

Т.Ю. Ильиных¹, С.Л. Галян¹,
Д.Ю. Кадочников², В.Н. Баранов²

Влияние комбинированной анестезии на развитие окислительного стресса эритроцитов в зависимости от режима перфузии при операциях аортокоронарного шунтирования

¹Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

²Тюменский государственный нефтегазовый университет, Тюмень

Резюме. Представлены данные о влиянии комбинированной анестезии на основе ингаляционного анестетика изофлурана и фентанила на развитие окислительного стресса липидов эритроцитов в зависимости от режима перфузии искусственного кровообращения. Исследование проведено на 82 мужчинах больных ишемической болезнью сердца, которым выполнена операция аортокоронарного шунтирования. Пациенты не отличались по функциональному классу сердечной недостаточности и стенокардии, а также сопутствующим заболеваниям. Анестезиологическое обеспечение операции выполнено по одному протоколу на основе изофлурана и фентанила, объемная скорость перфузии, длительность предперфузионного периода и перфузии у пациентов были сопоставимы. Операции аортокоронарного шунтирования сопровождались нарушением равновесия в системах «пероксидное окисление липидов-антиоксидантная защита» и «липолиз-липогенез» эритроцитов, что подтверждалось разнонаправленным (увеличение или уменьшение) изменением показателей диеновых конъюгатов, скорости окисления, антиоксидантной активности, содержания общих липидов, фосфолипидов и холестерина этапах исследования. Наибольшая выраженность показателей липидпероксидации в эритроцитах установлена на предперфузионном этапе. Установлено, что компоненты анестезии снижают свободнорадикальные процессы в липидах эритроцитов по механизму антиоксидантного (фентанил, тиопентал натрия) или прекондиционирующего (изофлуран) действия. Это обеспечивает устойчивость липидов крови к пероксидации на этапе перфузии и в раннем послеоперационном периоде. Повышение содержания фосфатидилэтаноламина и холестеринсинтезирующей функции печени на этапе пульсирующего режима перфузии свидетельствует о более надежной защите эритроцитов от ишемического повреждения. Выявлена перспективность использования показателей окислительного метаболизма липидов для сравнительной оценки режимов искусственного кровообращения и повышения защиты от операционного стресса.

Ключевые слова: анестезия, изофлуран, фентанил, кардиохирургическая операция, режим перфузии, липидпероксидация, фосфолипиды, эритроциты.

Введение. Проведение хирургических вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) приводит к активации целого каскада цепных воспалительных реакций, заключающихся в повышении в крови и органах эндогенных катехоламинов, интерлейкинов, протеолитических ферментов, свободных радикалов [6, 7]. В результате поражается эндотелий микроциркуляторных сосудов, что приводит к повреждению органов, центральных структур нервной системы, в которых усиливаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижается антиоксидантная защита (АОЗ) биомембран [6, 10]. Возможны еще большие изменения в системе ПОЛ-АОЗ в результате использования фармакологических корректоров гемостаза, а также анестезиологических средств, проявляющих антиоксидантный или прооксидантный эффект, кардиопротективное действие [2, 3, 7]. Развитие окислительного стресса может усиливаться в зависимости от выбора режима перфузии, при этом не получено данных о неоспоримых

преимуществах одного метода перфузии над другим [1, 9, 11]. Анализ доступной литературы не выявил работ, которые позволяют оценить влияние анестезии на основе изофлурана и фентанила на развитие окислительного стресса в зависимости от режима перфузии, что подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Цель исследования. Оценить влияние компонентов анестезии на основе изофлурана и фентанила на состояние системы ПОЛ-АОЗ мембран эритроцитов при выполнении операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях пульсирующего и неппульсирующего режимов перфузии.

