г. по июнь 2016 г. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ ФЦССХ.

Мы определили следующие критерии включения в исследование: наличие подписанного пациентом информированного согласия, возраст от 18 до 70 лет, планируемое аортокоронарное шунтирование в условиях ИК. Критериями невключения были: повторные кардиохирургические операции, фракция изгнания левых камер сердца (ФИ) < 30 %, хроническая болезнь почек (креатинин крови > 130 мкмоль/л), легочная гипертензия > I ст. по результату исходной трансторакальной эхокардиоскопии (ЭхоКГ), аллергия на препараты, используемые для анестезии (фентанил, морфин, пропофол, севофлуран), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в течение 1 мес. до вмешательства, инфекционные и аутоиммунные заболевания в стадии обострения, прием глюкокортикостероидов в предоперационном периоде.

Больные, соответствующие указанным выше критериям, были рандомизированы в два этапа. Первым этапом рандомизации определялся наркотический анальгетик фентанил или морфин, вторым этапом — используемый анестетик пропофол или севофлуран. Таким образом, после выполнения двух этапов рандомизации были сформированы четыре группы. Пациентам 1-й группы проводили анестезию с использованием севофлурана и фентанила, пациентам 2-й группы — севофлурана и морфина, пациентам 3-й группы — пропофола и фентанила, пациентам 4-й группы — анестезию с применением пропофола и морфина.

Анестезиологическое обеспечение

Премедикация включала прием 0,02 мг/кг феназепама за 12 ч и 1 ч до операции. Интраоперационный мониторинг включал электрокардиографию (ЭКГ), пульсоксиметрию, измерение центрального венозного давления (ЦВД), инвазивного артериального давления (АД), термометрию. Индукция анестезии во всех группах проводилась с применением пропофола (1–2 мг/кг), ардуана (0,07–0,1 мг/кг), морфина в дозе 0,1–0,2 мг/кг (2-я и 4-я группы) либо фентанила в дозе 5 мкг/кг (1-я и 3-я группы). В состоянии седации выполняли катетеризацию правой внутренней яремной вены и устанавливали датчик для чреспищеводной ЭхоКГ. Далее по результату рандомизации осуществляли анестезию с использованием севофлурана в дозе 1,5–2 об. % (1-я и 2-я группы) либо инфузии пропофола в дозе 4 мг/кг/ч (3-я и 4-я группы), а также инфузию морфина (0,1 мг/кг/ч во 2-й и 4-й группах) либо фентанила (2 мкг/кг/ч в 1-й и 3-й группах) до окончания операции.

Протокол искусственного кровообращения

Всем пациентам после стерно- и перикардиотомии выполняли подключение аппарата ИК посредством центральной канюляции восходящей аорты и правого предсердия. До начала ИК после введения 300 ЕД/кг гепарина достигался безопасный уровень антикоагуляции с активированным временем свертывания крови более 450 с. ИК проводили в непульсирующем режиме. Во время ИК продолжали ингаляцию севофлурана в оксигенатор в дозе 0,7–1,5 МАК (1-я и 2-я группы) либо инфузией пропофола в дозировке 4 мг/кг/ч (3-я и 4-я группы) и введением пипекурония (0,05 мг/кг). Целевое артериальное давление в течение ИК было принято в пределах 60–75 мм рт. ст., перфузионный индекс поддерживался в диапазоне 2,4–2,6 л/мин/м^2. Процедуры ИК проводились в условиях нормотермии. Перфузат для заполнения экстракорпорального контура аппарата ИК содержал: кристаллоидный раствор, коллоидный раствор на основе модифицированного желатина, маннит 15 %, натрия гидрокарбонат, калия хлорид и гепарин. При снижении уровня гемоглобина проводили трансфузию донорских эритроцитов. Аортокоронарное шунтирование выполнялось без кардиоплегии, на работающем сердце, во время параллельной процедуры ИК.

Конечные точки исследования

Во всех группах оценивали первичные конечные точки: содержание цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) до ИК, через 1, 3 и 24 ч после прекращения ИК, уровень лейкоцитов на 1-е и 3-и сутки, температуру тела через каждые 2 ч первых суток нахождения в отделении реанимации (ОРИТ).

