

Т.Ю. Ильиных¹, С.Л. Галян¹,
Г.Д. Кадочникова², В.А. Петров¹

Влияние анестезии на основе тиопентала натрия или изофлурана на окислительный метаболизм липидов эритроцитов при холецистэктомии

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

²Тюменский государственный нефтегазовый университет, Тюмень

Резюме. На основании стандартных данных клинического обследования 84 больных женщин, страдающих калькулезным холециститом, разделенных до холецистэктомии на две группы, отличающихся протоколом анестезии по базовому анестетику (тиопентал натрия или изофлуран), сравнивалось влияние анестезии на окислительный метаболизм липидов эритроцитов. Последний оценивали по скорости окисления липидов, содержанию диеновых конъюгатов и общих липидов, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилхолина, сфингомиелина, свободного холестерина и его эфиров, активности супероксиддисмутазы и каталазы. Установлена различная динамика и степень изменения показателей окислительного метаболизма липидов эритроцитов на интраоперационном и раннем послеоперационном этапах в зависимости от анестезиологического пособия. Эффективность влияния компонентов анестезии с использованием тиопентала натрия определяется в значительной степени за счет антиоксидантной активности компонентов, что подтверждается динамикой показателей исследуемых на интраоперационном этапе: повышается содержание общих фосфолипидов, в том числе легкоокисляемой фракции фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина, при сопряженном снижении показателя скорости окисления, содержания свободного холестерина. Мембранотропный эффект компонентов анестезии на основе изофлурана обеспечивается увеличением содержания более устойчивых к окислению фосфатидилхолина, сфингомиелина, свободного холестерина, при сопряженном статистически значимом повышении общих фосфолипидов. Выявленная динамика показателей в большей степени обеспечивает окислительную стабильность липидов эритроцитов в ранний послеоперационный период при использовании комбинированной ингаляционной анестезии при использовании изофлурана, а также функциональную активность холестеринсинтезирующей функции гепатоцитов и лецитинхолестеринацилтрансферазы крови, в сравнении с внутривенной анестезией на основе тиопентала натрия.

Ключевые слова: тиопентал натрия, изофлуран, липидпероксидация, антиоксидантная защита, эритроциты, анестезия, окислительная стабильность липидов эритроцитов, калькулезный холецистит, лапароскопическая холецистэктомия.

Введение. Оперативное лечение многих патологических состояний, в том числе холецистита, вызывает усиление процесса липидпероксидации (ЛПО) на фоне недостаточности антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 3]. В экспериментальных исследованиях установлено, что компоненты внутривенной анестезии изменяют скорость окисления липидов за счет прооксидантного (кетамин и др.) или антиоксидантного эффекта (тиопентал натрия, фентанил и др.), подавления активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы [8]. В литературе не имеется данных влияния ингаляционных анестетиков (изофлуран, севофлуран) на активность свободнорадикальных процессов, однако в ряде работ широко обсуждается их способность к прекодиционированию [7]. В настоящее время в клинической анестезиологии применяют как внутривенные, так и ингаляционные анестетики [5], для того чтобы оценить адекватность анестезиологического пособия, представляется интересным сравнительное исследование их влияния на состояние системы ЛПО – АОЗ.

Цель исследования. Сравнить мембранотропный эффект компонентов анестезии на основе тиопентала

натрия или изофлурана по характеру изменения показателей липидпероксидации и антиоксидантной защиты эритроцитов при лапароскопической холецистэктомии.

Материалы и методы. В основу исследования положены результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования 84 больных женщин калькулезным холециститом, средний возраст 44,1±3,2 года. Всем пациенткам выполнена лапароскопическая холецистэктомия. У 68 (82%) больных имелись сопутствующие патологии: хронические obstructивные заболевания легких – 18 (27%), сахарный диабет – 13 (10%), ожирение – 51 (75%), ишемическая болезнь сердца – 44 (65%). Отбор пациентов в группы проводили до операции на основании стандартных данных клинического обследования, а также оценки показателей ЛПО эритроцитов, использовали блочную рандомизацию. Основными критериями включения пациентов в исследование явилось наличие показаний для выполнения планового хирургического лечения хронического калькулезного холецистита, а также возраст и пол. Критерии исключения из исследования: наличие обострений заболевания основного и сопутствующего, а также инфекций и прием лекарственных препаратов,

которые могли бы влиять на показатели ЛПО – АОЗ. В качестве контрольной группы (КГ) обследовано 25 практически здоровых женщин в возрасте 42,5±2,7 лет.