Материалы и методы. Исследование проведено на 82 мужчинах, больных ишемической болезнью сердца, которым выполнена операция АКШ. Все пациенты отнесены к III (68 больных) и IV (14 больных) функциональным классам по классификации Нью-Йоркского кардиологического общества. У 63 (77%) пациентов

имелись сопутствующие патологии: хронические obstructивные заболевания легких – 19 (30%), сахарный диабет – 9 (15%), ожирение – 35 (55%). Критерием исключения из исследования было обострение хронических заболеваний инфекций. Критерием включения пациентов в исследование служило наличие показаний для планового оперативного вмешательства. Все пациенты были разделены на 2 группы, отличающиеся режимом перфузии: 1-я (40 пациентов, в возрасте $54,3 \pm 3,8$ лет) – искусственное кровообращение (ИК) в пульсирующем режиме (1:1); 2-я (42 пациента, в возрасте $54,7 \pm 3,6$ лет) – ИК проводили в неппульсирующем режиме перфузии. На этапе индукции использовалась внутривенная методика анестезии: тиопентал натрия (3–5 мг/кг); фентанил 2,5–3 мкг/кг; ардуан 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии: низкпоточная анестезия изофлураном с потоком свежих газов 1 л/мин, концентрация 0,8–1,2 об%. Анальгезирующий компонент обеспечивался фентанилом (5–10 мкг/кг/ч), миоплегия-ардуаном (0,1–0,05 мг/кг/ч). На травматичных этапах операции дополнительно вводили болюсы фентанила (0,1 мг). Объемная скорость перфузии в обеих группах составляла $2,5–2,8$ л/мин $\times$ м². Средняя продолжительность ИК в 1-й группе составила $96,5 \pm 9,7$ мин, во 2-й – $102,5 \pm 8,3$ мин. ИК проводилось на аппарате JOSTRA HL 20 в режиме нормотермии. Длительность предперфузионного периода равнялась $63,4 \pm 5,1$ мин. Длительность операции составила $3,4 \pm 0,2$ часа. ИВЛ в режиме нормовентиляции наркотным аппаратом «Fabiус» фирмы «Dräger» (Германия).

Кровь для исследования показателей ПОЛ-АОЗ брали из периферической вены до операции, до ИК, за 10 мин до окончания ИК, в 1-е, 3-и и на 5-е сутки послеоперационного периода. Показатели ПОЛ-АОЗ определяли в гептановой фазе после экстракции липидов эритроцитов смесью гептан-пропанол-2, для чего использовали реактивы марки «ч.д.а». [8]. Скорость окисления (СО), период индукции (ПИ)

определяли при окислении липидов, инициированном динитриазобисизомасляной кислотой. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) и общие липиды (ОЛ) определяли спектрофотометрически. Содержание фосфолипидов (ФЛ), фракций: фосфатидилэтаноламин (ФЭА), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СФМ), лизофосфатидилолина (ЛФХ) – по реакции неорганического фосфора с малахитовым зеленым; содержание свободного холестерина (СХС) и этерифицированного холестерина (ЭХС) – по реакции с хлоридом железа (III) [4].

В статистическом анализе использовался компьютерный пакет программ Statistica v. 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения (М), средней ошибки (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). Достоверность отличий оценивали, вычисляя доверительный коэффициент Стьюдента (t). Статистически значимые различия принимали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в липидах эритроцитов в ответ на обширное хирургическое вмешательство на предперфузионном (2-м этапе) обнаружены статистически значимые различия показателей системы ПОЛ-АОЗ по сравнению с предоперационным периодом (1-й этап), таблица 1.

Свидетельством сдвига динамического равновесия в сторону образования активных кислородных метаболитов является повышение концентрации ДК (на 13,7 и 14,4%; $p < 0,05$), СО (25,0 и 20,0%; $p < 0,05$) и снижение ПИ (на 24,6 и 25,4%; $p < 0,05$) в 1-й и 2-й группах в сравнение с предоперационным состоянием. Указанные изменения сопряжены с повышением содержания всех фракций липидов: ЭХС (на 52,7 и 45,1%; $p < 0,01$), ОФЛ (на 43,2 и 31,5%; $p < 0,05$); ФЭА (на 20,9 и 26,5%; $p < 0,05$) и ФС (67,7 и 88,7%; $p < 0,01$); ФХ (на 25,9 и 20,37%; $p < 0,05$) и СФМ (20,3 и 18,9%; $p < 0,05$) соответственно в 1-й и 2-й группах (табл. 2, 3).

