

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АДЖИГАЛИЕВ  
РУСЛАН РАФАЭЛЕВИЧ

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА  
ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ  
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ, ВЫПОЛНЕННЫХ В  
УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

3.1.12 – анестезиология и реаниматология

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., доцент Баутин Андрей Евгеньевич

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. Использование противовоспалительных свойств компонентов общей анестезии как способ снижения выраженности системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	17
1.1 Системный воспалительный ответ в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств .....	17
1.1.1 Повреждающие эффекты искусственного кровообращения, влияющие на развитие системного воспалительного ответа .....	18
1.1.2 Повреждения органов, ассоциированные с системным воспалительным ответом при операциях в условиях искусственного кровообращения .....	22
1.1.2.1 Повреждение центральной нервной системы .....	22
1.1.2.2 Повреждение легких .....	22
1.1.2.3 Повреждение сердечно-сосудистой системы .....	23
1.1.2.4 Повреждение почек .....	24
1.1.2.5 Повреждение желудочно-кишечного тракта .....	25
1.2 Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ .....	27
1.2.1 Механизм противовоспалительных свойств морфина .....	30
1.2.2 Механизм противовоспалительных свойств пропофола .....	33
1.2.3 Клинические исследования противовоспалительных эффектов пропофола .....	34
1.2.4 Клинические исследования противовоспалительных эффектов морфина	40
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....	46
2.1 Общая характеристика исследования .....	46
2.1.1 Последовательность событий исследования .....	46
2.1.2 Критерии включения и невключения в исследование .....	47
2.1.3 Включение в исследование, рандомизация, окончательное формирование групп сравнения .....	48

2.2 Общая характеристика пациентов и выполненных оперативных вмешательств .....	51
2.3 Анестезиологическое обеспечение .....	53
2.4 Протокол искусственного кровообращения.....	55
2.5 Мониторинг и интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде .....	56
2.6 Оценка влияния методик анестезии на развитие системного воспалительного ответа .....	58
2.7 Оценка влияния методик анестезии на показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения .....	59
2.7.1 Показатели центральной гемодинамики.....	59
2.7.2 Оценка инотропной и вазопрессорной терапии.....	60
2.8 Учет показателей клинического течения периоперационного периода.....	60
2.9 Методы статистического анализа результатов исследования.....	61
ГЛАВА 3. Результаты исследования и их обсуждение.....	63
3.1 Исходная характеристика пациентов и основные показатели течения периоперационного периода в исследуемых группах.....	63
3.2 Исследование противовоспалительных эффектов различных методик анестезии .....	63
3.2.1 Влияние методик анестезии на динамику активности маркеров системного воспаления .....	63
3.2.2 Влияние методик анестезии на динамику плазменной концентрации интерлейкина-6.....	66
3.2.3 Влияние методик анестезии на динамику плазменной концентрации интерлейкина-8.....	69
3.2.4 Влияние методик анестезии на динамику плазменной концентрации фактора некроза опухоли $\alpha$ .....	70
3.2.5 Влияние методик анестезии на динамику содержания лейкоцитов в крови .....	73
3.2.6 Влияние методик анестезии на динамику температуры тела.....	74

3.3 Влияние использованного метода анестезии на гемодинамические параметры периоперационного периода.....	75
3.4 Сравнительная характеристика показателей клинического течения послеоперационного периода в исследуемых группах .....	79
3.5 Обсуждение полученных результатов .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	88
ВЫВОДЫ .....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	127
СПИСОК ТАБЛИЦ .....	128

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Ежегодно во всем мире выполняется более одного миллиона кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК). С момента первой успешной операции на открытом сердце с использованием аппарата ИК, разработанного Джоном Гиббоном в 1953 г., произошло значительное усовершенствование методики ИК, улучшена конструкция аппаратов для ИК, отточены техники хирургических, анестезиологических и перфузиологических пособий, что позволило трансформировать кардиохирургическое вмешательство с использованием ИК в рутинную и относительно безопасную процедуру с положительными результатами. Однако, несмотря на все достижения, процедура ИК обладает рядом неблагоприятных эффектов, среди которых наиболее тяжелым является системный воспалительный ответ (СВО). Развитие СВО в периоперационном периоде ассоциировано с тяжелой дисфункцией органов, увеличением продолжительности лечения и смертности [Kraft F. et al., 2015; Sugita J. et al., 2018; Squicciarro E. et al., 2019]. В основе СВО, сопровождающего ИК, лежат гиперреакция клеточного и гуморального иммунитета с дисбалансом продукции про- и противовоспалительных цитокинов [Bronicki R. et al., 2014; Corral-Velez V. et al., 2015]. Другим важным фактором патогенеза развития СВО в ответ на ИК является ишемически-реперфузионное повреждение, сопровождающиеся выбросом провоспалительных медиаторов, в особенности активных форм кислорода и цитокинов [Muhlfeld C. et al., 2008].

Сегодня основные методы, направленные на борьбу с общевоспалительной реакцией разделяют на фармакологические, технологические и хирургические. В основе фармакологической стратегии лежит использование одного или нескольких терапевтических агентов, например, таких как стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы комплемента, ингибиторы протеаз, антифибринолитики, антиоксиданты и другие.

Технологические стратегии предполагают использование различных модификаций оборудования для ИК, включающих фильтры для удаления лейкоцитов и медиаторов воспаления, системы с минимальным экстракорпоральным контуром, магистрали с биосовместимым покрытием поверхности. Примером хирургической стратегии борьбы с СВО, ассоциированной с ИК, является полный отказ от использования ИК и переход к off-pump хирургии. К сожалению большинство подобных стратегий не доказали свою клиническую эффективность.

В течение периоперационного периода кардиохирургических вмешательств используются различные препараты, в том числе с целью аналгезии и седации, обладающие потенциально благоприятными иммуномодулирующими свойствами. Экспериментальные и клинические исследования выявили способность анестетиков модифицировать периоперационный нейрогуморальный и иммунный общевоспалительный ответ, как опосредованно, влияя на гипоталамо-гипофизарную и симпатическую нервную системы, так и напрямую, влияя на опосредованную цитокинами и иммунокомпетентными клетками иммунную реакцию [Kurosawa S., Kato M., 2008; Colucci D. et al., 2013; Cruz F. et al., 2017]. Так, опиоидный анальгетик морфин способен значительно угнетать активацию гранулоцитов и макрофагов с последующим нарушением фагоцитоза и снижением концентрации цитокинов – интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли (ФНО). Сегодня полагают, что эти свойства морфина реализуются через влияние на  $\mu$ -3 морфин-селективные рецепторы моноцитов и гранулоцитов. Применение морфина в составе общей многокомпонентной анестезии сопровождается снижением уровней цитокинов, ингибированием экспрессии молекул адгезии, низкой частотой послеоперационной гипертермии и более пролонгированной анальгезией после кардиохирургических вмешательств с ИК, что предполагает иммунорегуляторные влияния этого препарата [Murphy G. et al., 2009; Sayed S. et al., 2014].

В свою очередь, другой компонент анестезии – внутривенный гипнотик пропофол, широко используемый как с целью индукции и поддержания

анестезии, так и седации в послеоперационном периоде, в экспериментальных работах также продемонстрировал ряд противовоспалительных и антиоксидантных свойств [Musacchio E. et al., 1991; Heine J. et al., 2000; Inada T. et al., 2004; Marik P., 2005; Lisowska B. et al., 2013]. На клеточном уровне пропофол ингибирует перекисное окисление липидов, увеличивает высвобождение эндотелием оксида азота, защищает эндотелий от повреждающего действия свободных радикалов, снижая реперфузионные повреждения [Petros A.J. et al., 1993; Mathy-Hartert M. et al., 2000; Corcoran T.B. et al., 2004]. В клинических дозировках пропофол способен подавлять хемотаксис нейтрофилов, фагоцитоз и образование свободных радикалов [Mikawa K. et al., 1998]. Иммуномодулирующий эффект пропофола включает снижение продукции ряда провоспалительных цитокинов. *In vitro* пропофол ингибирует образование ИЛ-6 мононуклеарными клетками, стимулированными липополисахаридами [Takaono M. et al., 2002]. Продemonстрирована способность пропофола *in vitro* и *ex vivo* снижать концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО [Gonzalez-Correa J.A. et al., 2008]. Высокая концентрация противовоспалительных цитокинов, наблюдаемая у пациентов, получавших пропофол, также является одной из возможных причин противовоспалительного эффекта пропофола [Hu X.L. et al., 2011; Lisowska B. et al., 2013].

Однако обнаруженные в экспериментальных исследованиях противовоспалительные эффекты пропофола и морфина в недостаточной степени подтверждены клиническими исследованиями, что побудило нас сравнить влияние различных компонентов общей анестезии на выраженность системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах, выполненных в условиях искусственного кровообращения. Учитывая высокую клиническую значимость проблемы СВО для современных кардиоанестезиологии и кардиохирургии, использование противовоспалительных свойств гипнотиков и анальгетиков представляется перспективным, а научное обоснование такого подхода - чрезвычайно актуальным.

### **Степень разработанности темы исследования**

Активное развитие кардиохирургии в конце 20 и начале 21 века способствовало изучению явления СВО после ИК во многих отечественных и зарубежных исследованиях, результаты которых изданы в многочисленных научных публикациях [Шевченко О.П. и соавт., 1996; Матвеев Ю.Г. и соавт., 2006; Бокерия Л.А. и соавт., 2007; Ashraf S. et al., 1998; Hill G.E., 1998; Carr B.D. et al., 2020].

Сегодня сам феномен СВО, его причины и последствия хорошо изучены, предложены критерии оценки, факторы риска, лабораторные биомаркеры [Понасенко А.В. и соавт., 2013; Байракова Ю.В. и соавт., 2012; Viaro F. et al., 2008; Güvener M. et al., 2015; Boehne M. et al., 2017]. Исследования продемонстрировали возможность влияния общей анестезии на СВО, сопровождающееся воздействием анестетиков на Т и В лимфоциты, NK клетки, лейкоциты, макрофаги, медиаторы воспаления [Graham E.A., 1911; Stevenson G.W. et al., 1990; Kelbel I. et al., 2001; Kurosawa S. et al., 2008; Colucci D. et al., 2011; Miyata T. et al., 2013].

Важный вклад в изучение влияния анестетиков на СВО внесли работы Pirttinkangas C.O. (1993), Stefano G.B. (1996), Mikawa K. (1998), Welters I.D. (2000), Corcoran T.B. (2004), Murphy G.S. (2007), выявившие иммуномодулирующие эффекты анестетика пропофола и опиоидного анальгетика морфина. Большинство данных исследований выполнено в экспериментальных условиях и не имеет клинических результатов. В работах изучены различные возможные механизмы противовоспалительного влияния пропофола и морфина. Christiansen C.L. и соавт. (1998) предполагали наличие у пропофола способности поддерживать гепато-спланхнический кровоток во время ИК, тем самым способствуя сохранению слизистого барьера кишечника и предотвращению развития транслокации и эндотоксинемии, в то время как другие авторы связывали противовоспалительные свойства пропофола с его способностью изменять баланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону повышения противовоспалительного потенциала – ИЛ-10 и ИЛ-1, а также его



антиоксидантными эффектами [Lisowska B. et al., 2013; Tian H.T. et al., 2017].

Работы, посвященные морфину, продемонстрировали его иммуномодулирующий эффект, объясняемый в одних исследованиях влиянием на  $\mu$ -опиоидные рецепторы, предположительно обнаруженные на моноклеарных клетках [Makman M.H. et al., 1995; Bidlack J.M., 2000; Rittner H.L. et al., 2001; Sharp B.M., 2006; Bidlack J.M. et al., 2006], в других же – запуском апоптоза иммунных клеток вследствие активации ферментов апоптоза, а также угнетением функции лейкоцитов путем увеличения внутриклеточной концентрации оксида азота и циклической АМФ [Brix-Christensen V. et al., 1997; Singhal P.C. et al., 1998; Schneemilch C.E. et al., 2004; Martucci C. et al., 2007].

Однако вопрос использования определенной методики анестезии с целью снижения проявления СВО после ИК в клинической практике до сих пор остается полностью не раскрытым. Исследования, посвященные данной проблеме малочисленны, и имеют противоречивые результаты, что указывает на актуальность представленной темы диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

Определить возможность улучшения результатов кардиохирургических вмешательств путём выбора методики общей анестезии, обеспечивающей снижение проявлений системного воспалительного ответа в периоперационном периоде.

### **Гипотеза исследования**

Компоненты общей анестезии способны снизить проявления системного воспалительного ответа в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

### **Задачи исследования**

1. Изучить периоперационную динамику активности маркеров системного воспалительного ответа (интерлейкина – 6, интерлейкина – 8, фактора некроза опухоли) в группах пациентов с различными методиками общей многокомпонентной анестезии при хирургических вмешательствах на сердце в условиях искусственного кровообращения.
2. Изучить периоперационные изменения центральной гемодинамики в группах пациентов с различными методиками общей многокомпонентной анестезии при хирургических вмешательствах на сердце в условиях искусственного кровообращения.
3. Изучить особенности клинического течения раннего послеоперационного периода в группах пациентов с различными методиками общей многокомпонентной анестезии при хирургических вмешательствах на сердце в условиях искусственного кровообращения.
4. На основе проведенных исследований сделать заключение о методике общей многокомпонентной анестезии, обладающей наиболее выраженным противовоспалительным эффектом.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена сравнительная оценка влияния нескольких различных методик общей анестезии на выраженность проявления системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах.

Впервые на основании сравнительного исследования влияния различных методик общей анестезии на проявления системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах показано, что применение пропофола и морфина в наибольшей степени угнетает активность провоспалительных цитокинов в периоперационном периоде.

Впервые показано, что снижение выраженности системного воспалительного ответа в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств при использовании общей анестезии пропофолом и морфином сопровождается повышением общего периферического сосудистого сопротивления и снижением необходимости использования вазопрессоров.

Впервые показано, что снижение выраженности системного воспалительного ответа при использовании анестезии на основе пропофола и морфина сопровождается улучшением клинических показателей – снижением частоты развития послеоперационных гемодинамических осложнений и сокращением сроков пребывания в ОАРИТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выполненное исследование посвящено актуальной проблеме снижения выраженности системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах, выполненных в условиях искусственного кровообращения.

Проведенное исследование продемонстрировало развитие СВО при кардиохирургических вмешательствах и возможность влияния на выраженность СВО путем выбора определенных анестетиков и наркотических анальгетиков. Для теоретической анестезиологии эта работа значима тем, что доказана возможность влияния методик анестезии на воспалительный ответ в ходе кардиохирургических вмешательств, при этом степень влияния зависит от конкретной комбинации анестетиков. Проведенный теоретический анализ биохимических показателей маркеров воспаления позволил получить важные данные о динамике концентрации интерлейкинов, в зависимости от применяемой методики анестезии. Для практической анестезиологии результаты исследования имеют большое значение в вопросе индивидуального выбора анестезии у пациентов с различной степенью тяжести и риском развития СВО после ИК.