Для определения системных и иммунологических маркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) использовались наборы фирмы BIOSOURCE (США), Bender MS (Швейцария). Исследования проводились методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys-2010 (Roche, Швейцария) в ФЦ г. Астрахани.

К вторичным конечным точкам отнесли: продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), срок лечения в ОРИТ и стационаре, характеристики инотропной и вазопрессорной терапии, осложнения послеоперационного периода и летальность.

Статистический анализ

Статистического анализ полученного материала в исследованных группах проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics (version 2.0). Размер выборки определен с помощью гипотезы о том, что в группе пропофола и морфина уровень интерлейкинов окажется на 20 % ниже, чем в контрольной группе, и предварительного анализа (2 группы по 10 случаев), показавшего, что для определения статистически значимой разницы при мощности 80 %, α = 0,05 и стандартном отклонении 97 размер выборки должен быть равен 27. В связи с этим для данного исследования достаточным количеством для проведения анализа является 30 случаев.

Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиль) при ненормальном распределении и как среднее и стандартное отклонение (M ± SD) при нормальном распределении.

При нормальном распределении данных применялся дисперсионный анализ. В случае выявления ненормального распределения данных использовали непараметрический критерий H Краскела—Уоллиса, а для апостериорных сравнений применяли тест U Манна—Уитни. Качественные признаки сравнивали с использованием теста χ^2. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между группами был принят равным 0,05.

Результаты исследования

Критериям включения соответствовали 120 пациентов, учитывая отсутствие у этих больных критериев невключения, они были рандомизированы в четыре указанные выше группы по 30 человек в каждой. Один пациент группы 2 (севофлуран–морфин) был выведен из исследования ввиду изменения плана операции — потребовалась пластика митрального клапана.

Клинико-демографические показатели и данные о перенесенных оперативных вмешательствах представлены в табл. 1. Статистически значимых различий по указанным характеристикам между группами обнаружено не было.

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов, характеристика выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах (*n* = 119)

Показатель	Группа 1: севофлуран–фентанил, *n* = 30	Группа 2: севофлуран–морфин, *n* = 29	Группа 3: пропофол–фентанил, *n* = 30	Группа 4: пропофол–морфин, *n* = 30
Пол, муж., %	65 %	70 %	67 %	72 %
Возраст*	62 ± 10	56 ± 8	59 ± 7	59 ± 6
ИМТ, кг/м²*	30,9 ± 6,2	29,8 ± 5,1	28,4 ± 4	29 ± 3,9
ФИ ЛЖ, %**	51 (45–58)	51 (46–59)	54,5 (50–60)	54 (49–60)
Euro Score II**	1,67 (1,19–2,09)	1,45 (0,98–2,01)	1,34 (0,96–1,87)	1,68 (1,11–2,49)
Продолжительность операции, мин	177 (165–190)	160 (150–175)	157 (145–185)	170 (145–200)
Длительность ИК, мин	94,5 (81–128)	89,5 (75–122)	91 (75–133)	101 (79–130)
Количество шунтов	3 (2–3)	3 (2–3)	3 (3–4)	3 (3–4)

*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

**Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

ИМТ — индекс массы тела; ФИ ЛЖ — фракция изгнания левого желудочка.

У пациентов всех групп выявлено повышение значений интерлейкинов, что свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции после перенесенного ИК. Уровень цитокинов максимально повышался к 1-му или 3-му часу после прекращения ИК и постепенно снижался к концу 1-х сут. Концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО, определенные после окончания ИК во всех группах, статистически значимо превышали исходные показатели ($p < 0{,}001$).

В ходе исследования было выявлено, что в группе 4 (применение морфина и пропофола) рост активности цитокинов был выражен в наименьшей степени, чем в других группах.

Данные, представленные на рис. 1–3, демонстрируют отчетливую тенденцию к определению наименьших концентраций цитокинов в группе 4 (пропофол–морфин). Статистическое подтверждение этот факт получил при сравнении группы 4 (пропофол–морфин) с группой 1 (севофлуран–фентанил) по концентрации ИЛ-6 в точках 3 и 24 ч, ИЛ-8 в точке 1 ч и ФНО в точках 1 и 3 ч. Кроме того, мы обнаружили значимое различие в концентрации ИЛ-6 между группами 4 (пропофол–морфин) и 3 (пропофол–фентанил) в точке 3 ч. Других статистически значимых различий в концентрации цитокинов между изучаемыми группами обнаружено не было.