Все пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с протоколом анестезии по базовому анестетику: в 1-й группе (42 человека) использовали тиопентал натрия (не более 1000 мг за операцию), во 2-й группе (42 человека) на этапе индукции – тиопентал натрия (4–5 мг/кг), поддержание – низкоточечная анестезия изофлураном, с потоком свежих газов 1 л/мин. Концентрация изофлурана составляла 0,8–1,2 об%. Анальгезирующий компонент анестезии в обеих группах обеспечивался фентанилом (в 1-й группе: 5–10 мкг/кг/ч, во 2-й группе: 2,5–3 мкг/кг/ч), миоплегия поддерживалась ардуаном (0,1–0,05 мг/кг/ч). Длительность операции: 59,6±3,8 мин. Кровь для исследования брали из периферической вены на предоперационном, интраоперационном (через 51,3±2,8 мин от начала операции) этапах и на 1-е, 3-и, 5-е сутки послеоперационного периода. Показатели определяли в гептановой фазе, после экстракции липидов эритроцитов смесью гептанпропанол-2 (ч.д.а.). Скорость окисления (СО, мм³/мин), определяли при окислении липидов, инициированном динитрилазобисизомаляной кислотой; содержание диеновых конъюгатов (ДК, мкмоль/мл) и общие липиды (ОЛ, мг/мл) определяли спектрофотометрически [9]. Содержание общих фосфолипидов и фракций (фосфатидилэтаноламин – ФЭА, фосфатидилхолин – ФХ, лизофосфатидилхолин – ЛФХ), а также холестерина (свободного холестерина – СХС, его эфиров – ЭХС) определяли, используя тонкослойную хроматографию (мкмоль/мл) [6]. Активность СОД (у.е/мл×эр.) в эритроцитах определяли по степени ингибирования реакции восстановления нитросинего тетразолия супероксидным анион-радикалом (λ=540 нм), каталазы (мкмоль/мин×л) – после реакции с пероксидом водорода (λ=260 нм) [6]. Функциональную активность гепатоцитов и лецитинхолестеинлацилтрансферазы (ЛХАТ) крови

оценивали путем процентного отношения фракций ФЭА, ФХ, СХС на этапах исследования [4].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica v.6.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Оценка параметров нормального распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, уровень статистической значимости различий на этапах исследования оценивали, вычисляя доверительный t-коэффициент Стьюдента, статистически значимыми считали различия при p<0,05. Взаимосвязи переменных анализировали методом ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение. Выявлены статистически значимые (p<0,05) различия между показателями системы ЛПО – АОЗ в эритроцитах лиц КГ и больных калькулезным холециститом в предоперационном обследовании: увеличение ДК, ДК/СОД и снижение СО, ОЛ, активности СОД и каталазы. На интраоперационном этапе в сравнении с предоперационным этапом в 1-й и 2-й группах установлено статистически значимое (p<0,001) снижение показателя СО на 75 и 22%, при сопряженном повышении ДК на 50 и 19% соответственно (табл. 1).

Одновременно установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателями СО и ДК (r=-0,83±0,05; p<0,05; n=84). В эритроцитах установлено статистически значимое (p<0,05) снижение активности антиоксидантных ферментов каталазы и СОД, так и возможного ингибирующего действия анестезиологических средств (табл. 2). Подтверждением существующих тесных связей между активностью каталазы и показателями ЛПО (n=84) является наличие положительной корреляционной зависимости с содержанием ДК (r=0,63±0,03; p<0,05), СО (r=0,67±0,04; p<0,05), а также, отрицательной корреляции с коэффициентом ДК/СОД (r=-0,52±0,03; p<0,05) и ОХС/ОФЛ (r=-0,74±0,04; p<0,05). Активность СОД имеет положительный вектор корреляции с каталазой (r=0,92±0,03; p<0,05).