Доказанные в настоящем исследовании противовоспалительные свойства сочетания пропофола и морфина позволяют рекомендовать такую анестезию с целью профилактики развития системного воспалительного ответа после

кардиохирургических операций у пациентов, для которых воспалительный ответ крайне нежелателен, например, с сопутствующей бронхиальной астмой или ХОБЛ.

Методика анестезии на основе пропофола и морфина может быть рекомендована в случаях высокого риска развития выраженного системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (например, при прогнозируемом длительном времени пережатия аорты).

### **Методология и методы исследования**

Основу работы представляет одноцентровое, проспективное, рандомизированное, клиническое исследование влияния различных методик анестезии на проявления системного воспалительного ответа во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Указанное исследование было выполнено в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с сентября 2013 по июнь 2016 гг.

В соответствии с целью и поставленными задачами в исследование включили 119 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, подписавших добровольное информированное согласие, которым проводилось изолированное аорто-коронарное шунтирование в условиях ИК. Используемые критерии предполагали исключение из исследования пациентов с наличием факторов риска, предрасполагающих к развитию осложнений с высокой вероятностью проявления системного воспалительного ответа.

Дизайн исследования предполагал проведение рандомизации с формированием четырех групп сравнения в зависимости от используемого анестетика – пропофола либо севофлурана, и опиоидного анальгетика – фентанила либо морфина.

С целью оценки эффективности влияния методики анестезии на проявление СВО в исследуемых группах на протяжении трех послеоперационных суток изучали динамику концентрации в плазме крови маркеров воспаления ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, количества лейкоцитов, показателей центральной гемодинамики и температурной реакции. Кроме того дополнительными критериями эффективности снижения проявления СВО считали показатели клинического течения интра- и послеоперационного периодов.

Данные, полученные в ходе исследования, были статистически проанализированы с определением нормальности распределения, проведением сравнения количественных параметров с использованием параметрических и непараметрических методов, сравнения качественных признаков с применением теста Хи-квадрат.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Компоненты общей анестезии влияют на выраженность проявлений системного воспалительного ответа в периоперационном периоде хирургических вмешательств на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения.
2. Среди различных вариантов общей анестезии, предполагающей применение в качестве гипнотика севофлурана или пропофола, а в качестве наркотического анагетика - фентанила или морфина, наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладает общая многокомпонентная анестезия с использованием пропофола и морфина.
3. Применение методики общей многокомпонентной анестезии с наиболее выраженным противовоспалительным эффектом (сочетание пропофола и морфина) сопровождается более благоприятным течением раннего послеоперационного периода.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Диссертационное исследование проведено на основе обработки результатов, полученных на достаточном числе наблюдений. Для изучения влияния методик анестезии на системную воспалительную реакцию использовали современные и уже проверенные в научной и клинической деятельности методики – анализ активности цитокинов, измерение показателей центральной гемодинамики, учет данных клинического течения. Все исследования, представленные в работе, выполнены на сертифицированном оборудовании. Полученные результаты обработаны с привлечением современного комплекса методов статистического анализа. Указанные сведения подтверждают достоверность полученных результатов и обоснованность выводов и рекомендаций.

По теме данной диссертации опубликовано шесть печатных работ, из которых три публикации напечатаны в научных изданиях, из перечня рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов научных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, одна публикация в иностранном журнале.

Результаты диссертационного исследования были представлены:

На II съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 4-7 октября 2017 г., Санкт-Петербург, устный доклад «О влиянии морфина на уровень медиаторов воспаления во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения»;

На 33 объединенном Конгрессе Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов (European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA)), Ассоциации кардиоторакальной анестезии и интенсивной терапии (Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care) и Общества сердечно-сосудистых анестезиологов (Society of Cardiovascular Anaesthesiologists (SCA)), 19-21 сентября 2018 г., Манчестер, Великобритания,

устный доклад «Comparison of Effects of Morphine and Fentanyl on the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Cardiac Surgery: a Randomized Trial»;

На III съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 29 ноября – 1 декабря 2019 г., Санкт-Петербург, устный доклад «Легочная гипертензия в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Современные представления об этиологии, патогенезе, терапии».

Практические рекомендации, полученные в ходе данного исследования, внедрены в повседневную клиническую практику в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ, г. Астрахань, в отделениях анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Полученные практические и теоретические результаты данной работы применяются на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава РФ» г. Астрахань. В исследование были включены 119 пациентов, которым предстояло аортокоронарное шунтирование в условиях ИК. Лабораторно-инструментальное и физикальное обследование пациентов, проведение анестезий, мониторинг гемодинамических и витальных показателей, маркеров СВО, клинического течения послеоперационного периода в группах сравнения осуществлялись с непосредственным участием автора исследования.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей

разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и таблиц. Работа содержит 12 рисунков и 12 таблиц. Библиографический указатель включает 236 источника, из них 20 отечественных и 216 иностранных авторов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствует шифру научной специальности: 3.1.12 – анестезиология и реаниматология. Анестезиология и реаниматология – область науки, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.



## **ГЛАВА 1.**

### **Использование противовоспалительных свойств компонентов общей анестезии как способ снижения выраженности системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **1.1 Системный воспалительный ответ в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств**

Термин синдром системного воспалительного ответа был предложен American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee для определения неспецифического генерализованного воспалительного процесса независимо от причинного фактора [Bone R.C. et al., 1992; Маричев А.О. 2020]. В отечественной литературе принято определение, предложенное в 1997 г. В.П. Шано и соавт.: системный воспалительный ответ — это системная воспалительная реакция в ответ на различные тяжелые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы [Шано В.П. и соавт., 1997].

Для описания указанного патологического состояния в кардиохирургии используются различные термины: «сепсисподобный» синдром; гипердинамическая циркуляция; постперфузионный синдром; диссеминированный внутрисосудистый постнапорный синдром. В 2010 г. на международной согласительной конференции по системному воспалительному ответу во время операций в условиях ИК было указано, что для диагностики СВО достаточно одного биохимического маркера воспаления, клинического симптома и факта проведения ИК [Landis R.C. et al., 2010].

В большинстве случаев данные патологические изменения имеют субклинические проявления и быстро разрешаются к концу ИК. Однако в наиболее тяжелых случаях спектр проявлений СВО может включать поражение одной или нескольких систем: дыхательной, почечной, желудочно-кишечного

тракта, сердечно-сосудистой, нервной, а также проявляться коагулопатией, вазодилатацией, повышенной сосудистой проницаемостью, задержкой жидкости, гемолизом, гипертермией, повышенной чувствительностью к инфекции, лейкоцитозом [Kraft F. et al., 2015; Sugita J. et al., 2018; Squicciarro E. et al., 2019].

### **1.1.1 Повреждающие эффекты искусственного кровообращения, влияющие на развитие системного воспалительного ответа**

СВО развивается у пациентов, перенесших кардиохирургические операции в условиях ИК, в результате комбинации массивной хирургической травмы, контакта компонентов крови с воздухом и поверхностью контура аппарата ИК, ишемически-реперфузионных повреждений, эндотоксинемии [Laffey J.G. et al., 2002; Rastan A.J. et al., 2005; Nesher N. et al., 2006; Serrano C.V. Jr. et al., 2010; Tsai C.S. et al., 2010; Landis R.C. et al., 2014]. В ходе ИК активируются как врожденный иммунитет, так и адаптивный, приобретенный иммунитет [Bronicki R. et al., 2014; Corral-Velez V. et al., 2015]. Врожденный иммунитет представляет собой множество эффекторных иммунологических механизмов, которые не являются специфичными для конкретного повреждающего агента и не изменяются при повторных контактах с одним и тем же агентом. Врожденный иммунитет включает в себя клетки фагоциты, натуральные киллеры и гуморальные факторы – систему комплемента, лизоцим, белки острой фазы [Merbecks M.B. et al., 2020]. Адаптивный или приобретенный иммунитет специфичен для индуцирующего агента и характеризуется усилением иммунного ответа при повторных контактах с этим агентом. Оба звена иммунной системы тесно взаимосвязаны и направляют друг друга. Реакция врожденного иммунитета на ИК проявляется как системный воспалительный ответ всего организма. В то же время происходит трансформация клеточных и гуморальных составляющих адаптивной иммунной системы в виде количественных и качественных изменений, приводящих к временному иммунодефициту [Aldemir M. et al., 2015].

Во время искусственного кровообращения происходит изменение физиологического кровотока за счет неппульсирующего потока. Попытки внедрения использования аппаратных режимов с пульсирующим потоком продемонстрировали противоречивые данные, что способствовало рутинному применению неппульсирующего потока [Bayram H. et al., 2011]. Однако возможно в отношении пациентов повышенного риска пульсирующий поток будет иметь преимущества. Перфузионные насосы, кардиотомные дренажи и дренажи левого желудочка, а также кавитация вокруг конца артериальной канюли создают напряжение сдвига, отрицательно воздействующее на эндотелий [Ngai C.Y., Yao X. 2010].

Многократное прохождение крови через экстракорпоральный контур ведет к значительному повреждению и контактной активации форменных и неформенных компонентов крови и сосудистого эндотелия во время ИК [Laffey J.G. et al., 2002; Rastan A.J. et al., 2005; Nesher N. et al., 2006; Serrano C.V. Jr. et al., 2010; Tsai C.S. et al., 2010; Landis R.C. et al., 2014]. Контактная активация является защитным механизмом, направленным на ограничение и уничтожение инородной или газовой поверхности, распознаваемые различными компонентами крови. В результате контакта плазменных протеаз с инородной поверхностью контура АИК происходит активация контактной системы свертывания и альтернативного пути системы комплемента. Контактная система свертывания крови, состоящая из XII (фактор Хагемана) и XI факторов, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена (ВМК), активируется в момент контакта XII и его кофактора ВМК с инородной поверхностью. Активированный XIIa фактор запускает каскадную активацию систем коагуляции, фибринолиза, калликреина и комплемента, в результате которой происходит активация клеток эндотелия, тромбоцитов, лейкоцитов, макрофагов, паренхиматозных клеток. Указанные процессы увеличивают продукцию клеточных медиаторов воспаления, таких как производные арахидоновой кислоты, включая простагландины и лейкотриены, факторы активации тромбоцитов, гистамин, лизосомальные ферменты, активные

формы кислорода, оксид азота и цитокины, включая интерлейкины, интерфероны и фактор некроза опухоли- $\alpha$  [Головкин А.С. и соавт. 2015].

Центральным звеном в развитии СВО является взаимодействие между активированными нейтрофилами и эндотелиальными клетками сосудов. Нейтрофилы отвечают на активацию факторами комплемента и медиаторами воспаления экспрессией на своей поверхности адгезивных молекул (селектины и интегрины) и продукцией растворимых медиаторов воспаления [Головкин А.С. и соавт., 2015]. Аналогично эндотелиальные клетки в ответ на активацию начинают экспрессию на поверхности лигандов адгезивных молекул, соответствующих адгезивным молекулам на поверхности нейтрофилов [Le Deist F. et al., 1996]. В результате данных экспрессий многократно увеличивается адгезивная способность лейкоцитов, что приводит к взаимодействию между активированными нейтрофилами и эндотелием в несколько этапов: скатывание, устойчивая фиксация, миграция нейтрофилов. Важность финального этапа заключается в том, что активированные лейкоциты покидают сосудистое русло, проникая в ткани жизненно важных органов и распространяя в них воспалительный ответ [Barreiro O., Sánchez-Madrid F. 2009].

Другим важным фактором патофизиологии СВО является ишемически-реперфузионные повреждения. Хорошо известны ишемически-реперфузионные повреждения миокарда и легких, как часть общевоспалительной реакции организма. Ишемические повреждения развиваются, в результате нарушения или недостатка доставки кислорода, что может наблюдаться во время ИК. Парадокс этого явления заключается в том, что при восстановлении кровотока происходит более тяжелое повреждение тканей в течении реперфузии [Ferrari R. et al., 2017]. Реперфузия ишемизированных органов ведет к выбросу накопленного дополнительного количества провоспалительных медиаторов, в особенности активных форм кислорода, и цитокинов, выделяемыми паринхиматозными клетками, эндотелием, тромбоцитами, и лейкоцитами [Muhlfeld C. et al., 2008]. При этом происходит повреждение эндотелия, спазм сосудистого русла и образование микроагрегантов с последующим нарушением микроциркуляции и

развитием феномена “no-reflow”, который проявляется в отсутствии эффективного кровоснабжения тканей при успешном восстановлении проходимости сосудов [Kloner R.A. et al., 2018]. Развитие данного феномена многократно усиливает СВО, являясь крайне неблагоприятным прогностическим фактором [Jordan J.E. et al., 1999].

После введения протамина сульфата формируется гепарин-протаминовый комплекс, стимулирующий классический путь активации комплемента. Активированные компоненты комплемента C5a и C3a, цитокины и лейкотриены, являющиеся медиаторами воспаления и хемоаттрактантами, направляют миграцию иммунокомпетентных клеток крови к источнику воспаления [Bruins P. et al., 2000]. Активация лейкоцитов приводит к их дегрануляции, секреции лизосомальных ферментов и окислительному взрыву. Выделение активных форм кислорода и разрушающих ткани протеаз вызывает повреждение или дезорганизацию эндотелия, повышающие сосудистую проницаемость и поражение паренхимы органов [Schmid F.X. et al., 2006]. Сосудистую проницаемость также повышают преимущественно такие провоспалительные медиаторы как гистамин, брадикинин, лейкотриены и цитокины, индуцируя сокращение эндотелиальных клеток и увеличивая, таким образом, межклеточные промежутки. Далее наступает гибель клеток в результате коагуляционного некроза и медиатор индуцированного апоптоза [Kovacević M. et al., 2007].

Нарушение ауторегуляции и дисбаланс кровотока во время ИК приводит к гипоперфузии и гипоксии органов ЖКТ, являющейся причиной повреждения слизистого барьера кишечника и последующей транслокации условнопатогенной кишечной флоры и их токсинов в кровоток, что вносит дополнительный вклад в развитие СВО [Levy J.H., Tanaka K.A. 2003]. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) в комплексе с ЛПС-связывающим протеином, взаимодействуя с CD14 рецепторами макрофагов, повышают секрецию ФНО- $\alpha$ , воздействуя же на клетки эндотелия, индуцируют продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и других медиаторов воспаления [Motedayyen H. et al., 2018].