Меньшая выраженность системного воспалительного ответа при использовании анестезии на основе пропофола и морфина была подтверждена сниженными показателями кожной температуры через 4 ч после операции: 36,4 (36,1–37) °С в группе 4 (пропофол–морфин) *vs* 37 (36,7–37,4) °С в группе 1 (севофлуран–фентанил), $p = 0{,}005$. Дополнительно сниженный системный воспалительный ответ проявлялся меньшей выраженностью лейкоцитоза. Так, на третьи послеоперационные сутки в группе 4 (пропофол–морфин) этот показатель составил 8,2 (7–11,4) × 10^9/л *vs* 11,1 (9–12,6) × 10^9/л в группе 1 (севофлуран–фентанил), $p = 0{,}005$ (табл. 2).

Значимые различия между исследуемыми группами были обнаружены и в показателях клинического течения послеоперационного периода (табл. 3). Так, время пребывания в ОРИТ было наименьшим в группе 4 (пропофол–морфин) — 24 (21–29) ч, и наибольшим в группе 1 (севофлуран–фентанил) — 44 (23–71) ч, при этом различия между этими группами достигли критического уровня значимости ($p = 0{,}013$). Общая частота использования симпатомиметиков была существенно ниже в группе 4 (пропофол–морфин), инфузия этих препаратов потребовалась лишь в 13,3 %, тогда как в группе 1 (севофлуран–фентанил) потребность в симпатомиметиках составила 46,7 %, различия между группами также достигли критического уровня значимости ($p = 0{,}022$).

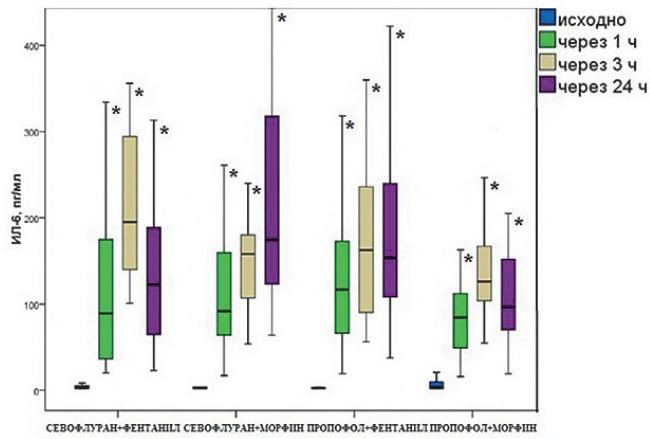

Рис. 1. Динамика концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови у пациентов исследуемых групп
*$p < 0{,}05$ в сравнении с исходными значениями.

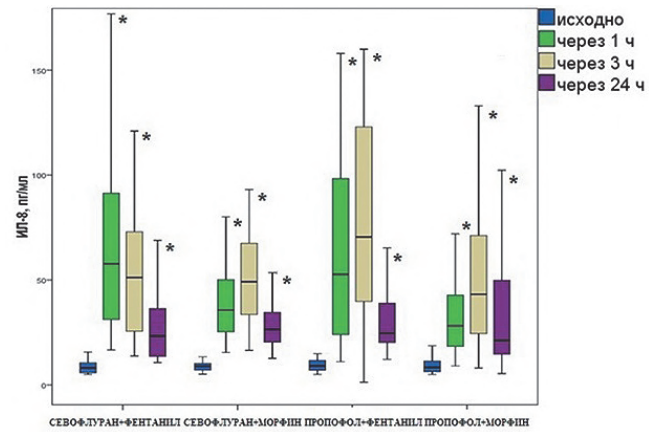

Рис. 2. Динамика концентрации интерлейкина-8 (ИЛ-8) в плазме крови у пациентов исследуемых групп
*$p < 0{,}05$ в сравнении с исходными значениями.