Таблица 1

Показатели липидпероксидации эритроцитов при анестезии по базовому анестетику

Показатель	КГ	Группа больных	Этапы исследования				
			предоперационный (1-й)	интраоперационный (2-й)	послеоперационный		
					1-е сутки (3-й)	3-и сутки (4-й)	5-е сутки (5-й)
ДК, мкмоль/мл	1,67±0,05	1-я	2,27±0,12	3,40±0,12	2,33±0,11	2,75±0,09	2,30±0,11
			p _{1-2,3-4} =0,007; p ₂₋₃ =0,008; p ₃₋₄ =0,005; p ₅₋₁ =0,766				
		2-я	2,38±0,12	2,84±0,12	2,51±0,11	2,87±0,13	2,49±0,11
			p ₁₋₂ =0,009; p ₂₋₃ =0,025; p ₃₋₄ =0,056; p ₄₋₅ =0,049; p ₅₋₁ =0,307				
СО, мм ³ /мин	1,012±0,008	1-я	0,250±0,011	0,161±0,013	0,321±0,008	0,413±0,009	0,312±0,011
			p _{1-2,2-3,3-4,4-5} <0,001; p ₅₋₁ =0,002				
		2-я	0,231±0,012	0,183±0,011	0,362±0,007	0,431±0,012	0,418±0,009
			p _{2-3,3-4,4-5-1} <0,001; p ₁₋₂ =0,007; p ₄₋₅ =0,208				
ОЛ, мг/мл	3,79±0,06	1-я	4,21±0,15	3,32±0,12	2,85±0,12	2,33±0,11	2,05±0,13
			p _{1-2,5-1} <0,001; p ₂₋₃ =0,009; p ₃₋₄ =0,005; p ₄₋₅ =0,046				
		2-я	4,63±0,15	4,52±0,12	4,81±0,12	4,13±0,11	3,85±0,13
			p ₁₋₂ =0,377; p ₂₋₃ =0,041; p _{3-4,4-5-1} =0,002; p ₄₋₅ =0,046				

Примечание: p_{1,2,3,4,5} – различия на этапах исследования.

Мембранотропный эффект компонентов анестезии в группах имеет существенные статистические различия на интраоперационном этапе: увеличение содержания фракций ФЛ от 40 до 240% ($p < 0,05$) (табл. 3). Одновременно установлена разнонаправленная динамика

СХС и ЭХС соответственно: в 1-й группе – уменьшение на 28 и 53% ($p < 0,001$), во 2-й группе – увеличение на 60 и 24% ($p < 0,001$), в сравнении с предоперационным этапом. Выявленная динамика изменения фракций ФЛ и ХС в эритроцитах 1-й группы свидетельствует об

Таблица 2

Показатели антиоксидантной защиты эритроцитов при анестезии по базовому анестетику

Показатель	КГ	Группа больных	Этапы исследования				
			предоперационный (1-й)	интраоперационный (2-й)	послеоперационный		
					1 сутки (3-й)	3 сутки (4-й)	5 суток (5-й)
Каталаза, мкмоль/минхл	24,67±0,12	1-я	18,15±0,17	16,32±0,17	15,24±0,19	12,43±0,16	14,17±0,18
		2-я	17,92±0,13	16,25±0,15	16,12±0,12	13,07±0,14	15,65±0,14
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001$							
СОД, у.е/млхэр	1217,53±23,8	1-я	698,89±21,7	589,31±27,3	571,14±23,5	488,42±24,4	543,41±28,3
		2-я	693,21±25,3	584,47±22,4	568,63±23,1	501,90±24,7	587,22±27,5
$p_{1-2} = 0,005; p_{2-3} = 0,432; p_{3-4} = 0,013; p_{4-5} = 0,063; p_{5-1} = 0,002$							
ДК/СОД, %	0,14±0,01	1-я	0,35±0,01	0,58±0,01	0,41±0,01	0,56±0,02	0,42±0,01
		2-я	0,34±0,01	0,48±0,01	0,44±0,02	0,57±0,01	0,42±0,02
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001$							
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001; p_{2-3} = 0,036; p_{5-1} = 0,003$							

Примечание: $p_{1, 2, 3, 4, 5}$ – различия на этапах исследования.