## **1.1.2 Повреждения органов, ассоциированные с системным воспалительным ответом при операциях в условиях искусственного кровообращения**

### **1.1.2.1 Повреждение центральной нервной системы**

Медиаторы воспаления, связываясь с соответствующими рецепторами церебральных сосудов, увеличивают проницаемость гемато-энцефалического барьера, вызывая отек мозга и продукцию промежуточных молекул, таких как простагландины и цитокины, выступающие лигандами для паренхиматозных элементов мозга [Harris D.N.F. et al., 1993; Hindman B.J. et al., 2001; Jungwirth B. et al., 2009]. Связывание данных лигандов с клетками центральных ядер мозга приводит к нарушению ряда функций ЦНС, вегетативной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [Rivest S. et al., 2000].

Ишемически-реперфузионные повреждения приводят к нарушению эндотелий зависимой вазодилатации сосудов мозга и в некоторых случаях к нарушению ауторегуляции церебральной перфузии [Wagerle L.C. et al., 1998]. Развивается несоответствие кровотока метаболическим потребностям мозга и наблюдается пассивный к системному давлению кровотоков, когда церебральная перфузия полностью зависит от системного давления [Bassan H. et al., 2005].

### **1.1.2.2 Повреждение легких**

СВО и ишемически-реперфузионное повреждение легких приводят к нарушению респираторной функции [Suzuki T. et al., 2000; Schlensak C. et al., 2002; Dodd-o J.M. et al., 2004; Lisle T.C. et al., 2008]. При этом происходит повреждение альвеоло-эндотелиального барьера с увеличением проницаемости и развитием интерстициального либо альвеолярного отека легочной ткани, снижающего комплайнс легких [Apostolakis E. et al., 2009]. Гибель альвеолярных пневмоцитов ведет к снижению продукции сурфактанта, инактивируемого плазменными белками трансудата, и усугубляет снижение комплайенса и

функциональной остаточной емкости легких, вызывая вентиляционно-перфузионные нарушения и гипоксемию [Rong L.Q. et al., 2016]. Хронические заболевания респираторной системы в анамнезе, длительные периоды ИК и ишемии и наличие легочной гипертензии способствуют развитию повреждения легких [Mali S. et al., 2019].

СВО и ишемически-реперфузионное повреждение являются ведущими причинами эндотелиальной дисфункции и увеличения сопротивления сосудов легких [Shafi T. et al., 1993; Serraf A. et al., 1999]. Данные изменения возникают в результате нарушения внутриклеточного сигнального каскада на основе оксида азота и цГМФ. Продукция системных и местных медиаторов воспаления вызывает дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, способствуя увеличению сопротивления малого круга кровообращения [Ng C.S. et al., 2006].

### **1.1.2.3 Повреждение сердечно-сосудистой системы**

Системная воспалительная реакция в ответ на ИК и ишемически-реперфузионные нарушения, сопровождающие кардиоплегический арест, вызывают повреждение миокарда с нарушением функции. Медиаторы воспаления, преимущественно цитокины, продуцируемые кардиомиоцитами и интерстициальными лейкоцитами, оказывают прямое влияние на кардиомиоциты, нарушая систолическую и диастолическую функцию сердца [Merx M.W., Weber C. 2007; Ward P.A. 2009]. Вазогенный и цитогенный отек снижают комплайнс миокарда, способствуя диастолической дисфункции. Наиболее повреждающее действие на миокард оказывает реперфузия, завершающая период кардиopleгии и индуцирующая воспалительный ответ [Egan J.R. et al., 2008; Prasad A. et al., 2009]. При этом наступает гибель клеток миокарда в результате тканевого некроза и цитокин-опосредованного апоптоза [Karimi M. et al., 2004; Egan J.R. et al., 2008]. Патофизиологический воспалительный каскад вызывает дисфункцию эндотелия со снижением продукции оксида азота, вследствие чего нарушается вазодилатирующий резерв коронарных артерий. Поскольку оксид азота

регулирует взаимодействие лейкоцитов, эндотелия и тромбоцитов, снижение биодоступности оксида азота способствует прокоагулянтному, провоспалительному состоянию и обструкции микроциркуляторного русла, в результате микротромбозов и агрегации лейкоцитов [Buja L.M. 2005; Turer A.T., Hill J.A. 2010].

СВО, развивающийся после ИК, способен также поразить и сосудистую систему. Одним из проявлений данного влияния является избыточная вазодилатация венозного русла и снижение артериального сосудистого сопротивления, которые ведут к уменьшению венозного возврата и системной гипотензии. Сосудистый тонус регулируется нейрогуморальной системой и функцией эндотелия, которые могут быть поражены при СВО [Landry D.W., Oliver J.A. 2001]. Медиаторы воспаления такие, как гистамин, брадикинин и оксид азота могут провоцировать развитие тяжелой вазоплегии. Однако причина того, что не во всех случаях развития СВО наблюдается вазоплегия остается неизвестной. Ряд исследований продемонстрировали влияние воспалительных цитокинов, таких как, например, ФНО- $\alpha$ , на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющееся супрессией продукции кортизола и адреналовой недостаточностью, что ведет к потере сосудистого тонуса [Ullian M.E. 1999; Bronicki R.A. 2010].

#### **1.1.2.4 Повреждение почек**

Природа иммуноопосредованного повреждения почек вследствие развития СВО после ИК изучена недостаточно. На функцию почек влияет гемодилюция, гипотермия и эндокринные нарушения на фоне неппульсирующего потока ИК. В экспериментальных работах на животных показано, что вызванный ИК СВО проявляется нарушением гломеруло-тубулярного аппарата почек и снижением скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина, в результате повреждения эндотелия и секвестрации лейкоцитов [Brix-Christensen V. et al., 2002; Murphy G.J. et al., 2009]. Несомненно, важнейшую роль в повреждении



почек играют ишемически-реперфузионные повреждения, микроэмболизация микроциркуляторного русла, а также гемо- и миоглобинурия.

### **1.1.2.5 Повреждение желудочно-кишечного тракта**

Во многих исследованиях доказано, что индуцированное ИК СВО повышает проницаемость кишечника [Riddington D.W. et al., 1996; Malagon I. et al., 2005]. Существует также ряд работ, демонстрирующих обратную зависимость между мезентериальной перфузией и увеличением проницаемости кишечной стенки в течение ИК. При этом целевой поток перфузии не всегда гарантирует адекватную мезентериальную перфузию и отсутствие повреждения кишечника [Braun J.P. et al., 2004; Xia Z.Y. et al., 2005]. Непульсирующий поток стимулирует ренин-ангiotензиновую систему, увеличивающую сопротивление мезентериальных сосудов и способствующую мезентериальной ишемии. СВО и ишемически-реперфузионные повреждения также вызывают дисфункцию эндотелия и нарушают эндотелийзависимую реактивность мезентериальных сосудов [Sack F.U. et al., 2001; Doguet F. et al., 2004].

Воспалительная реакция и ишемически-реперфузионные повреждения ведут к нарушению целостности слизистой кишечника и транслокации бактерий, способствующих усилению воспалительного каскада. Клинические исследования свидетельствуют, что бактериальная транслокация довольно часто наблюдается в ходе кардиохирургических вмешательств в условиях ИК, вне зависимости от наличия циркуляторного ареста [Riddington D.W. et al., 1996; Xia Z.Y. et al., 2005].

Наряду с СВО различают понятие компенсаторного противовоспалительного ответа, направленного на ограничение масштаба воспаления и повреждения органов и тканей [Hotchkiss R.S., Opal S. et al., 2010]. Данный термин предложен в 1996 г., определению которого способствовали открытия противовоспалительных медиаторов параллельно открытию провоспалительных медиаторов [Bone R.C. 1996].

После ИК у 11% пациентов развивается полиорганная недостаточность, которая часто является крайней степенью проявления СВО, летальность в этих случаях достигает 41% [Головкин А.С., 2014; Маричев А.О., 2020; Landis R.C. et al., 2010].

Таким образом, СВО в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств имеет специфические триггеры, особенности патогенеза и клинического течения. Влияние СВО на непосредственные и отдаленные результаты кардиохирургических операций настоятельно диктует необходимость поиска эффективных методов профилактики и лечения этого патологического состояния. В качестве противодействия СВО используется ряд подходов, которые подразделяют на технологические и фармакологические. Технологические методики включают использование различных модификаций оборудования для ИК, таких как фильтры, устраняющие активированные лейкоциты и медиаторы воспаления, лекарственное покрытие поверхности контура аппарата ИК для улучшения биосовместимости, закрытые системы экстракорпорального кровообращения с минимальным объемом заполнения (МЕСС системы), либо полностью отказываются от ИК с переходом к операциям на работающем сердце [Brinkman W. et al., 2015].

Фармакологические методики противодействия СВО включают в себя различные химические агенты, спектр которых варьирует от стероидных и нестероидных противовоспалительных средств до антиоксидантов [Landis R.C. et al., 2014].

Достаточно перспективным представляется использование противовоспалительных свойств различных компонентов общей анестезии для снижения выраженности проявлений СВО в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

## **1.2 Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ**

Клинические исследования, а также экспериментальные работы на животных свидетельствуют о развитии различных иммунологических изменений в ходе хирургических процедур в условиях анестезии, при этом сложно определить вызваны ли они первично хирургическим стрессом или анестезиологическим обеспечением [Salo M. 1992; Kennedy B.C., Hall G.M. 1999; Schneemilch C.E. et al., 2004; Menges P. et al., 2012; O'Dwyer M.J. et al., 2015]. Анестетики включают в себя гетерогенную группу лекарственных средств, механизм действия которых до сих пор полностью не изучен. Известно, что анестетики способны нарушать синаптическую передачу посредством двух механизмов. Неспецифический механизм заключается в снижении возбудимости постсинаптических нейронов, специфический механизм обеспечивается взаимодействием с ГАМК-рецепторами и повышением их чувствительности к медиатору ГАМК [Wu J. 1996].

Влияние анестетиков на иммунный ответ хорошо изучено в экспериментальных и клинических исследованиях. Данное влияние реализуется как косвенно через модуляцию нейрогуморальной реакции организма, так и напрямую через воздействие на иммунокомпетентные механизмы [Graham E.A. 1911; Schneemilch C.E. et al., 2004; Kurosawa S., Kato M. 2008; Colucci D.G. et al., 2013]. Анестетики, индуцируя общую анестезию и аналгетический эффект, прерывают или изменяют передачу нервных импульсов и модулируют реакцию на хирургический стресс, влияя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатическую системы и изменяя секрецию катехоламинов и глюкокортикостероидов [Graziola E. 2002]. Таким образом, часть неспецифического иммуномодулирующего действия анестетиков опосредовано эффектами глюкокортикостероидов, обладающих хорошо изученными выраженными иммуномодулирующими свойствами [Brattsand R., Linden M. 1996].

Механизм прямого влияния анестетиков на СВО реализуется через воздействие на иммунные клетки, при котором происходит изменение клеточной и цитокинзависимой иммунной реактивности [Desborough J.P. 2000; Kelbel I., Weiss M. 2001]. Однако, для того, чтобы полностью изучить иммуномодулирующие свойства и вытекающую из этого клиническую значимость анестетиков, необходимо исследовать каждый агент в отдельности и в различных клинических условиях.

С целью изучения влияния анестетиков на иммунную систему проводились многочисленные экспериментальные исследования человеческих и животных иммунных клеток *in vitro* [Amin O.A.I., Salah H.E. 2011], *in vivo* [Puig N. et al., 1993; Elena G. et al., 2003; Simeonova G.P. et al., 2008] и *ex vivo* [Puig N.R., et al., 1995; Colucci D. et al., 2011; Colucci D.G. et al., 2013; Miyata T. Et al., 2013]. Подобные исследования продемонстрировали такие эффекты анестетиков, как влияние на количество и функцию иммунных клеток, влияние на секрецию различных иммунных медиаторов, влияние на развитие системной воспалительной реакции за счет регуляции цитокинового каскада в периоперационном периоде [Colucci D. et al., 2011; Miyata T. et al., 2013; Герасименко О.Н. и соавт., 2020]. Данные эффекты играют важнейшую клиническую роль, поскольку от сохранения баланса между про- и противовоспалительными медиаторами зависит восприимчивость организма к инфекции и повреждающим факторам в послеоперационном периоде. Некоторые исследования выявили противовоспалительные эффекты анестетиков, сохраняющиеся на протяжении нескольких дней после их использования [Elena G. et al., 2003; Schneemilch C.E. et al., 2005; Cocelli L.P. et al., 2012].

Другим важным свойством ряда анестетиков является способность снижать ишемически-реперфузионные повреждения благодаря антиоксидантным и preconditionирующим свойствам [Баутин А.Е. и соавт., 2017; Герасименко О.Н. и соавт., 2020; Huang Z. et al., 2011; Zhang Q. et al., 2020]. Исследования демонстрируют способность некоторых анестетиков снижать данные повреждения за счет способности к подавлению продукции активных форм

кислорода и перекисного окисления липидов, а также угнетения функций хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов [Corcoran T.B. et al., 2004; Stollings L. M., et al., 2016]. Эффект фармакологического прекондиционирования, характерный для галогенсодержащих ингаляционных анестетиков, и связанный с активацией киназного сигнального пути, прямым влиянием на АТФ-зависимые калиевые каналы и увеличением содержания активных форм кислорода в клетке, также позволяет снизить проявление ишемически-реперфузионных повреждений [Лихванцев В.В. и соавт., 2014; Молчан Н.С. и соавт., 2017; Даценко С.А. 2017; De Hert S.G. et al., 2004; Lu Y. et al., 2016]. Данный феномен, лежащий в основе кардиопротективных свойств ингаляционных анестетиков, получил название «анестетического прекондиционирования» [Ломиворотов В.В. и соавт., 2011; Герасименко О.Н. и соавт., 2013; Landoni G. et al., 2009; Lemoine S. et al., 2018].

Впервые иммуномодулирующий эффект анестетиков был продемонстрирован *in vitro* более ста лет назад [Graham E.A. 1911]. Еще в начале 19 века в литературе упоминалась связь между применением опиоидов и изменением иммунитета организма хозяина. Увеличение частоты местной и генерализованной инфекции у злоупотребляющих внутривенными опиатами позволило сделать вывод о том, что существует связь между инфекцией и наркозависимостью, которая объясняется не только внутривенными инъекциями, но и иммуномодулирующим эффектом опиатов [Al-Hashimi M. et al., 2013]. Также была замечена высокая частота инфекции у пациентов с поражением головного мозга, длительно получавших инфузию тиопентала, одного из наиболее широко изученных анестетиков [Eberhardt K.E. et al., 1992; Schneemilch C.E. et al., 2004]. Побочный иммуносупрессивный эффект анестетиков чаще был замечен в отделениях реанимации, где пациенты получали их более длительно. Еще в 1956 году была описана депрессия функции костного мозга у пациентов на продленной ИВЛ, получавших закись азота [Lassen H.C. et al., 1956]. Позднее, в 1983 году высокую смертность среди реанимационных больных связали с началом использования с целью седации этомидата, вызывающего снижение уровня кортизола в плазме [Fellows I.W. et al., 1983]. Высокая частота инфекции также

наблюдалась у пациентов отделений реанимации, получавших продленное введение тиопентала [Eberhardt K.E. et al., 1992; Schneemilch C.E. et al., 2004].