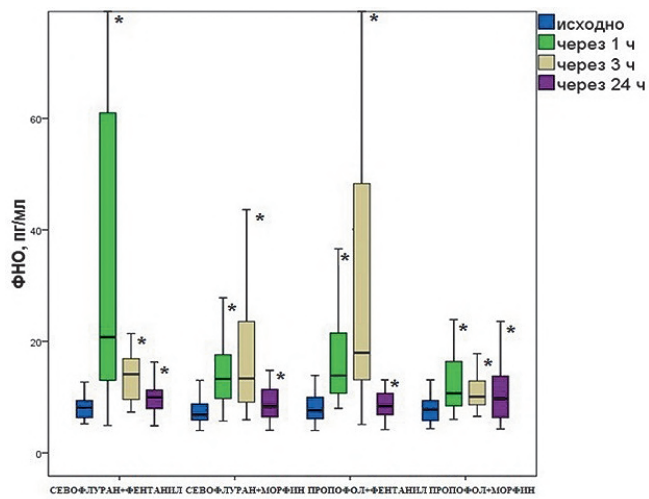

Рис. 3. Динамика концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) в плазме крови у пациентов исследуемых групп
*$p < 0{,}05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 2. Показатели клинического течения послеоперационного периода в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах)

Показатель	Группа 1: севофлуран–фентанил, *n* = 30	Группа 2: севофлуран–морфин, *n* = 29	Группа 3: пропофол–фентанил, *n* = 30	Группа 4: пропофол–морфин, *n* = 30
Продолжительность ИВЛ, мин	403 (240–600)	383 (285–570)	420 (300–657)	523 (360–675)
Продолжительность пребывания в ОАРИТ, ч	44 (23–71)	25,5 (20–73)	25,2 (19–81)	24 (21–29)*
Продолжительность пребывания в стационаре, ч	273 (212–322)	254 (215–309)	275 (216–321)	240 (214–288)
Частота использования симпатомиметиков, %	46,7	36,7	36,7	13,3*
Частота использования инотропных препаратов, %	20	10	10	3,3
Частота использования вазоактивных препаратов, %	43,3	33,3	33,3	10*
Температура тела через 4 ч, °С	37 (36,7–37,4)	36,9 (36,5–37,4)	36,7 (36,3–37,3)	36,4 (36,1–37)**
Количество лейкоцитов на 3-и сутки, × 10^9/л	11,1 (9–12,6)	9,5 (7,9–10,5)	11,2 (8,3–12,3)	8,2 (7–11,4)**

*$p < 0,05$.

**$p < 0,01$ при сравнении с группой 1 (севофлуран–фентанил).

ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИК — искусственное кровообращение; ОАР — отделение анестезиологии и реанимации.

Обсуждение

Наше исследование показало значимое повышение концентрации интерлейкинов, наблюдаемое во всех исследуемых группах после завершения искусственного кровообращения, свидетельствующее о развитии системного воспалительного ответа [3, 22, 23]. В соответствии с современными представлениями причинами развития СВО являются такие факторы, как массивная хирургическая травма, активация лейкоцитов и тромбоцитов контуром аппарата ИК, ишемически-реперфузионные повреждения, эндотоксинемия и др. [24].

Нами было выявлено, что, несмотря на одинаковые факторы, способствующие проявлению СВО (объем операции, длительность ИК и операции и пр.), в группе комбинации пропофола и морфина концентрации ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8 были достоверно ниже, чем в группах использования севофлурана и фентанила либо пропофола и фентанила. Кроме того, при комбинации пропофола и морфина были менее выражены температурная реакция и лейкоцитоз, реже использовались симпатомиметики и был короче срок пребывания в ОРИТ.

Одновременное наличие указанных клинических и биохимических различий между исследуемыми группами подтверждает противовоспалительные свойства комбинации пропофола и морфина. Подобные свойства пропофола связывают с его влиянием на функцию макрофагов, проявляющимся подавлением их миграции, фагоцитоза и окислительной способности [25]. H. Chang et al. показали, что пропофол может защищать макрофаги от повреждения, индуцированного оксидом азота [26]. Антиоксидантные свойства пропофола объясняются фенольной структурой, схожей со структурой витамина Е [27]. Эти свойства проявляются ограничением окислительного повреждения, что связывают с реакцией пропофола с токсичными нитроксильными радикалами с трансформацией последних в менее токсичные феноксильные соединения [28] либо со способностью к детоксикации гидроксильных радикалов и предотвращению перекисного окисления липидов [29]. Исследование A. Samir et al. подтверждает наличие у пропофола противовоспалительных свойств, проявляющихся в меньшей концентрации интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), определяемой после ИК [8].