Таблица 1

Влияние режима перфузии на динамику показателей ПОЛ-АОЗ эритроцитов

Показатель	Предоперационный период (1 этап)	Интраоперационный период			Послеоперационный период	
		предперфузионный (2 этап)	окончание перфузии (3 этап)	окончание операции (4 этап)	1-е сутки (5 этап)	3-и сутки (6 этап)
Пульсирующий режим перфузии (1-я группа)						
ДК, мкМ/мл	2,77±0,12	3,05±0,11	3,23±0,10	2,58±0,12*	2,60±0,11	2,83±0,12
СО, мм³/мин	0,52±0,02	0,65±0,02*	0,47±0,01*	0,35±0,02*	0,33±0,02	0,47±0,01**
ПИ, мин/мл	58,32±1,2	44,56±1,2 *	57,63±1,17*	69,11±1,2*	69,28±1,15	56,81±1,13*
ОЛ, мг/мл	4,31±0,10	4,10±0,12	3,87±0,11	3,75±0,12	3,62±0,11	3,48±0,10
Непульсирующийрежим перфузии (2-я группа)						
ДК, мкМ/мл	2,43±0,12	2,78±0,13*	3,04±0,11*	2,53±0,14 а	2,38±0,12	2,42±0,13
СО, мм³/мин	0,65±0,02	0,78±0,01*	0,61±0,02**	0,52±0,02*	0,56±0,03	0,68±0,03*
ПИ, мин/мл	50,13±1,19	37,42±1,12*	52,14±1,15**	58,3±1,13*	54,43±1,14	48,35±1,12*
ОЛ, мг/мл	4,67±0,12	4,03±0,13	3,89±0,12	3,82±0,14	3,76±0,12	3,73±0,13

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении с предыдущим этапом.

Выявленные позитивные сдвиги в системе ПОЛ-АОЗ эритроцитов в направлении окислительной стабилизации липидов мембран эритроцитов, проявляется за счет фармакологического прекодиционирования изофлурана [3, 5], а также антиоксидантного действия натрия тиопентала и фентанила, эффекты которых описаны в экспериментальных работах П.Г. Сторожук, А.П. Сторожук [7].

Мембранотропный эффект компонентов анестезии подтверждается значительным повышением содержания ЛФХ в 2,23 раза ($p<0,001$) и 1,81 раза ($p<0,001$), соответственно, в 1-й и 2-й группах. В совокупности динамика исследуемых показателей липидов эритроцитов на 2-м этапе определяет недостоверность различий в группах сравнения и отражает однотипность ответной воспалительной реакции организма на хирургический стресс и компоненты анестезии. Метаболические изменения в составе липидов мембран эритроцитов, полученные на предперфузионном этапе (2 этап) повышают их устойчивость к перекисному окислению на этапе перфузии.

Не получено статистически значимых различий в динамике и содержании липидов (диапазон изменений 9–40%) в группах сравнения в зависимости от режима перфузии. Однако в пользу пульсирующего потока может свидетельствовать факт значительной разницы в содержании ЛФХ (на 8,2 и 36,8%; $p<0,05$), а также фракции ФЭА (на 26,4 и 9,3%; $p<0,05$), соответственно, в 1-й и 2-й группах. В состав ФЭА входят высоконенасыщенные жирные кислоты, повышение их содержания может способствовать нормализации воспалительной реакции. По окончании операции (4-й этап) и в ранний послеоперационный период не выявлено статистически значимых различий в группах сравнения как в динамике исследуемых показателей, так и в выраженности свободнорадикальных процессов. Длительная ишемия и реперфузия органов и накопление токсических продуктов окисления способствуют сохранению нарушений в системе «липолиз-липогенез» поэтому исследуемые показатели не достигают предоперационных значений.

Это подтверждается прогрессирующим снижением в эритроцитах больных содержания ОЛ (на 19,3 и 21,1%;

Таблица 2

Окислительный метаболизм липидов эритроцитов в условиях пульсирующего режима перфузии (1-я группа), мкМ/мл