Таблица 3

Показатели фракций липидов эритроцитов при анестезии по базовому анестетику

Показатель	Группа больных	Этапы исследования					
		предоперационный (1-й)	интраоперационный (2-й)	послеоперационный			
				1-е сутки (3-й)	3-и сутки (4-й)	5-е сутки (5-й)	
ОФЛ, мкмоль/мл	1	0,735 ± 0,002	1,345 ± 0,004	0,794 ± 0,003	0,637 ± 0,002	0,781 ± 0,003	
	2	0,772 ± 0,002	1,581 ± 0,003	1,666 ± 0,005	1,354 ± 0,004	1,216 ± 0,003	
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001$							
ЛФХ, мкмоль/мл	1	0,048 ± 0,002	0,086 ± 0,001	0,044 ± 0,002	0,032 ± 0,002	0,039 ± 0,002	
	2	0,052 ± 0,002	0,091 ± 0,002	0,072 ± 0,002	0,075 ± 0,002	0,078 ± 0,001	
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001; p_{3-4} = 0,140; p_{4-5} = 0,081$							
ФС+ФЭА, мкмоль/мл	1	0,251 ± 0,001	0,389 ± 0,001	0,260 ± 0,001	0,218 ± 0,002	0,295 ± 0,001	
	2	0,269 ± 0,002	0,417 ± 0,002	0,416 ± 0,003	0,384 ± 0,002	0,327 ± 0,002	
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001; p_{2-3} = 0,656$							
ФХ+СФМ, мкмоль/мл	1	0,436 ± 0,002	0,870 ± 0,002	0,490 ± 0,002	0,419 ± 0,002	0,486 ± 0,003	
	2	0,451 ± 0,002	1,073 ± 0,002	0,963 ± 0,002	0,895 ± 0,002	0,811 ± 0,001	
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001$							
СХС, мкмоль/мл	1	2,256 ± 0,025	1,628 ± 0,018	2,441 ± 0,015	2,342 ± 0,016	2,344 ± 0,018	
	2	2,181 ± 0,017	4,883 ± 0,012	3,648 ± 0,019	5,217 ± 0,015	3,365 ± 0,013	
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001; p_{4-5} = 0,892; p_{5-1} = 0,008$							
ЭХС, мкмоль/мл	1	1,633 ± 0,09	0,772 ± 0,007	3,071 ± 0,014	5,782 ± 0,021	1,867 ± 0,011	
	2	1,537 ± 0,009	2,457 ± 0,010	3,174 ± 0,008	3,523 ± 0,011	2,848 ± 0,009	
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001; p_{5-1} = 0,017$							
$p_{1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-1} < 0,001$							

Примечание: $p_{1, 2, 3, 4, 5}$ – различия на этапах исследования.

антиоксидантных свойствах компонентов анестезии при использовании тиопентала натрия, что подтверждается статистически достоверным снижением коэффициента ОХС/ОФЛ (на 63%; $p < 0,001$), в отличие от анестезии при использовании изофлурана, где не получено статистически достоверных различий коэффициента.

В ранний послеоперационный период в группах не получено различий в динамике показателей исследуемых фракций ФЛ и ХС, однако более стабилизирующий мембранотропный эффект сохраняется в эритроцитах пациентов 2-й группы, о чем свидетельствует статистически значимое повышение всех фракций липидов по сравнению с предоперационным уровнем.

Ингаляционные анестетики, в том числе и изофлуран, обладают рядом преимуществ в сравнении с внутривенными, а именно: быстрая обратимость фармакодинамических эффектов, гемодинамическая стабильность, а также защита клетки от ишемии и реперфузионного повреждения по механизму анестетического прекодиционирования [7]. В тоже время, изофлуран эффективно поддерживает общий печеночный кровоток, обеспечивает удовлетворительное соотношение потребления и транспорта кислорода в печени [2]. Мембранотропный эффект компонентов анестезии на основе изофлурана, в сравнении с тиопенталом натрия, в большей степени обеспечивает окислительную стабильность липидов эритроцитов и восстановление холестеринсинтезирующей функции гепатоцитов, а также ЛХАТ крови в ранний послеоперационный период. На это указывает повышение коэффициентов ФЭА/ФХ (на 26,1 и 19,5%; $p < 0,01$), ФЭА/СХС (на 20,9%; $p < 0,05$ и уменьшение на 78,2%; $p < 0,01$ в направлении достижения предоперационного уровня показателей к 5-у этапу исследования в сравнении со 2-м этапом в 1-й и 2-й группах соответственно.