В свою очередь, ряд авторов указывает на противовоспалительные свойства морфина, которые проявляются в снижении выброса медиаторов воспаления и подавлении функции иммунокомпетентных клеток. Экспериментальные данные показывают, что морфин способен угнетать такие функции иммунных клеток, как фагоцитоз, хемотаксис, окислительная активность, а также возможность реагировать на воздействие медиаторов воспаления моноцитами и гранулоцитами [6, 30]. Подобные свойства морфина связывают с его влиянием на морфин-селективные μ3-рецепторы, которые найдены на поверхности различных видов лейкоцитов и иммунокомпетентных клеток [6].

Наличие одновременно противовоспалительных свойств у двух компонентов анестезии — гипнотика пропофола и анальгетика морфина — делает их комбинацию потенциально эффективной. Наше исследование продемонстрировало безопасность подобной комбинации, что подтверждается отсутствием различий во времени ИВЛ, параметрах гемодинамики и частоте

развития осложнений. Нам неизвестны другие подобные работы, посвященные использованию комбинации пропофола с морфином с целью снижения проявления СВО, что делает дальнейшие исследования в данном направлении актуальными.

Ограничения исследования

В данном исследовании не определялась концентрация в крови компонентов анестезии для более глубокого изучения иммуномодулирующих свойств данных агентов. Изучали экспрессию ограниченного числа интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО), не оценивали концентрацию других медиаторов воспаления. В исследование были включены стабильные пациенты невысокого риска. Для дальнейшего подтверждения полученных результатов требуются исследования с большим числом включенных пациентов.

Выводы

1. Кардиохирургические операции с ИК сопровождаются проявлением СВО в виде повышения ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО.
2. Применение комбинации пропофола и морфина в составе общей анестезии при кардиохирургических операциях с ИК по сравнению с комбинацией севофлурана и фентанила сопровождается меньшим проявлением СВО в виде снижения содержания ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО, лейкоцитоза и температурной реакции, а также по сравнению с комбинацией пропофола и фентанила сопровождается меньшим проявлением СВО в виде снижения содержания ИЛ-6.
3. Снижение проявления СВО комбинацией пропофола и морфина в составе общей анестезии при кардиохирургических операциях с ИК по сравнению с комбинацией севофлурана и фентанила сопровождается уменьшением времени пребывания в ОРИТ и частоты использования симпатомиметиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е. — разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, статистическая обработка, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи; Пасюга В.В. — разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источники финансирования. ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава Российской Федерации (г. Астрахань); частное лицо (Аджигалиев Р.Р.).

ORCID авторов
Аджигалиев Р.Р. — 0000-0001-5694-9328
Баутин А.Е. — 0000-0001-5031-7637
Пасюга В.В. — 0000-0003-2772-2516

Литература/References

[1] *Balk R.A.* Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? Virulence. 2014; 5(1): 20–26. DOI: 10.4161/viru.27135

[2] *Day J.R., Taylor K.M.* The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. Int. J. Surg. 2005; 3: 129–140. DOI: 10.1016/j.ijsu.2005.04.002

[3] *Shinji H.* Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 9(6): 365–370.

[4] *Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., et al.* The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. Anesth. Analg. 2007; 104(6): 1334–1342. DOI: 10.1213/01.ane.0000264108.47280.f5

[5] *Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U.* Effects of general anaesthesia on inflammation. Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2004; 18(3): 493–507. DOI: 10.1016/j.bpa.2004.01.002

[6] *Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M., et al.* Opioid and opiate immunoregulatory processes. Crit. Rev. Immunol. 1996; 16(2): 109–144.

[7] *Dabbagh A., Rajaei S., Ayad Bahadori Monfared A.B., Keramatinia A.A.* Cardiopulmonary bypass, inflammation and how to defy it: focus on pharmacological interventions. Iran. J. Pharm. Res. 2012; 11(3): 705–714.