Влияние анестетиков на иммуномодуляцию воспалительного ответа комплексное и может нести как положительный, так и отрицательный эффект. Несмотря на то, что данное влияние ограничено по времени и может быть незначительным в отношении стабильных пациентов, для больных из групп высокого риска с предсуществующей иммуносупрессией или полиорганной дисфункцией влияние анестетиков на периоперационный воспалительный ответ может иметь большое клиническое значение [Homburger J.A., Meiler S.E. et al., 2006]. Отрицательный эффект иммуномодулирующего влияния анестетиков заключается в повышении риска развития инфекции, а также метастазирования у пациентов с онкологическими заболеваниями [Vallejo R. et al., 2003; Kurosawa S., Kato M. 2008; Toft P., Tønnesen E. 2008]. При этом потенциальная польза данного эффекта может быть связана с подавлением системной или локальной воспалительной реакции, ишемически-реперфузионных повреждений, респираторного дистресс-синдрома и пр. [Kelbel I., Weiss M. et al., 2001; Schneemilch C.E. et al., 2004]. Таким образом, противовоспалительные эффекты анестетиков требуют всестороннего изучения, при этом выбор анестетика должен проводиться индивидуально с учетом особенностей пациента и сопутствующих факторов.

Мы не нашли в доступных источниках литературы сведений об исследованиях, посвященных использованию иммуномодулирующих свойств комбинации пропофола и морфина в кардиохирургии.

### **1.2.1 Механизм противовоспалительных свойств морфина**

Противовоспалительные свойства морфина связывают как с непрямым эффектом, обусловленным влиянием на центральную нервную систему, так и с прямым воздействием на клеточный иммунитет [Lysle D.T. et al., 1996]. Связываясь с  $\mu$ -опиоидными рецепторами мозга, морфин активирует нисходящие

пути гипоталамус-гипофизарной надпочечниковой оси и симпатической нервной системы [Fecho K. et al., 1996; Wang J. et al., 2002]. Данный механизм нейро-эндокринного влияния морфина заключается в угнетении высвобождения иммуносупрессивных адренокортикотропного гормона и кортизола, как под действием стресса, так и в состоянии покоя, приводящим к угнетению гипоталамуса [Desborough J.P., Hall G.M. 1989; Al-Hashimi M. et al., 2013]. Прямое воздействие морфина на центральную нервную систему ведет к увеличению продукции адреналина, норадреналина и дофамина мозговым веществом надпочечников и симпатическими нервными окончаниями в лимфоидной ткани. В свою очередь выявлено, что повышение катехоламинов ведет к угнетению пролиферации лейкоцитов, активности естественных киллеров и функции макрофагов [Elenkov I.J. et al., 2000].

Известно, что помимо своих нейрогуморальных эффектов морфин влияет на клеточный иммунный ответ через  $\mu 3$  опиоидные рецепторы, обнаруженные на поверхности моноцитов, гранулоцитов, естественных киллеров и Т-клетках [Roy S., Loh H.H. 1996; Stefano G.B. et al., 1996; Welters I.D. et al., 2000]. Воздействие морфина на иммунные клетки ведет к угнетению их ответной реакции на стимуляцию и снижению продукции гуморальных медиаторов воспаления [Sacerdote P. et al., 2012]. Выявлено, что человеческие моноциты и гранулоциты реагируют на введение морфина снижением фагоцитоза, хемотаксиса, окислительной активности и способности отвечать на стимулы [Stefano G.B. et al., 1994; Welters I.D. et al., 2000]. Результаты исследований демонстрируют, что морфин как *in vitro*, так и *in vivo* подавляет пролиферацию Т-клеток [Schneemilch C.E. et al., 2004], снижает синтез ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО [Murphy G.S. et al., 2007; Lisowska B. et al., 2013; Sayed S. et al., 2014], а также угнетает экспрессию адгезивных молекул CD 11b/CD 18, CD 16, и CD 35 [Roy S. et al., 1998; Welters I.D. et al., 2000; Murphy G.S. et al., 2007; Sayed S. et al., 2014]. G.B. Stefano и S. Roy в своих работах показали способность морфина к модуляции экспрессии ряда специфических генов, в том числе к подавлению экспрессии провоспалительных

генов, таких как ИЛ-2 мРНК [Roy S. et al., 2004; Stefano G.B. et al., 2005]. Однако точная причина данного механизма не известна.

Современные исследования выявили наличие всех субтипов опиоидных рецепторов (MORs, DORs и KORs) на поверхности человеческих кардиомиоцитов [Headrick J.P. et al., 2015]. Морфин и структурно связанные с ним субстанции преимущественно взаимодействуют с  $\mu$ -опиоидными рецепторами [Villemagne P.S. et al., 2002; Sobanski P. et al., 2014]. J.E. Schultz и соавторы одними из первых описали участие опиоидных рецепторов в механизмах кардиопротекции ишемического прекондиционирования в исследовании на крысах [Schultz J.E. et al., 1995]. Роль  $\mu$ -опиоидных рецепторов в механизме кардиопротекции против ишемически-реперфузионного повреждения долгое время оставалась не ясной, в связи со спорными результатами исследований связывания меченых лигандов с рецепторами [Krumins S.A. et al., 1985; Ventura C. et al., 1992, 1998]. Однако в ряде работ, использовавших морфин, описали его кардиопротективное влияние, подобное ишемическому пре- и посткондиционированию [Schultz J.E. et al., 1996; Huhn R. et al., 2010; Zhang R. et al., 2013]. A.J. Zatta и соавторы предположили участие  $\mu$ -опиоидных рецепторов в ишемическом посткондиционировании, сопровождавшееся снижением данного эффекта при введении антагониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов СТАР во время реперфузии сердец крыс [Zatta A.J. et al., 2008]. В другом исследовании морфин ограничивал размер инфаркта, воздействуя на  $\delta$ -опиоидные рецепторы кардиомиоцитов крыс, в то время как антагонист данных рецепторов – налтриндол подавлял подобный эффект [Schultz J.J. et al., 1997]. Выявлено, что морфин уменьшает окислительный стресс миокарда и перегрузку кальцием, ограничивая ишемически-реперфузионное повреждение как у животных, так и у пациентов после кардиохирургических операций [Schultz J.E. et al., 1996; Murphy G.S. et al., 2006; Zhang Y. et al., 2011].



### 1.2.2 Механизм противовоспалительных свойств пропофола

Внутривенный гипнотик пропофол, относящийся к агонистам ГАМК рецепторов, в современных исследованиях продемонстрировал способность нарушать ряд функций моноцитов и нейтрофилов, таких как респираторный взрыв [Frohlich D. Et al., 1996], фагоцитоз [Mikawa K. et al., 1998], хемотаксис [Jensen A.G. et al., 1993], поляризацию [Schneemilch C.E. et al., 2004], являющихся элементами врожденного иммунитета. Часть авторов считает, что угнетающее влияние пропофола на нейтрофилы и активацию комплемента связано с действием растворителя интралипида [Cleary T.G., Pickering L.K. 1983; Schneemilch C.E. et al., 2004]. Другая часть авторов частично связывает подавление пропофолом хемотаксиса ингибированием p44/42 митоген-активированной протеинкиназы [Jensen A.G. et al., 1993; Schneemilch C.E. et al., 2004]. Исследования показали, что на клеточном уровне пропофол снижает нейтрофильную инфильтрацию, уровень концентрации провоспалительных цитокинов в плазме и продукцию свободных радикалов [Corcoran T.B. et al., 2004; McDermott B.J. et al., 2007; Yun J.Y. et al., 2007]. Н. Chang и соавторы продемонстрировали способность пропофола в терапевтических концентрациях предотвращать повреждение макрофагов, вызванное оксидом азота [Chang H. et al., 2002]. Известно также, что пропофол может изменять баланс между провоспалительными и противовоспалительными интерлейкинами, увеличивая концентрацию противовоспалительных цитокинов - ИЛ-10 и антагониста рецептора ИЛ-1 [Gilliland H.E. et al., 1997] и уменьшая концентрацию ИЛ-8 [Galley H.F. et al., 1998].

Ранее в ряде исследований был выявлен антиоксидантный эффект пропофола, который может найти применение в борьбе с реперфузионными повреждениями после операций с ИК [Corcoran T.B. et al., 2004; Samir A. et al., 2015; Sayed S. et al., 2015; Rodríguez-López J.M. et al., 2006; McDermott B.J. et al., 2007; Yun J.Y. et al., 2007]. Так, в экспериментальной работе B. Allaouchiche анестезия на основе пропофола была напрямую связана со снижением

окислительной активности, измеренной по уровню малонового диальдегида в плазме и бронхиальном секрете [Allaouchiche B. et al., 2001]. Исследователи связывают данный эффект пропофола с продемонстрированной способностью ингибирования перекисного окисления липидов, увеличением высвобождения эндотелием оксида азота, защитой эндотелия от повреждающего действия свободных радикалов, снижением реперфузионного повреждения [Petros A.J. et al., 1993; Mathy-Hartert M. et al., 2000]. Подобные свойства пропофола реализуются благодаря фенольной структуре, подобной структуре витамина E [De La Cruz J.P. et al., 1998], позволяющей пропофолу связываться с молекулами свободных радикалов, нейтрализация которых предотвращает развитие перекисного окисления липидов [Mouithys-Mickalad A. et al., 1998].

### **1.2.3 Клинические исследования противовоспалительных эффектов пропофола**

Активные исследования эффектов различных методик анестезии с конца прошлого столетия позволили выявить наличие противовоспалительных свойств у ряда анестетиков, среди которых активно изучался пропофол. В клинических исследованиях пропофол в составе комбинированной анестезии чаще всего применялся с фентанилом либо с его короткодействующими производными (ремифентанилом, суфентанилом). С целью изучения возможности снижения проявлений СВО после ИК проводились экспериментальные исследования на животных, *ex vivo*, *in vitro*, а также клинические исследования, сравнивающие эффекты внутривенных и ингаляционных анестетиков между собой. Одними из предпосылок подобных исследований стали накопленные данные об антиоксидантных свойствах пропофола, способных снизить окислительный стресс и отрицательное влияние ишемически-реперфузионного повреждения как одних из основных причин СВО после ИК на интро и послеоперационном этапе [Mikawa K. et al., 1998; Takaono M. et al., 2002; Marik P.E. 2005; Murphy G.S. et al., 2007; Martucci C. et al., 2007; Hu X.L. et al., 2011].

Одним из исследований, подтверждавших уменьшения пропофолом ишемически-реперфузионного повреждения, стала работа T.B. Corcoran, продемонстрировавшая способность пропофола ослаблять опосредованное свободными радикалами перекисное окисление липидов. Для подтверждения данной гипотезы было проведено проспективное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 27 пациентов, перенесших изолированное аортокоронарное шунтирование. Пациенты основной группы получали инфузию пропофола по целевой концентрации, пациенты контрольной группы - инфузию физиологического раствора, начиная за 15 мин до начала реперфузии и заканчивая через 4 ч. после реперфузии. Измеряли концентрацию малондиальдегида из коронарного синуса и периферической крови, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, также изучали функцию лейкоцитов – респираторный взрыв, фагоцитоз, экспрессию бета2 интегрина. В ходе исследования выявлено повышение малондиальдегида из коронарного синуса через 10 мин после реперфузии, при этом в группе пропофола малондиальдегид в коронарном синусе не определялся (41.4 [15.6-1,150]  $\mu\text{mol/L}$  против 0,  $p = 0.004$ ). Концентрация ИЛ-8 повышалась в контрольной группе через 2 и 4 часа после реперфузии. Концентрация ИЛ-6 была значимо выше в контрольной группе через 4 часа после реперфузии по сравнению с основной группой (289.1 [165.2-561]  $\text{pg/mL}$  против 153.2 (58.2-280.3)  $\text{pg/mL}$ , соответственно,  $p = 0.003$ ). При этом средняя доза пропофола составила 31,7 мг/кг за время наблюдения. Авторы исследования сделали вывод о возможности снижения пропофолом свободно радикального и воспалительного компонента ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов после операций по реваскуляризации миокарда [Corcoran T.B. et al., 2004].

В результате проведенного поиска в российских и международных научных архивах медицинских публикаций найдены данные о 70 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), посвященных изучению противовоспалительных и органопротективных свойств пропофола. Влияние пропофола на системный воспалительный ответ оценивалось посредством

изучения динамики маркеров воспаления (цитокинов, адгезивных молекул) и клинических показателей (длительности ИВЛ, продолжительности пребывания в ОАРИТ и стационаре, потребности в симпатомиметиках, частоте осложнений, летальности и пр.), которые свидетельствовали о клинической эффективности противовоспалительных свойств пропофола.

Исследование, проведенное S. Sayed и соавторами, было посвящено сравнению влияния эффектов пропофола и изофлурана на показатели гемодинамики и СВО после операций с ИК. В данное проспективное исследование были рандомизированы 40 пациентов, которым были выполнены операции по реваскуляризации миокарда и коррекции клапанных пороков в условиях ИК. Результаты исследования продемонстрировали более низкие показатели системного воспаления в группе пропофола по сравнению с группой изофлурана. Так, в группе пропофола через 4 ч. после ИК отмечалась значимо более низкая концентрация адгезивной молекулы CD11, через 24 ч. после ИК отмечалась более низкая концентрация СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8. Время пребывания пациентов в ОАРИТ и показатели температуры тела были значимо меньше в группе пропофола, при этом параметры гемодинамики не отличались между группами [Sayed S. et al., 2015].

В пилотном рандомизированном контролируемом проспективном исследовании A. Samir с коллегами изучали противовоспалительные свойства пропофола в течение операций аортокоронарного шунтирования с ИК, сравнивая два режима дозирования пропофола. Пациенты группы исследования получали инфузию пропофола в дозировке 120 мкг/кг/мин со времени начала ИК и до 6 ч. пребывания в ОАРИТ, пациенты контрольной группы получали инфузию пропофола в дозировке 60 мкг/кг/мин со времени сведения грудины и до 6 ч. пребывания в ОРИТ. В группе исследования были выявлены меньшие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, и более высокая концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10, при этом статистически значимые результаты наблюдались в значениях ИЛ-6 ( $p < 0.06$ ). Авторы сделали вывод о возможности использования пропофола в качестве дополнительного

противовоспалительного средства во время операций аортокоронарного шунтирования [Samir A. et al., 2015].