Заключение. Показано, что специфичность действия компонентов анестезии проявляется на всех

этапах операции. Установлен антиоксидантный эффект компонентов анестезии при использовании тиопентала натрия и мембранотропный эффект компонентов анестезии при использовании изофлурана, что является положительным прогностическим признаком стабилизации в системе ЛПО – АОЗ мембраны эритроцитов. Динамика содержания фосфолипидов и холестерина эритроцитов на этапах исследования отчетливо демонстрирует более надежный уровень стрессовой защиты при использовании комбинированной ингаляционной анестезии на основе изофлурана по сравнению с внутривенной анестезией на основе тиопентала натрия.

Литература

1. Бышевский, А.Ш. Гемостаз и липидпероксидация при некоторых операциях на матке / А.Ш. Бышевский [и др.] // Мед. наука и образование Урала. – 2012. – № 3. – С. 111–122.
2. Вабищевич, А.В. Клинический опыт использования изофлурана, севофлурана и тотальной внутривенной анестезии при трансплантации внутренних органов / А.В. Вабищевич [и др.] // Анестезия и реаниматология. – 2006. – № 5. – С. 71–74.
3. Винокурова, Е.А. Антиоксидантная активность и перикисное окисление липидов при различных акушерско-гинекологических операциях / Е.А. Винокурова [и др.] // Мед. наука и образование Урала. – 2012. – № 3. – С. 44–48.
4. Илюкевич, Г.В. Особенности нарушений метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом / Г.В. Илюкевич [и др.] // Вестн. интенс. терапии. – 2013. – № 3. – С. 44–51.
5. Калви, Т.Н. Фармакология для анестезиолога / Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс. – М БИНОМ, 2007. – 177 с.
6. Карпищенко, В.С. Медицинские лабораторные технологии: справочник / В.С. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 600 с.
7. Пашеев, А.В. Влияние современных ингаляционных анестетиков на прекодиционирование и защиту миокарда / А.В. Пашеев, [и др.] // Вестн. интенс. терапии. – 2007. – № 4. – С. 67–70.
8. Размахнин, Е.В. Перекисное окисление липидов и антирадикальная защита у больных после эндохирургического лечения желчнокаменной болезни / Е.В. Размахнин [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2009. – № 1. – С. 5–7.
9. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ / О.Ю. Реброва // Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

T.Yu. Ilinykh, S.L. Galyan, G.D. Kadochnikova, V.A. Petrov

Influence of anesthesia on the basis of thiopental sodium or isoflurane on the oxidative metabolism of lipids of erythrocytes at cholecystectomy

Abstract. Based on standard clinical assessment 83 female patients suffering from calculous cholecystitis, cholecystectomy divided up into two groups, differing anesthesia protocol on basic anesthetic (sodium thiopental, or isoflurane), compared the effects of anesthesia on the oxidative metabolism of lipids erythrocytes. The latter is evaluated by the rate of oxidation of lipid, the content of diene conjugates and total lipid, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylcholine, sphingomyelin, free cholesterol and its esters, superoxide dismutase and catalase. Set different dynamics and rate of change indicators of oxidative lipid metabolism of red blood cells in the intraoperative and early postoperative stages, depending on the anesthetic. Efficacy components of anesthesia using thiopental sodium is determined to a large extent due to the antioxidant activity of the components, which is confirmed by the dynamics of indicators studied in the intraoperative phase: increased content of total phospholipids, including easily oxidized fraction of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine, with dual reduction index rate of oxidation of free cholesterol. Membrane effect of the components on the basis of isoflurane anesthesia provided by an increase in the content are more resistant to oxidation phosphatidylcholine, sphingomyelin, cholesterol free, with dual statistically significant increase of total phospholipids. Revealed the dynamics of indicators it provides a greater degree of lipid oxidation stability of red blood cells in the early postoperative period using a combination inhalation anesthesia using isoflurane, as well as the functional activity of cholesterol-synthesizing function hepatocytes and lecithincholesterolacyltransferase of blood, compared with intravenous anesthesia by sodium thiopental.

Key words: sodium thiopental, isoflurane, lipid peroxidation, antioxidant protection, erythrocytes, erythrocyte lipid oxidation stability, calculous cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy.

Контактный телефон: 8-922-004-51-75; e-mail: itatyna.87.72@gmail.com