Показатель	Предоперационный период (1 этап)	Интраоперационный период			Послеоперационный период	
		предперфузионный (2 этап)	окончание перфузии (3 этап)	окончание операции (4 этап)	1-е сутки (5 этап)	3-и сутки (6 этап)
ОФЛ	0,509±0,001	0,728±0,002**	0,839±0,001*	0,921±0,003	0,721±0,002*	0,668±0,003
ФХ	0,274±0,001	0,345±0,004*	0,368±0,005	0,373±0,004	0,285±0,003*	0,272±0,002
СФМ	0,123±0,002	0,148±0,003*	0,164±0,001*	0,185±0,001*	0,162±0,002*	0,147±0,003*
ФС	0,077±0,001	0,129±0,002**	0,152±0,001	0,118±0,001	0,079±0,002**	0,065±0,001*
ФЭА	0,086±0,001	0,104±0,004*	0,132±0,001*	0,146±0,001	0,131±0,002*	0,127±0,003
ЛФХ	0,026±0,001	0,058±0,001***	0,063±0,001	0,099±0,00**	0,064±0,001**	0,057±0,001*
СХС	2,06±0,03	2,48±0,02*	2,45±0,03*	2,53±0,02	1,88±0,02**	2,03±0,04
ЭХС	0,74±0,002	1,13±0,005**	1,34±0,009*	1,59±0,007*	1,51±0,003	1,74±0,002*

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ в сравнении с предыдущим этапом.

Таблица 3

Окислительный метаболизм липидов эритроцитов в условиях неппульсирующего режима перфузии (2-я группа), мкМ/мл

Показатель	Предоперационный период (1 этап)	Интраоперационный период			Послеоперационный период	
		предперфузионный (2 этап)	окончание перфузии (3 этап)	окончание операции (4 этап)	1-е сутки (5 этап)	3-е сутки (6 этап)
ОФЛ	0,574±0,002	0,755±0,001*	0,786±0,001	0,765±0,002	0,690±0,002	0,689±0,003
ФХ	0,286±0,003	0,344±0,004*	0,354±0,002	0,363±0,002	0,326±0,003*	0,330±0,001
СФМ	0,132±0,001	0,157±0,002*	0,151±0,002	0,138±0,001	0,116±0,003*	0,117±0,002
ФС	0,062±0,002	0,117±0,001**	0,121±0,001	0,118±0,002	0,103±0,002*	0,096±0,001
ФЭА	0,094±0,002	0,119±0,001	0,108±0,002	0,117±0,002	0,122±0,001	0,128±0,003
ЛФХ	0,021±0,001с	0,038±0,001***	0,052±0,001**	0,029±0,001**	0,023±0,001	0,018±0,001
СХС	2,39±0,02	2,94±0,03*	2,75±0,02	2,30±0,02*	2,52±0,03	2,73±0,04
ЭХС	0,914±0,003	1,32±0,002**	0,875±0,004*в	1,051±0,003*	1,182±0,001*	1,343±0,005*

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ в сравнении с предыдущим этапом.

$p < 0,05$), повышением ОФЛ (на 31,2 и 20,0%; $p < 0,05$) и ЭХС (в 2,4 и 1,5 раза; $p < 0,001$), ЛФХ (в 2,2 и 1,5 раза; $p < 0,001$), соответственно, в 1-й и 2-й группах в сравнении с предоперационным этапом. Полученные данные свидетельствуют об интенсификации анаэробного гликолиза. Основные показатели, отражающие транспорт кислорода находились в диапазоне физиологической нормы. Следовательно, на концентрацию лактата могли повлиять режим перфузии и различия в потреблении кислорода тканями. В группах сравнения содержание лактата имеет статистически значимые различия к концу ИК. Прирост лактата на этапе перфузии составил $194,4 \pm 4,16$; $p < 0,05$ и $234,5 \pm 3,5$; $p < 0,05$ соответственно в 1-й и 2-группах. Известно, что операции АКШ сопровождаются нарушением функции печени, что проявляется значительным увеличением уровня сывороточных ферментов, снижением уровня белковых фракций крови, факторов свертывающей системы [5, 9]. Установлено, что пульсирующий режим перфузии в большей степени обеспечивает восстановление активности лецитинхолестеринацилтрансферазы в крови и холестеринэтерифицирующей функции печени. На это указывает повышение коэффициентов ФЭА/ФХ (на 31,98%; $p < 0,01$), ФЭА/СХС (на 25,58%; $p < 0,05$) к 3-ему этапу исследования в сравнении с предыдущим.

Заключение. Хирургический стресс в сочетании с компонентами анестезии на основе изофлурана активизирует пероксидное окисление и снижает антиоксидантную защиту липидов эритроцитов в процессе операции и в раннем послеоперационном периоде с различной выраженностью на этапах исследования. Регуляция свободнорадикальных процессов в эритроцитах осуществляется путем изменения содержания фракций фосфолипидов и холестерина. Пульсирующий режим перфузии обеспечивает более надежную защиту эритроцитов от ишемического

повреждения и послеоперационной реоксигенации тканей.