В современных источниках литературы приводятся различные методики кардиопротекции, среди которых упоминается и периоперационное введение пропофола. Кардиопротективный эффект пропофола связывают с его антиоксидантным действием, способностью подавлять образование свободных радикалов [Mikawa K. et al., 2008; Vanlersberghe C., Camu F. 2008] и снижением ишемически-реперфузионного повреждения [Ansley D.M. et al., 2016].

D.M. Ansley с коллегами изучали вопрос: способен ли пропофол оказывать кардиопротективное действие у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, подвергающихся коронарному шунтированию (PRO-TECT trial). Было проведено одноцентровое слепое проспективное контролируемое исследование в два этапа с участием 125 пациентов, которым выполнялись операции по реваскуляризации миокарда с нормотермическим ИК и кровяной кардиopleгией. 62 человека получали анестезию с использованием кардиопротективных доз пропофола, 63 – прекондиционирование изофлураном. Каждая из групп разделялась на подгруппы по наличию сахарного диабета 2 типа и значению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) больше или меньше 45%. Основной конечной точкой являлась концентрация 15-F2T-изопростана в коронарном синусе. Вторичные точки включали частоту синдрома малого сердечного выброса и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, 12 и 24 часовую концентрацию в коронарном синусе тропонина I и экспрессию протеина В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2) миокарда. В группе пропофола отмечалось повышенное содержание 15-F2T-изопростана ( $p < 0.001$ ) и протеина В-клеточной лимфомы 2 ( $p = 0.005$ ), а также меньшая концентрация тропонина I по сравнению с группой изофлурана ( $p = 0.014$ ). При этом в группе пропофола частота сердечной недостаточности была значимо меньше ( $p < 0.001$ ). Частота синдрома малого сердечного выброса в целом была значимо ниже в группе пропофола, при этом не отличалась в подгруппах пациентов без диабета, но была значимо меньше в подгруппе пропофола пациентов с диабетом ( $p < 0.001$ ). Исходя из полученных результатов,

был сделан вывод о возможности использования пропофол в качестве кардиопротектора у пациентов с сахарным диабетом при операциях реваскуляризации миокарда с нормотермическим ИК [Ansley D.M. et al., 2016].

Среди органопротективных качеств пропофола стоит упомянуть и нейропротективные свойства, которые связывают с его системным и региональным антиоксидантным и противовоспалительным действием [Vanlersberghe C., Camu F. 2008; Ma J., Dong Z. 2016; Wang J.Q. et al., 2016]. Современные исследования показали, что анестезия на основе пропофола способна помочь улучшить церебральную оксигенацию и защитить центральную нервную систему в ходе кардиохирургических вмешательств [Klamt J.G. et al., 2017]. Так, в недавнем исследовании S. Tang и соавторы сравнивали нейропротективные эффекты пропофола и севофлурана при кардиохирургических вмешательствах с ИК. При этом оценивались частота послеоперационной когнитивной дисфункции, уровни лабораторных маркеров повреждения мозга – нейронспецифической енолазы (NSE), матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9), протеина S100 $\beta$ , баллы по краткой шкале оценки психического статуса и частота развития осложнений. В ходе одноцентрового проспективного исследования были проанализированы 110 пациентов, рандомизированных в две группы: в первой группе (n=55) анестезия поддерживалась севофлураном, во второй группе (n=55) – пропофолом. Полученные данные о меньшей концентрации в плазме лабораторных показателей повреждения мозга в точках 0, 6 и 12 ч. после операции ( $p < 0.05$ ) и более высокий балл по шкале оценки психического статуса ( $p < 0.05$ ) в группе пропофола позволили авторам сделать вывод о том, что пропофол уменьшает повреждения когнитивной функции и обладает нейропротективным эффектом. Частота послеоперационной когнитивной дисфункции через 12 и 24 ч. после операции ( $p < 0.05$ ) также была значимо ниже в группе пропофола. Кроме того, группы не отличались по частоте неблагоприятных событий и осложнений. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что использование пропофола для поддержания анестезии

способно предотвратить развитие когнитивных расстройств и улучшить долгосрочный прогноз [Tang S. et al., 2019].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, вопрос о преимуществе внутривенной (пропофол) или ингаляционной анестезии остается открытым. С одной стороны, ряд мета-анализов продемонстрировал снижение смертности, ассоциированное с использованием ингаляционной анестезии при операциях по реваскуляризации миокарда [Landoni G. et al., 2007, 2013; Zangrillo A. et al., 2015; Uhlig C. et al., 2016; El Dib R. et al., 2017]. Данные выводы способствовали внесению ингаляционной анестезии в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА 2011 г.) а также Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS 2017 г.) по выполнению АКШ [Hillis L.D. et al., 2011; Sousa-Uva M. et al., 2018]. Однако недавнее более крупное многоцентровое РКИ (MYRIAD Clinical Trial) с участием 5400 пациентов, оценивавшее влияние двух режимов анестезии – ингаляционной (севофлуран, изофлуран, десфлуран) и тотальной внутривенной (пропофол в 87,7% случаев, мидозалам в 32,2% случаев) анестезии, не продемонстрировало снижение летальности при использовании ингаляционной анестезии [Landoni G. et al., 2019].

X.F. Jiao и соавторы провели оценку современных данных в своем мета-анализе с целью опровержения или подтверждения гипотезы о снижении ингаляционными анестетиками летальности после операций по реваскуляризации сердца. Изучив 89 РКИ, включавших 14387 пациентов, авторы пришли к выводу о том, что использование ингаляционной анестезии не приводит к снижению риска смертности и не обладает другими преимуществами по сравнению с внутривенной анестезией. При этом в большинстве работ в качестве внутривенного анестетика использовался пропофол. Последовательный анализ РКИ продемонстрировал недостаточность и неубедительность накопленных данных, а также необходимость дальнейших исследований в данном направлении [Jiao X.F. et al., 2019].

### **1.2.4 Клинические исследования противовоспалительных эффектов морфина**

На раннем этапе развития кардиохирургии морфин являлся основным опиоидом, использовавшимся в периоперационном периоде. В 1969 г. в ходе исследования, проведенного Е. Lowenstein и соавторами, было впервые описано использование морфина в больших дозировках (1–3 мг/кг) у кардиохирургических пациентов. Данная работа, продемонстрировавшая безопасность и отсутствие у морфина кардиодепрессивного эффекта, послужила основой для внедрения в практику опиоидных моноанестезий в кардиохирургии. Позднее морфин был заменен на фентанил, в связи с тем, что использование больших доз последнего (50–100 мкг/кг) сопровождается меньшей гипотензией во время индукции анестезии. Внедрение в практику с начала 90-х годов протокола ранней экстубации (“fast track” и “ultra fast track” анестезии) и активизации пациентов способствовало уменьшению дозировок опиатов и развитию многокомпонентных методик анестезий. Проведенные в это время исследования показали, что внедрение опиатов в состав комбинированной многокомпонентной анестезии обеспечивает гемодинамическую стабильность, снижает потребность в анестетике и улучшает качество послеоперационной аналгезии [Bennett G.M., Stanley T.H. 1979; Bovill J.G. et al., 1984].

Исследования, выявившие у морфина способность снижать ишемически-реперфузионные повреждения, лежащую в основе его иммуномодулирующих и кардиопротективных свойств [Welters I.D. et al., 2000; Sacerdote P. et al., 2012; Al-Hashimi M. et al., 2013], способствовали дальнейшему изучению возможности применения морфина в кардиохирургии с целью снижения проявлений системного воспалительного ответа.

G.S. Murphy с соавторами посвятили целый ряд работ изучению применения уникальных свойств морфина в кардиохирургии. Так, одна из их наиболее часто цитируемых работ посвящена угнетающему эффекту морфина в отношении системного воспалительного ответа после кардиохирургических



операций с ИК [Murphy G.S. et al., 2007]. В ходе данного проспективного двойного слепого рандомизированного исследования участвовало 30 пациентов, получавших морфин (40 мг) либо фентанил (1000 мкг), как часть стандартной опиоид-изофлурановой анестезии. Выраженность СВО оценивалась по плазменной концентрации цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8), экспрессии адгезивных молекул (CD 11a, CD 11b, CD 11c, и CD 18) до ИК, через 15 мин, 3 и 24 ч после ИК, а также по выраженности температурной реакции в периоперационном периоде. В конечных точках после ИК авторы наблюдали значительное повышение ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с дооперационными значениями, что свидетельствовало о развитии СВО. Однако повышение ИЛ-6 было менее выражено в группе морфина в точках 3 и 24 ч после ИК ( $p < 0.05$ ). Более значимое снижение экспрессии адгезивных молекул наблюдалось в группе морфина через 15 мин и 3 ч после ИК ( $p < 0.05$ ). Частота эпизодов послеоперационной гипертермии в группе фентанила была выше по сравнению с группой морфина (73% и 0%,  $p < 0.05$ ).

Меньшая выраженность лабораторных показателей СВО и температурной реакции в группе морфина не сопровождалась различиями в клинических показателях, группы не отличались по времени пребывания в ОАРИТ и стационаре, времени ИВЛ и количеству осложнений. Данное пилотное исследование неоднократно цитировалось в научных обзорах, посвященных противодействию СВО, и способствовало проведению авторами дальнейших работ по изучению эффектов применения морфина в кардиохирургии [Kaue A.D. et al., 2014; Tanaka K. et al., 2014; Headrick J.P. et al., 2015].

S. Sayed и соавторы изучали возможность применения противовоспалительных свойств морфина в отношении снижения проявлений СВО после кардиохирургических операций по коррекции приобретенных пороков у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца [Sayed S. et al., 2014]. Целью исследования было сравнение эффектов влияния морфина и фентанила в составе сбалансированной анестезиологической методики на общую воспалительную реакцию после операций по протезированию клапанов сердца. 30

пациентов были рандомизированы в две группы, в первой из которых участники получали морфин внутривенно, во второй – фентанил внутривенно. В ходе исследования изучались изменения гемодинамических показателей, концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10, экспрессия адгезивных молекул (CD 11b, CD 11c, и CD 18) до ИК, через 4 и 24 ч после ИК. Техника анестезии включала введение морфина в дозе 0,1 мг/кг либо фентанила в дозе 5 мкг/кг на этапе индукции, а также инфузию морфина в дозе 1-2 мг/ч либо фентанила в дозе 1 мкг/кг/ч на этапе поддержания анестезии. Результаты исследования продемонстрировали значительное снижение ЧСС и среднего артериального давления в группе морфина, при этом ЦВД и частота нарушений ритма сердца не различались между группами. После ИК авторы наблюдали ожидаемое значимое повышение концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 по сравнению с исходными значениями. При этом в группе морфина по сравнению с группой фентанила увеличение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, а также экспрессия адгезивных молекул CD 11b, CD 11c, и CD 18 были значимо меньше ( $p < 0,05$ ) через 4 и 24 ч после ИК. Однако данные результаты не сопровождались значимыми различиями в клинических показателях течения послеоперационного периода.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что морфин наряду с пропофолом также обладает способностью снижать ишемически-реперфузионные повреждения, являющиеся одними из причин развития СВО [Huhn R. et al ., 2010; Zhang R. et al., 2013; Ferdinandy P. et al., 2014]. Наличие данного эффекта позволяет морфину оказывать кардиопротективное действие, описанное в ряде работ [Schultz J.E. et al., 1996; Rentoukas I. et al ., 2010; Zhang Y. et al., 2011]. J.M. Kim в своем научном обзоре привел результаты современных исследований кардиопротективного эффекта морфина и ремифентанила у животных и человека [Kim J.M. et al., 2011]. Авторы пришли к выводу о том, что кардиопротективное действие морфина обусловлено так называемым опиоидиндуцированным прекондиционированием и посткондиционированием, имитирующими ишемическое прекондиционирование и ишемическое посткондиционирование. Ключевая роль в развитии опиоидиндуцированной

кардиопротекции принадлежит  $\delta$ - и  $\kappa$ -опиоидным рецепторам, найденным на поверхности кардиомиоцитов и сигнальным путям, активируемым посредством взаимодействия морфина с данными рецепторами.

Одним из исследований, посвященных использованию морфина с целью защиты миокарда, является работа G.S. Murphy и соавторов, сравнивавшая влияние морфина и фентанила на восстановление функции сердца после ИК [Murphy G.S. et al., 2006]. Основываясь на предыдущих лабораторных данных, авторы предположили уменьшение частоты и выраженности дисфункции миокарда у пациентов, получавших морфин в ходе операций по реваскуляризации миокарда с ИК. В проспективном двойном слепом исследовании 46 пациентов были рандомизированы для получения морфина (40 мг) либо фентанила (1000 мкг) до начала ИК. Глобальная функция сердца оценивалась интраоперационно с помощью индекса производительности миокарда (MPI), объединяющего эхокардиографические показатели как систолической, так и диастолической функции сердца. В ходе исследования также оценивались гемодинамические показатели, уровень концентрации тропонина I и мозгового натрийуретического пептида, клинические показатели. Результаты исследования показали значимое повышение MPI в группе фентанила по сравнению с группой морфина через 15 мин после ИК (0.49 [0.32-0.64] против 0.36 [0.24-0.45]  $p < 0.05$ ) и в конце операции (0.51 [0.36-0.63] против 0.34 [0.20-0.46]  $p < 0.05$ ). Концентрация тропонина I и мозгового натрийуретического пептида повышалась после ИК в обеих группах через 24 и 48 ч, однако значимой разницы выявлено не было. Не отличались группы также по показателям гемодинамики, количеству осложнений, времени ИВЛ, длительности пребывания в ОАРИТ и стационаре.

В другом недавнем обзоре Z. Xia с соавторами привели ряд экспериментальных исследований, проведенных на животных и продемонстрировавших способность опиоидов и других анестетиков противодействовать ишемически-реперфузионным повреждениям миокарда [Xia Z. et al., 2016]. При этом многие рандомизированные клинические исследования, изучавшие данный вопрос и приведенные авторами, показали неоднозначные и

противоречивые результаты. Так, у пациентов с сахарным диабетом кардиопротективный эффект ишемического preconditionирования, ишемического postconditionирования и анестетического кондиционирования оказался скомпрометирован, либо отсутствовал. Помимо диабета такие факторы как возраст, сопутствующие заболевания, гиперлипидемия, гипертрофия миокарда, артериальная гипертензия, медикаментозная терапия ( $\beta$ -блокаторы, глибенкламид, гликозиды и пр.) могут оказывать влияние на механизмы кардиопротекции, тем самым ограничивая её эффективность в клинических условиях. Несмотря на то, что существуют определенные экспериментальные и клинические данные, подтверждающие наличие у морфина и некоторых других анестетиков кардиопротективных свойств, авторы сделали заключение о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса с проведением крупных рандомизированных исследований и мета-анализов.