[8] *Samir A., Gandreti N., Madhere M., et al.* Anti inflammatory effects of propofol during cardiopulmonary bypass: A pilot study. Ann. Card. Anaesth. 2015; 18(4): 495–501. DOI: 10.4103/0971-9784.166451

[9] *Sayed S., Maghraby H., Momen S., et al.* Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery. Anesth. Clin. Res. 2014, 5(6): 412–420. DOI: 10.4172/2155-6148.1000412

[10] *Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Илов Н.Н. и др.* Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2017; 14(5): 34–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40

[*Adzhigaliev R.R., Bautin A.E, Ilov N.N., et al.* Various effects of narcotic analgesics on the changes in cytokine activities during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass Vestnik Anasteziol. i Reanimatol. 2017; 14(5): 34–40. (In Russ)]

[11] *Claxton A.R., McGuire G., Chung F., Cruise C.* Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. Anesth. Analg. 1997; 84 (3): 509–514.

[12] *Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., et al.* Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. Anesth. Analg. 2009; 109(2): 311–319. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a90adc

[13] *Musacchio E., Rizzoli V., Bianchi M., et al.* Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. Pharmacol. Toxicol. 1991; 69: 75–77.

[14] *Corcoran T.B., Engel A., Sakamoto H., et al.* The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2004; 18: 592–604.

[15] *Lisowska B., Szymańska M., Nowacka E., Olszewska M.* Anesthesiology and the cytokine network. Postepy. Hig. Med. Dosw. (Online). 2013; 67: 769–769.

[16] *Mathy-Hartert M., Deby-Dupont G., Hans P., et al.* Protective activity of propofol, diprivan and intralipid against active oxygen species. Mediators Inflamm. 1998; 7: 327–333.

[17] *Heine J., Jaeger K., Osthaus A., et al.* Anaesthesia with propofol decreases FMLP-induced neutrophil respiratory burst but not phagocytosis compared with isoflurane. Br. J. Anaesth. 2000; 85 (3): 424–430.

[18] *Inada T., Yamanouchi Y., Jomura S., et al.* Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. Anaesthesia. 2004; 59(10): 954–959. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03837.x

[19] *Petros A.J., Bogle R.G., Pearson J.D.* Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. Br. J. Pharmacol. 1993; 109: 6–7.

[20] *Mathy Hartert M., Mouithys Mickalad A., Kohnen S., et al.* Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). Anaesthesia. 2000; 55: 1066–1071. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.01606.x

[21] *Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K., et al.* Propofol inhibits human neutrophil functions. Anesth. Analg. 1998; 87: 695–700.

[22] *Day J.R., Taylor K.M.* The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. Int. J. Surg. 2005; 3: 129–140. DOI: 10.1016/j.ijsu.2005.04.002.

[23] *Punjabi P.P., Taylor K.M.* The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS. Glob. Cardiol. Sci. Pract. 2013; 3: 249–260. DOI: 10.5339/gcsp.2013.32

[24] *Paparella D., Yau T.M., Young E.* Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002; 21(2): 232–244. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5

[25] *Chen R.M., Wu CH, Chang H.C., et al.* Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. Anesthesiology. 2003; 98: 1178–1185. DOI: 10.1097/00000542-200305000-00021

[26] *Chang H., Tsai S.Y., Chang Y., et al.* Therapeutic concentrations of propofol protects mouse macrophages from nitric oxide-induced cell death and apoptosis. Can. J. Anaesth. 2002; 49: 477–80.

[27] *De La Cruz J.P., Sedeño G., Carmona J.A., Sánchez de la Cuesta F.* The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. Anesth. Analg. 1998; 87: 1141–1146.

[28] *Mouithys-Mickalad A., Hans P., Deby-Dupont G.* Propofol reacts with peroxynitrite to form a phenoxyl radical: Demonstration by electron spin resonance. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998; 249 (3): 833–837. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9235

[29] *Hess M.L., Okabe E., Kontos H.A.* Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum. J. Mol. Cell. Cardiol. 1981; 13: 767–772.

[30] *Welters I.D., Menzebach A., Goumon Y., et al.* Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and μ3 opiate receptor–dependant mechanism. J. Neuroimmunol. 2000; 111 (1–2): 139–145. DOI: 10.1016/s0165-5728(00)00401-x