Литература

1. Бунятян, А.А. Руководство по кардиоанестезиологии / А.А. Бунятян [и др.]. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 686 с.
2. Долина, О.А. Влияние общей анестезии и ее компонентов на свободнорадикальные процессы / О.А. Долина, Ф.С. Галеев, Р.Р. Фархутдинов // Анестезиология и реаниматология. – 1987. – № 5. – С. 71–75.
3. Лихванцев, В.В. Механизмы действия и основные эффекты галогеносодержащих анестетиков / В.В. Лихванцев [и др.] // Вестн. интенсивной терапии. – 2013. – № 3. – С. 44–51.
4. Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. В.С. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 600 с.
5. Мороз, В.В. Современные тенденции в развитии анестезиологии / В.В. Мороз, В.В. Лихванцев, О.А. Гребенчиков // Общая реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 118–121.
6. Светлова, Н.Ю. Патофизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением / Н.Ю. Светлова // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 3. – С. 27–30.
7. Сторожук, П.Г. Действие анестезиологических средств на активность ферментов антирадикальной защиты эритроцитов / П.Г. Сторожук, А.П. Сторожук // Вестн. интенсивной терапии. – 1999. – № 4–5. – С. 170–172.
8. Ушкалова, В.Н. Комплексный анализ липидов крови спектрофотометрическим, флюорометрическим и кинетическим методами / В.Н. Ушкалова [и др.] // Лабораторное дело. – 1987. – № 6. – С. 446–450.
9. Шиганов, М. Ю. Сравнение пульсирующего и неппульсирующего режимов искусственного кровообращения при операциях аортокоронарного шунтирования / М.Ю. Шиганов [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167. – № IV. – С. 26–30.
10. Tang, A.T. Aprospective randomized study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low risk patients / A.T. Tang [et al.] // Eur. j. cardiothorac. surg. – 2002. – Vol. 22. – № 1. – P. 118–123.
11. Voss, B. Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary / B. Voss [et al.] // Eur. j. cardiothorac. surg. – 2009. – Vol. 17. – P. 345–348.

T.Yu. Ilyinykh, S.L. Galyan, D.Yu. Kadochnikov, V.N. Baranov

Influence of combined anesthesia on the development of oxidative stress in erythrocytes depending on mode of perfusion bypass surgery

Abstract. We represented data on the effect of anesthesia on the basis of the combined inhalation anesthetic isoflurane and fentanyl on the development of oxidative stress erythrocyte lipids depending on the mode of cardiopulmonary bypass perfusion. The study was conducted in 82 men with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass graft surgery. Patients did not differ in functional class of heart failure and angina, as well as co-morbidities. Anesthetic management of the operation performed by one protocol based on isoflurane and fentanyl volume perfusion rate, duration pre-perfusion period and perfusion in patients were comparable. Coronary artery bypass surgery were accompanied by an imbalance in the system «lipid peroxidation-antioxidant protection» and «lipolysis-lipogenesis» erythrocytes, which was confirmed in different directions (increase or decrease) the change in indicators of diene conjugates, the rate of oxidation, antioxidant activity, the content of total lipids, phospholipids and cholesterol on the stages of the study. Most indicators of the severity of lipid peroxidation in erythrocytes were installed on pre-perfusion stage. Components of anesthesia reduce free-radical processes in lipids erythrocyte antioxidant mechanism (fentanyl, thiopental sodium) or preconditisioniruyuschego (isoflurane) action. That ensures the stability of blood lipid peroxidation to step perfusion in the early postoperative period. Elevated levels of phosphatidylethanolamine and cholesterol sinteziruyuschey liver function at the stage pulsing mode perfusion indicates better protection of erythrocytes from ischemic damage. This study clearly showed the prospect of using indicators of oxidative metabolism of lipids for comparative assessment regimes cardiopulmonary bypass in the direction of increasing protection against operational stress.

Key words: anesthetic, isoflurane, fentanyl, cardiac surgery, perfusion mode, lipid peroxidation, phospholipids, erythrocytes.

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