В Таблице 1.1 представлены сведения о наиболее значимых рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых изучалась возможность влияния компонентов общей анестезии на результаты кардиохирургических вмешательств за счет реализации противовоспалительных и органопротективных свойств. В большинстве этих работ были получены биохимические подтверждения противовоспалительного воздействия определенных гипнотиков и наркотических анальгетиков, а также возможность индукции анестетической органопротекции. Однако клиническая реализация указанных свойств компонентов общей анестезии пока в достаточной мере не подтверждена.

Представленные в настоящей главе сведения свидетельствуют об актуальности проблемы системного воспалительного ответа для современной кардиохирургии и кардиоанестезиологии. Развитие этого состояния влияет на непосредственные и отдаленные результаты операций на сердце, что диктует необходимость поиска эффективных мер профилактики и интенсивной терапии данного осложнения. Возможно, сочетанное использование компонентов

анестезии, имеющих противовоспалительные свойства, станет одним из направлений улучшения результатов кардиохирургических вмешательств.

Таблица 1.1 - Рандомизированные контролируемые исследования влияния различных компонентов анестезии на системный воспалительный ответ и органопroteкцию

Автор	Число пациентов	Операция	Препараты	Критерии эффективности
Corcoran T., 2006	27	АКШ	пропофол	Малондиальдегид, ИЛ-6, ИЛ-8
Sayed S., 2015	40	АКШ, протезирование клапанов	пропофол, изофлуран	CD11, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, время в ОАРИТ, температура тела
Samir A., 2015	24	АКШ	пропофол	ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10
Ansley D., 2016	125	АКШ	пропофол, изофлуран	15-F2T-изопростан, тропонин I, частота СМСВ
Tang S., 2019	110	АКШ, протезирование клапанов	пропофол, севофлуран	NSE, S100 $\beta$ когнитивная дисфункция,
Landoni G., 2019	5400	АКШ	севофлуран, изофлуран, десфлуран, пропофол	летальность
Murphy G., 2007	30	АКШ	морфин, фентанил	ИЛ-6, ИЛ-8, CD 11a, CD 11b, CD 11c, CD 18
Sayed S., 2014	30	Протезирование клапанов	морфин, фентанил	ИЛ-6, ИЛ-10, CD 11b, CD 11c, CD 18
Murphy G., 2006	46	АКШ	морфин, фентанил	тропонин I, BNP, гемодинамика

АКШ – аортокоронарное шунтирование; СМСВ – синдром малого сердечного выброса; NSE - нейронспецифическая енолаза; BNP - мозговой натрий уретический пептид

## **ГЛАВА 2.**

### **Материалы и методы исследования**

#### **2.1 Общая характеристика исследования**

В основе представленной работы лежит одноцентровое, проспективное, рандомизированное, клиническое исследование влияния компонентов общей анестезии на проявление системного воспалительного ответа во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Указанное исследование было выполнено в ФГБУ «Астраханский Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с сентября 2013 по июнь 2016 гг. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «Астраханский Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии».

##### **2.1.1 Последовательность событий исследования**

- Идентификация пациента из популяции.
- Предоперационное обследование.
- Определение соответствия пациента критериям включения и невключения в исследование.
- Получение информированного согласия на участие в исследовании.
- Рандомизация.
- Забор исходных проб крови для биохимического анализа и измерение показателей центральной гемодинамики.
- Проведение анестезии с использованием анестетика севофлурана или пропофола, и анальгетика фентанила или морфина согласно определенной при рандомизации группе.

- Аортокоронарное шунтирование с ИК поддержкой в соответствии с принятым в ФГБУ «ФЦССХ» протоколом.
- Забор проб крови для проведения биохимического анализа, измерение и фиксирование показателей центральной гемодинамики через 1, 3 и 24 часа после отключения ИК.
- Учет клинических показателей в течение тридцати послеоперационных суток.

### **2.1.2 Критерии включения и невключения в исследование**

Все пациенты, которым предстояли операции по реваскуляризации миокарда в условиях ИК, являлись кандидатами для включения в исследование.

Были определены следующие критерии включения:

1. наличие подписанного пациентом информированного согласия;
2. возраст от 18 до 70 лет;
3. планируемое аортокоронарное шунтирование в условиях ИК.

В соответствии с поставленной целью был разработан дизайн исследования, обладающий высокой чувствительностью к противовоспалительным свойствам анестетиков и опиоидных анальгетиков. Это предполагало определение ряда критериев невключения.

Критерии невключения:

1. повторные вмешательства на сердце;
2. ФВ ЛЖ менее 30%;
3. хроническая почечная недостаточность более 2 ст. (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>);
4. легочная гипертензия более I ст по данным дооперационной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ);
5. непереносимость севофлурана, пропофола, фентанила или морфина;
6. нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, перенесенный менее 1 мес. до вмешательства;

7. использование на дооперационном этапе баллонной аортальной контрпульсации и/или инотропных препаратов;
8. аутоиммунные заболевания и инфекционные процессы в активной фазе;
9. прием глюкокортикостероидов до операции;

Невключение пациентов группы повышенного риска (критерии невключения 1 – 7) обусловлено возможностью развития полиорганной недостаточности с выраженным системным воспалительным ответом.

Восьмой и девятый критерии необходимы для предупреждения включения в исследование пациентов с высоким риском развития системного воспалительного ответа, поскольку основной задачей исследования являлось рассмотрение противовоспалительных эффектов анестетиков и опиоидных анальгетиков.

### **2.1.3 Включение в исследование, рандомизация, окончательное формирование групп сравнения**

Изначально с целью включения в исследование были обследованы 498 пациентов, которым предстояло АКШ в условиях ИК, в соответствии с принятым в ФГБУ «ФЦССХ» г. Астрахань протоколом предоперационной подготовки. Данное обследование представляло собой стандартный перечень лабораторных, клинических и функциональных исследований, таких как электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопия, трансторакальная ЭхоКГ, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов, дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей, ангиография коронарных артерий.

Из 498 обследованных пациентов критериям включения соответствовали 420, так как в 42 случаях вместо АКШ была запланирована эндоваскулярная ангиопластика коронарных артерий, а 36 пациентов не соответствовали возрастным порогам (Рисунок 2.1).





Рисунок 2.1 – Последовательность отбора пациентов для участия в исследовании

У 281 обследованных были обнаружены критерии невключения, из них 144 пациентам планировалось расширение объема операции в виде АКШ с одновременной коррекцией клапанных пороков, еще в 68 случаях предполагалась наличие аневризмы левого желудочка. Таким образом, предложили принять участие в исследовании 139 пациентам, из которых 19 отказались от участия (не подписали информированное согласие), в итоге рандомизация была проведена для 120 больных.

Рандомизация была выполнена в два этапа с применением метода конвертов (Рисунок 2.2). Первый этап рандомизации определял наркотический анагетик, для этого использовали конверты, каждый из которых содержал один из двух кодов - «ФЕНТАНИЛ» или «МОРФИН». Вторым этапом рандомизации с помощью конвертов, содержащих коды «ПРОПОФОЛ» или «СЕВОФЛУРАН»,

определяли используемый анестетик. В случае включения в группу «Пропофол» проводилась тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола, а у пациентов группы «Севофлуран» - общая комбинированная анестезия на основе севофлурана (указанные методики анестезии описаны в Разделе 2.4.1).

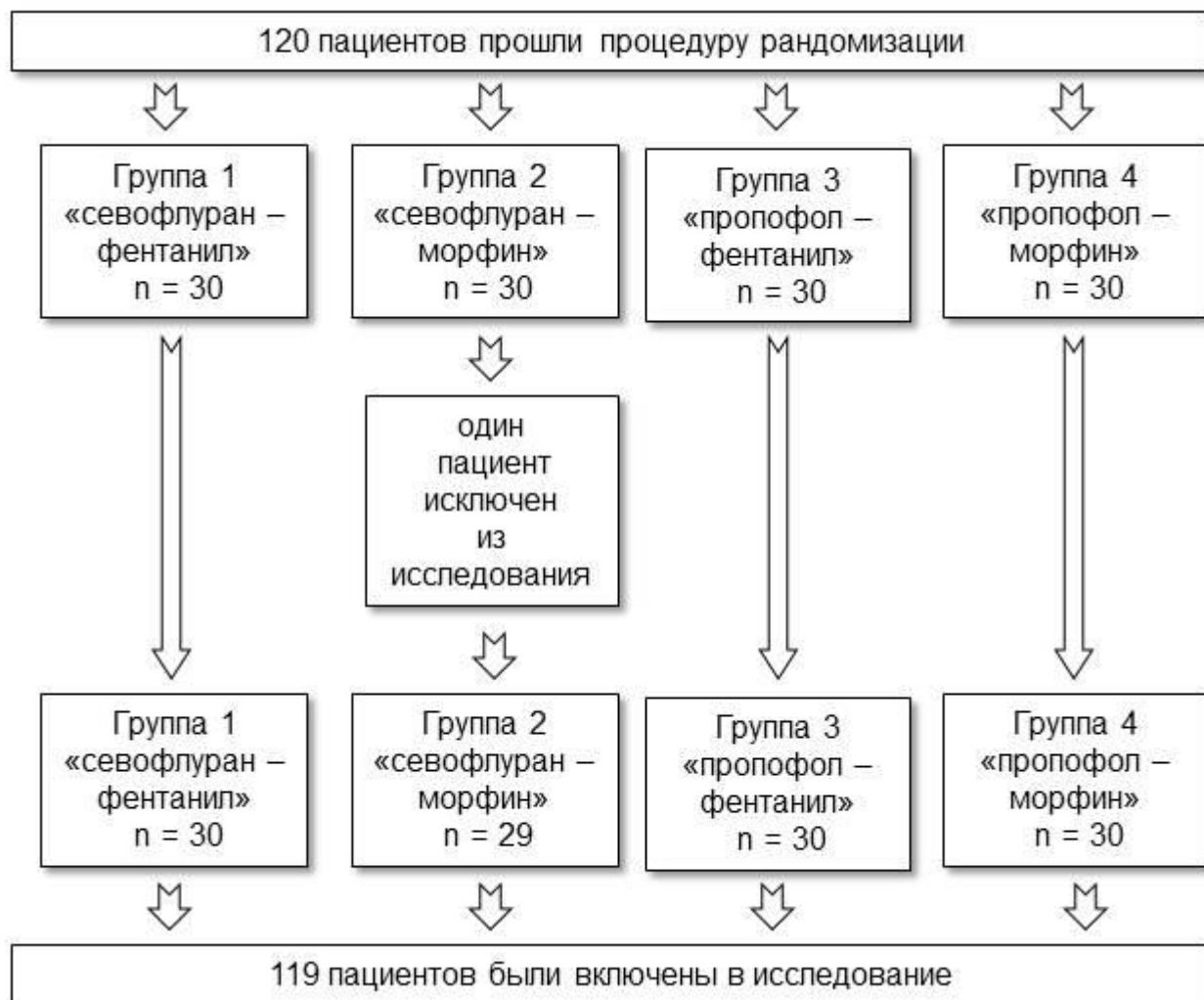


Рисунок 2.2 – Схема рандомизации и формирования групп исследования

В день вмешательства, перед поступлением пациента в операционную, последовательно вскрывались конверты с названием наркотического анальгетика, затем - с названием анестетика. Таким образом, после выполнения двух этапов рандомизации были сформированы четыре группы по 30 пациентов:

1. группа «севофлуран - фентанил», в данной группе проводили анестезию с использованием севофлурана и фентанила;
2. группа «севофлуран - морфин», в данной группе проводили анестезию с использованием севофлурана и морфина;

3. группа «пропофол - фентанил», в данной группе проводили анестезию с использованием пропофола и фентанила;

4. группа «пропофол - морфин», в данной группе проводили анестезию с использованием пропофола и морфина;

В дальнейшем один пациент из группы 2 (севофлуран – морфин) был выведен из исследования вследствие изменения плана операции - вскрытия полостей сердца и пластики митрального клапана. Таким образом, для анализа были отобраны 119 пациентов.

## **2.2 Общая характеристика пациентов и выполненных оперативных вмешательств**

Основные исходные демографические и клинические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 2.1.

Большинство участвовавших в исследовании, согласно с данными дооперационного обследования имели длительный стаж ишемической болезни сердца (ИБС) с высоким функциональным классом (ФК) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II или III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). В анамнезе 79 (66,4%) пациентов отмечался инфаркт миокарда (ИМ), у 17 (14,3%) пациентов имелось поражение ствола левой коронарной артерии. Кроме того, обращала на себя внимание высокая частота сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет второго типа и гипертоническая болезнь. Лишь у 8 (6,7%) пациентов не отмечалось каких-либо значимых отклонений со стороны других органов.

Основные характеристики выполненных оперативных вмешательств у включенных в исследование пациентов представлены в Таблице 2.2. Во всех случаях проводилось плановое изолированное АКШ в условиях ИК. Операции выполнялись двумя хирургическими бригадами по единому протоколу, принятому в ФГБУ «ФЦССХ» г. Астрахань. В абсолютном большинстве

наблюдений 112 (94,1%) не требовалось выполнение интраоперационных гемотрансфузий.

Таблица 2.1 - Исходные клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование, n = 119

Показатель	Значение
Пол, муж. абс. (%)	82 (68,9%)
Пол, жен. абс. (%)	37 (31,1%)
Возраст*	59 ± 8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	29,5 ± 4,9
ФИ ЛЖ, %**	52,5 (47,5; 59,5)
Euro Score II**	1,5 (1,1; 2,1)
ОИМ в анамнезе, абс. (%)	79 (66,4%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	63 (52,9%)
Сахарный диабет, абс. (%)	19 (16%)
Генерализованный атеросклероз, абс. (%)	10 (8,4%)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	4 (3,4%)
Стенокардия I ФК	0
Стенокардия II ФК	29 (24,4%)
Стенокардия III ФК	87 (73,1%)
Стенокардия IV ФК	3 (2,5%)
ХСН I ФК по NYHA	3 (2,5%)
ХСН II ФК по NYHA	86 (72,3%)
ХСН III ФК по NYHA	30 (25,2%)
ХСН IV ФК по NYHA	0
Принимаемые препараты: абс. (%)	
Бета блокаторы	83 (69,7%)
Ингибиторы АПФ	90 (75,6%)
Нитраты	44 (37%)
Блокаторы кальциевых каналов	22 (18,5%)
Диуретики	15 (12,6%)

ИМТ – индекс массы тела; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; \* - данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; \*\* - данные представлены как медиана (интерквартильный размах)

Результаты межгрупповых сравнений исходных клинико-демографических данных пациентов и показателей интраоперационного течения вмешательств приведены в Главе 3 (Раздел 3.1).

Таблица 2.2 - Характеристика выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах, n = 119

Показатель	Значение
Продолжительность операции, мин*	167,5 (150; 187,5)
Продолжительность анестезии, мин*	207 (188; 219,5)
Длительность ИК, мин*	93,5 (76; 120,5)
Количество шунтов*	3 (3; 4)
Количество гемотрансфузий, абс. (%)	5 (5,9%)

ИК - искусственное кровообращение; \* - данные представлены как медиана (интерквартильный размах)

### 2.3 Анестезиологическое обеспечение

Анестезиологическое обеспечение осуществлялось согласно протоколу, принятому в ФГБУ «ФЦССХ» г. Астрахань, для операций аортокоронарного шунтирования. Премедикация состояла из приема внутрь феназепама в дозе 0,02 мг/кг и 20 мг омепразола накануне вмешательства и за 1 ч до операции, а также введения за 30 мин до операции 0,05 мг/кг мидозалама внутривенно.

Интраоперационный мониторинг включал регистрацию 5-канальной ЭКГ с анализом сегмента ST и аритмий, инвазивное измерение центрального венозного давления (ЦВД), артериального давления (АД) и давления в легочной артерии (ДЛА), осуществлялись пульсоксиметрия, капнография, анализ газового состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси с определением концентраций CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> и ингаляционного анестетика, термометрия, почасовой контроль диуреза. После подключения пяти отведений ЭКГ и датчика пульсоксиметрии, под местной анестезией выполняли катетеризацию кубитальной вены катетером «Vasofix

Certo» диаметром 18 G (B.Braun, Германия) с целью инфузионной терапии - лучевой либо бедренной артерии катетерами «Arteriofix» диаметром 20 или 18 G (B.Braun, Германия) для измерения инвазивного АД.

Для индукции во всех группах использовали гипнотик пропофол путем титрования дозы (1–1,5 мг/кг) в комбинации с морфином в дозе 0,1 – 0,2 мг/кг во 2-й и 4-й группах, либо в комбинации с фентанилом в дозе 5 мкг/кг в 1-й и 3-й группах. Миорелаксацию достигали введением пипикурония в дозе 0,07 – 0,1 мг/кг, с повторным введением в дозе 0,05 мг/кг перед началом ИК. Во всех группах проводилась общая анестезия по эндотрахеальной методике.

Далее в условиях общей анестезии проводили катетеризацию правой внутренней яремной вены по методике Сельдингера трехходовым венозным катетером «CertoFix» 7 F (B.Braun, Германия) и интродьюсером диаметром 8 F (B.Braun, Германия), осуществляли постановку в легочную артерию катетера Swan-Ganz для измерения давления и определения показателей центральной гемодинамики. Также устанавливался датчик для проведения чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ), с помощью которого проводилась оценка сократимости миокарда, состояния клапанного аппарата, объемов камер сердца. Процедура ЧПЭхоКГ выполнялась рутинно всем пациентам с помощью аппарата «PHILIPS iE 33» (PHILIPS, США).

После индукции анестезии в зависимости от результатов рандомизации осуществляли анестезию с использованием севофлурана в дозе 1,5 - 2 об.% с поддержанием минимальной альвеолярной концентрации (МАК) в диапазоне 0,8-1,0 в первой и второй группах, либо инфузии пропофола в дозе 4 мг/кг/ч в третьей и четвертой группах. Анестезия во время ИК в первой и второй группах поддерживалась подачей севофлурана в дозе 1,5 - 2,5 об.% в оксигенатор АИК с помощью прямоточного испарителя «Blease Datum Vaporizer Sevo» (Abbot, США), в третьей и четвертой группах - инфузией пропофола в дозе 4 мг/кг/ч. Аналгезия достигалась постоянной инфузией морфина в дозе 0,1 мг/кг/ч (во 2-ой и 4-ой группах) либо фентанила в дозе 2 мкг/кг/ч (в 1-ой и 3-ей группах) на протяжении всей операции.

Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и подача ингаляционного анестетика осуществлялась с помощью наркозного аппарата «Datex Ohmeda S5 Avance Anesthesia Respirator» (GE Healthcare, США). Применялся режим вентиляции с контролем по объему (VCV) либо режим гарантированного объема (Volume Guarantee) с дыхательным объемом (ДО) 6 - 8 мл/кг, фракцией кислорода в дыхательной смеси ( $FiO_2$ ) 0,4 – 0,6, частотой дыхания достаточной для поддержания нормокапнии.

Антибактериальная профилактика проводилась путем введения цефалоспоринов I поколения - цефазолина в дозе 1 г за 30 мин до разреза кожи, а также добавлением 1 г в раствор первичного заполнения аппарата ИК. В раннем послеоперационном периоде продолжали введение антибиотика каждые 8 часов в течение первых двух суток. В случае наличия у пациента аллергии на антибиотики цефалоспоринового ряда применялся ванкомицин в дозе 1 г каждые 12 ч.

## **2.4 Протокол искусственного кровообращения**

У всех пациентов аортокоронарное шунтирование выполнялось в условиях ИК с использованием роликовых насосов в непульсирующем режиме по стандартной методике согласно протоколу, принятому в ФГБУ «ФЦССХ» г. Астрахань. После срединной стернотомии и выделения левой внутренней грудной артерии выполняли центральную канюляцию восходящей аорты аортальной канюлей и правого предсердия двухступенчатой венозной канюлей. Перед началом ИК достигался целевой уровень антикоагуляции с активированным временем свертывания более 450 с введением гепарина в дозе 300 ЕД/кг. ИК проводили в условиях нормотермии с использованием роликовых насосов в непульсирующем режиме на аппарате «Maquet HL 20» (Maquet AG, Германия) с помощью мембранного оксигенатора «Maquet Quadrox-I» (Maquet AG, Германия). Уровень артериального давления в течение процедуры ИК поддерживался в диапазоне 65 - 85 мм рт. ст., объемная скорость перфузии составляла 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>,

гематокрит поддерживался на уровне 25 - 30%. Объем первичного заполнения включал кристаллоидный раствор, раствор модифицированного желатина, натрия гидрокарбонат, маннит 15%, калия хлорид 4 % и гепарин. Оценку адекватности проводимой перфузии проводили на основе данных о сатурации венозной крови, уровне лактата, температурном градиенте. Аортокоронарное шунтирование выполнялось в условиях параллельного ИК, на работающем и разгруженном сердце, без пережатия аорты и кардиopleгии.

## **2.5 Мониторинг и интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде**

После завершения операции дальнейшая терапия и динамическое наблюдение всех пациентов проводились в палате отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). Послеоперационный мониторинг состоял из инвазивного измерения АД, ЦВД, ДЛА, постоянной регистрации 5-канальной ЭКГ с анализом сегмента ST и аритмий, пульсоксиметрии, термометрии, капнографии с помощью прикроватного монитора «Philips Intellivue MP 70» (Philips, Германия) с почасовой записью всех показателей. Осуществлялся почасовой контроль диуреза и дренажных потерь. После подключения мониторинга выполнялась оценка состояния пациента и назначалась соответствующая терапия. При поступлении в ОРИТ выполняли рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции, далее рентгеновские снимки повторялись один раз в сутки и при необходимости.

Через 15 мин после поступления выполнялся анализ газового, кислотно-щелочного, электролитного состава, уровня гемоглобина и гематокрита, глюкозы, лактата в пробах артериальной крови с повторными исследованиями каждые 3 часа. До момента экстубации газовый и электролитный состав артериальной крови мониторировался 1 раз в час, после экстубации - 1 раз в 4 часа или по показаниям. При стандартном послеоперационном течении общий анализ крови, развернутый анализ биохимических показателей, коагулограмма, общий анализ



мочи оценивались один раз в сутки, а также в случае необходимости. Оценку концентрации маркеров системного воспалительного ответа проводили в соответствии с графиком, определенным протоколом исследования, описанным в Разделе 2.6.

Респираторная терапия осуществлялась с помощью аппарата «Maquet Servo-S» (Maquet, Швеция) до полной стабилизации состояния и готовности пациента к переводу на самостоятельное дыхание. В большинстве случаев использовался режим синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с поддержкой давлением (SIMV+ Pressure support). После восстановления самостоятельного дыхания и снижения аппаратной частоты дыхания выполнялось переключение на вентиляцию в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) с поддержкой 10 - 12 см вод. ст. с последующим её снижением. Критериями для экстубации являлись гемодинамическая стабильность, ясное сознание, нормотермия, темп отделяемого по дренажам менее 100 мл/час, нормальные показатели газового состава артериальной крови, ДО более 4 - 6 мл/кг, ЧДД — 8 - 20 в мин, FiO<sub>2</sub> не более 0,5. После экстубации проводили ингаляцию увлажненного кислорода (4 - 8 л/мин) через лицевую маску, контроль газового состава артериальной крови.

Поддержание адекватной гемодинамики строилось на основе оптимизации преднагрузки, постнагрузки, сократимости и ритма сердца, согласно с протоколом управления гемодинамикой, принятым в нашем учреждении. При развитии синдрома малого сердечного выброса (СМСВ) и артериальной гипотензии использовали инотропную терапию адреналина в дозе 0,03 – 0,1 мкг/кг/мин. В случае сочетания СМСВ с легочной гипертензией предпочтение отдавали добутамину в дозе 5 - 15 мкг/кг/мин. При выраженной вазоплегии и артериальной гипотензии комбинировали объемную нагрузку с использованием вазоконстрикторов – фенилэфрина в дозировке 0,2 - 1 мкг/кг/мин, или норадреналина в дозировке 0,05 - 0,4 мкг/кг/мин. При развитии выраженной правожелудочковой недостаточности (артериальная гипотензия с ростом ЦВД, признаки снижения сократимости правого желудочка по данным ЭхоКГ)

дополнительно к терапии подключали инсуффляцию оксида азота в дозе 20 – 40 ppm, используя аппарат «NOxBOX mobile» (Bendford, Великобритания). При неэффективности использования высоких доз симпатомиметиков и/или при наличии стойкой ишемии миокарда и отсутствии противопоказаний применялась внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) с помощью аппарата «Datascope CS300» с оптическим датчиком артериального давления (Maquet, Швеция). Жизнеугрожающая сердечная недостаточность, стойкие нарушения ритма, некупируемые консервативной терапией, являлись показаниями к использованию экстракорпоральной методики поддержки кровообращения - веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с помощью аппарата «Rota flow» (Maquet, Швеция) или «Bio-Console» (Medtronic, США).

При условии стабильного течения раннего послеоперационного периода и отсутствия выраженных осложнений пациенты переводились в кардиохирургическое отделение.

## **2.6 Оценка влияния методик анестезии на развитие системного воспалительного ответа**

Степень выраженности системного воспалительного ответа после ИК оценивалась по концентрации цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Исследования выполняли после индукции анестезии, через 1, 3 и 24 ч после прекращения ИК с расчетом площади под кривой концентрации указанных медиаторов воспаления.

Системные иммунологические маркеры воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) определялись с помощью наборов фирмы «BIOSOURCE» (США), «Bender MS» (Швейцария). Исследования проводились в ФГБУ «ФЦССХ» г. Астрахань на электрохемилюминесцентном анализаторе «Elecsys-2010» (Roche, Швейцария) посредством метода иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя.

Дополнительно о степени выраженности системного воспалительного ответа судили по содержанию лейкоцитов в крови пациентов, которое оценивали после поступления в ОРИТ, а затем утром каждого суток раннего послеоперационного периода.

Поскольку развитие гипертермии чрезвычайно характерно для системного воспалительного ответа, на протяжении первых 12 послеоперационных часов проводили непрерывное измерение ректальной температуры с ежечасной фиксацией показателей.

## **2.7 Оценка влияния методик анестезии на показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения**

С целью оценки влияния методик анестезии на показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения проводилось изучение данных мониторинга прямого измерения АД, ЦВД и ДЛА, а также осуществлялось вычисление показателей центральной гемодинамики, определенные методом препульмональной термодилуции с использованием катетера Swan-Ganz и монитора «Philips Intellivue MP 70» (Philips, Германия). Исследования проводились после индукции анестезии, через 1, 3 и 24 ч после отключения ИК.

### **2.7.1 Показатели центральной гемодинамики**

Использование катетера Swan-Ganz и метода препульмональной термодилуции позволяло определять показатели большого и малого кругов кровообращения. При этом мы использовали следующие формулы [Nishikawa T., Dohi S., 1993; Маричев А.О., 2020].

- сердечный индекс (СИ) = минутный объем кровообращения / площадь поверхности тела, л/мин/м<sup>2</sup>;
- индекс ударного объема (ИУО) = УО / площадь поверхности тела, мл/м<sup>2</sup>;
- индекс общего периферического сосудистого сопротивления (иОПСС) =  $((\text{АДср} - \text{ЦВД})/\text{СИ}) \times 80$ , дин×сек/см<sup>5</sup>×м<sup>2</sup>;

- индекс легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС) =  $((\text{ДЛА}_{\text{ср}} - \text{ДЗЛА})/\text{СИ}) \times 80, \text{ дин} \times \text{сек}/\text{см}^5 \times \text{м}^2$ ;

### **2.7.2 Оценка инотропной и вазопрессорной терапии**

Вазоактивный инотропный индекс (ВИИ) и инотропный индекс (ИИ) рассчитывали в условных единицах (у.е.). За одну у.е. был принят 1 мкг/кг/мин для дофамина или добутамина и 0,01 мкг/кг/мин для адреналина или норадреналина, условные единицы всех использованных препаратов суммировались [Баутин А.Е. и соавт., 2019].

## **2.8 Учет показателей клинического течения периоперационного периода**

Анализ клинического течения периоперационного периода выполнялся на основании следующих данных:

- продолжительности ИВЛ;
- продолжительности лечения в ОАРИТ;
- продолжительности лечения в стационаре;
- осложнений послеоперационного периода и летальности.

В качестве осложнений послеоперационного периода рассматривались следующие клинические ситуации:

- повышенный темп отделяемого по дренажам (более 100 мл/час), рестернотомия;
- периоперационный инфаркт миокарда;
- СМСВ с учетом длительности применения и доз инотропной поддержки, случаев использования внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО);
- аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма, брадиаритмии, требующие временной электрокардиостимуляции);

- дыхательная недостаточность (ателектазы, пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром);
- острая почечная недостаточность с потребностью в заместительной почечной терапии;
- печеночная недостаточность;
- неврологические нарушения;
- инфекционные осложнения (инфекция мягких тканей грудины, медиастинит, перикардит, сепсис).

## **2.9 Методы статистического анализа результатов исследования**

Статистический анализ полученного материала выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics (version 20).

Величина выборки была определена на основании гипотезы о том, что в группе анестезии на основе пропофола и морфина концентрация интерлейкина-6 окажется на 20% меньше, чем при применении севофлурана и фентанила. Предварительный анализ (2 группы по 10 случаев) выявил, что для определения статистически значимых различий при статистической мощности 80% и  $\alpha$  ошибки = 0,05, величина выборки должна быть равна 27. Таким образом, для данного исследования 30 случаев в каждой группе являлось достаточным числом наблюдений для проведения анализа.

Количественные признаки при нормальном распределении представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), при ненормальном распределении - в виде медианы ( $Me$  (25-ый; 75-ый процентиль)).

При нормальном распределении данных, использовался дисперсионный анализ. Если отмечалось ненормальное распределение данных, применяли непараметрический критерий Н Краскела Уоллиса. Для апостериорных сравнений использовали тест U Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали тест Хи-квадрат. Для множественных сравнений применялась поправка Бонферони. За критический уровень значимости нулевой

статистической гипотезы об отсутствии различий между группами принимали  $p = 0,05$ .

## **ГЛАВА 3.**

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **3.1 Исходная характеристика пациентов и основные показатели течения периоперационного периода в исследуемых группах**

Пациенты, рандомизированные в группы исследования, значимо не различались по основным клинико-демографическим показателям, таким как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), фракция изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ), сопутствующая патология, продолжительность операции и количество шунтов (Таблица. 3.1).

Отсутствие статистически значимых различий между группами в клинико-демографических показателях, в показателях интраоперационного течения и объема операции позволили продолжить исследование. На следующем этапе предусматривалось выполнение межгруппового сравнительного анализа данных, отражающих влияние методик анестезии на выраженность системного воспалительного ответа.

#### **3.2 Исследование противовоспалительных эффектов различных методик анестезии**

##### **3.2.1 Влияние методик анестезии на динамику активности маркеров системного воспаления**

Исследование активности маркеров системного воспаления проводилось в интра- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования у 119 пациентов.

В ходе исследования было обнаружено статистически значимое увеличение концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  у пациентов всех групп по сравнению с исходными значениями во всех контрольных точках исследования. Наибольшие значения концентрации цитокинов наблюдались через 1 ч либо через

3 ч после прекращения ИК. Через 24 ч после ИК отмечалось снижение уровня цитокинов (Рисунки 3.1 – 3.3).

Таблица 3.1 - Клинико-демографические данные пациентов, характеристика выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах, n = 119

Показатель	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 29	Группа 3 n = 30	Группа 4 n = 30
Пол, муж. %	65%	70%	67%	72%
Возраст*	62 ± 10	56 ± 8	59 ± 7	59 ± 6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	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)
Функциональный класс ХСН по NYHA				
I	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	1 (3,3%)
II	23 (76,6%)	20 (68,9%)	21 (70%)	22 (73,3%)
III	8 (27,6%)	6 (20%)	7 (23,3%)	9 (30%)
IV	0	0	0	0
Принимаемые препараты: абс. (%)				
Бета блокаторы	21 (70%)	20 (68,9%)	23 (76,6%)	19 (63,3%)
Ингибиторы АПФ	23 (76,6%)	21 (72%)	24 (80%)	22 (73%)
Нитраты	12 (40%)	11 (37,9%)	11 (36,6%)	10 (33,3%)
Блокаторы Са каналов	5 (16,6%)	5 (17,2%)	5 (16,6%)	7 (23,3%)
Диуретики	4 (13%)	3 (10,3%)	3 (10%)	5 (16,6%)
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)

По всем представленным показателям между группами не обнаружено статистически значимых различий. ИМТ – индекс массы тела; ФИ ЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; \* - данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; \*\* - данные представлены как медиана (интерквартильный размах).



Анализ представленных на Рисунках 3.1 – 3.3 диаграмм указывает на отчетливую тенденцию к определению наименьших концентраций цитокинов при использовании анестезии с применением пропофола и морфина (группа 4). Это наблюдение подтверждается данными, приведенными в Таблицах 3.2 – 3.4.

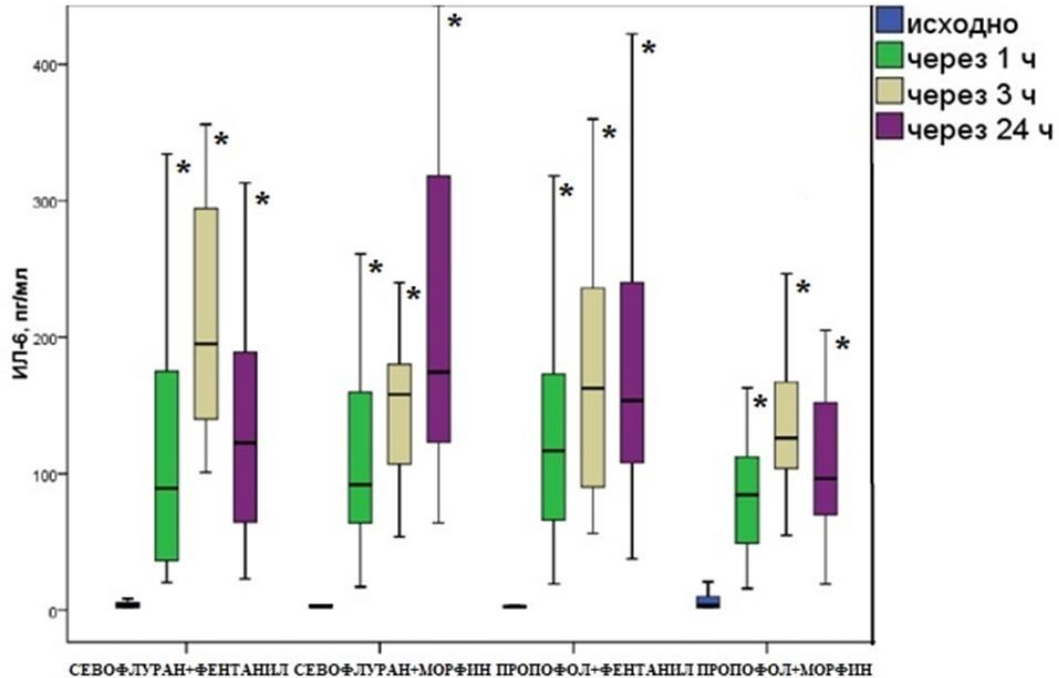


Рисунок 3.1 – Динамика концентрации ИЛ-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями

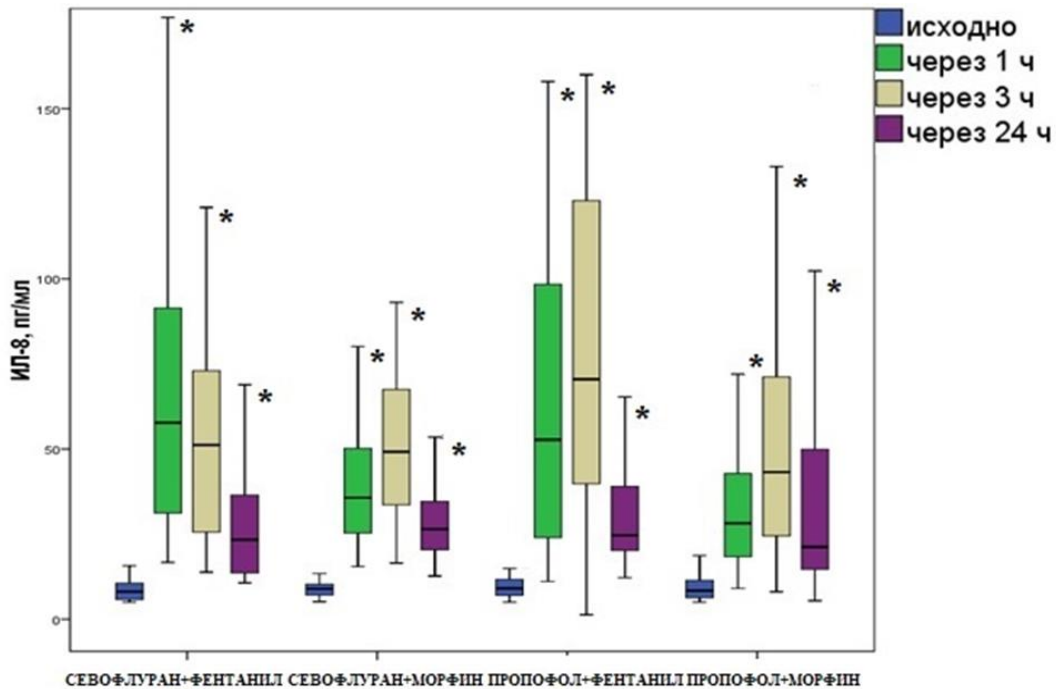


Рисунок 3.2 – Динамика концентрации ИЛ-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями

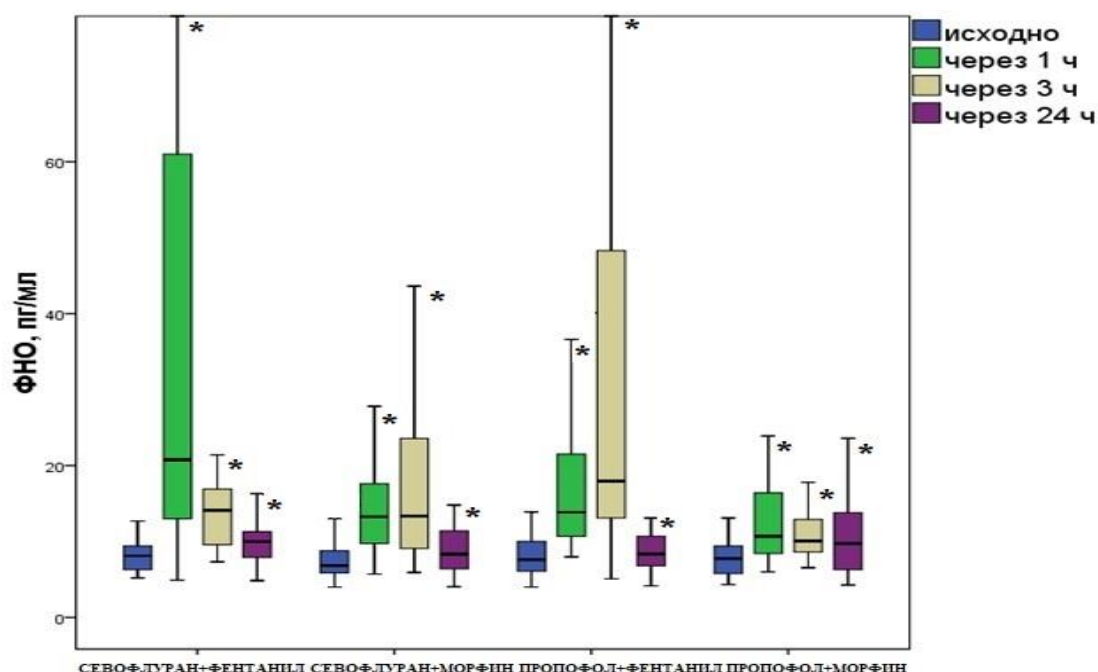


Рисунок. 3.3 – Динамика концентрации ФНО-α в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями

### 3.2.2 Влияние методик анестезии на динамику плазменной концентрации интерлейкина-6

В ходе исследования обнаружено значимое увеличение концентрации ИЛ-6 через 1 ч после операции во всех группах. Максимальный прирост содержания ИЛ-6 относительно дооперационного уровня отмечен в группе 3 (в 47 раз), а минимальный – в группе 4 (в 23 раза). Наименьшая медиана значения концентрации ИЛ-6 в точке 1 ч после ИК наблюдались в группе 4 (84,6 (49,3-112,3) пг/мл), промежуточные и сопоставимые между собой значения отмечались в группах 1 и 2, а наибольшее значение были обнаружены в группе 3 (117 (66-173) пг/мл). В данной точке исследования концентрация ИЛ-6 статистически значимо не различалась между группами.

Через 3 ч после ИК рост концентрации ИЛ-6 продолжился и достиг максимальных значений. Как следует из материалов, приведенных в Таблице.3.2, максимальный прирост содержания ИЛ-6 относительно дооперационного уровня

отмечен в группе 3 (в 65 раз), а минимальный – в группе 4 (в 34 раза). Наименьшее значение концентрации ИЛ-6 в точке 3 ч после ИК наблюдалось в группе 4 (126 (104,1-167) пг/мл), промежуточные и сопоставимые между собой значения отмечались в группах 2 и 3, наибольшее значение было в группе 1 (195,3 (140-294) пг/мл). На данном этапе при многогрупповом сравнении было выявлено статистически значимое различие между группой 4 (пропофол-морфин) и группой 1 (севофлуран-фентанил) в концентрации ИЛ-6, что свидетельствует о более выраженном противовоспалительном эффекте комбинации пропофола и морфина.

Таблица 3.2 - Динамика концентрации интерлейкина-6 (пг/мл) в плазме крови в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах), n = 119

Этап	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 29	Группа 3 n = 30	Группа 4 n = 30	Значимость различий
Исходно	3,5 (2-5,7)	2,8 (2-4,2)	2,5 (2-3,1)	3,7 (2-10)	P > 0,05
1 ч	89,6 (36,4-175)	92 (64-159,7)	117 (66-173)	84,6 (49,3-112,3)	P > 0,05
3 ч	195,3 (140-294)	158 (107-180)	162,5 (90,3-236)	126 (104,1-167)	P <sub>4-1</sub> = 0,004
24 ч	122,5 (64,7-189)	174,5 (123-318)	153,5 (108-240)	96,4 (70-152)	P <sub>2-1</sub> = 0,018 P <sub>4-1</sub> = 0,018 P <sub>4-3</sub> = 0,001
Площадь под кривой, пг/мл/24 ч	4044 (3136-5128)	4047 (3420- 5233)	4052 (3089 -4907)	2962 (2179 -3340)	P <sub>4-1</sub> < 0,001 P <sub>4-2</sub> < 0,001 P <sub>4-3</sub> = 0,003

Значимость различий при многогрупповом сравнении оценена с применением критерия Краскела-Уоллиса.

В точке 24 ч после ИК в группах 1, 2 и 4 отмечалось умеренное снижение концентрации ИЛ-6 по сравнению со значениями в точке 3 ч после ИК. В группе 3 значения концентрации ИЛ-6 повысились. Наименьшие значения ИЛ-6 в точке 24 ч после ИК выявлены в группе 4 (96,4 (70-152) пг/мл), наибольшие – в группе 2 (174,5 (123-318) пг/мл). При межгрупповом сравнении мы выявили, что концентрация ИЛ-6 в точке 24 ч была статистически значимо ниже при

использовании анестезии на основе пропофола и морфина (группа 4), нежели при любой другой из изученных методик анестезии.

Подтверждением выраженного влияния компонентов анестезии на проявления СВО после операций на сердце, выполненных в условиях ИК, стало значимое различие в площади под кривой концентрации ИЛ-6. Причем при межгрупповом сравнении минимальное значение этого показателя (2962 (2179-3340) пг/мл/24 ч) было обнаружено в группе применения анестезии на основе пропофола и морфина (Рисунок 3.4).

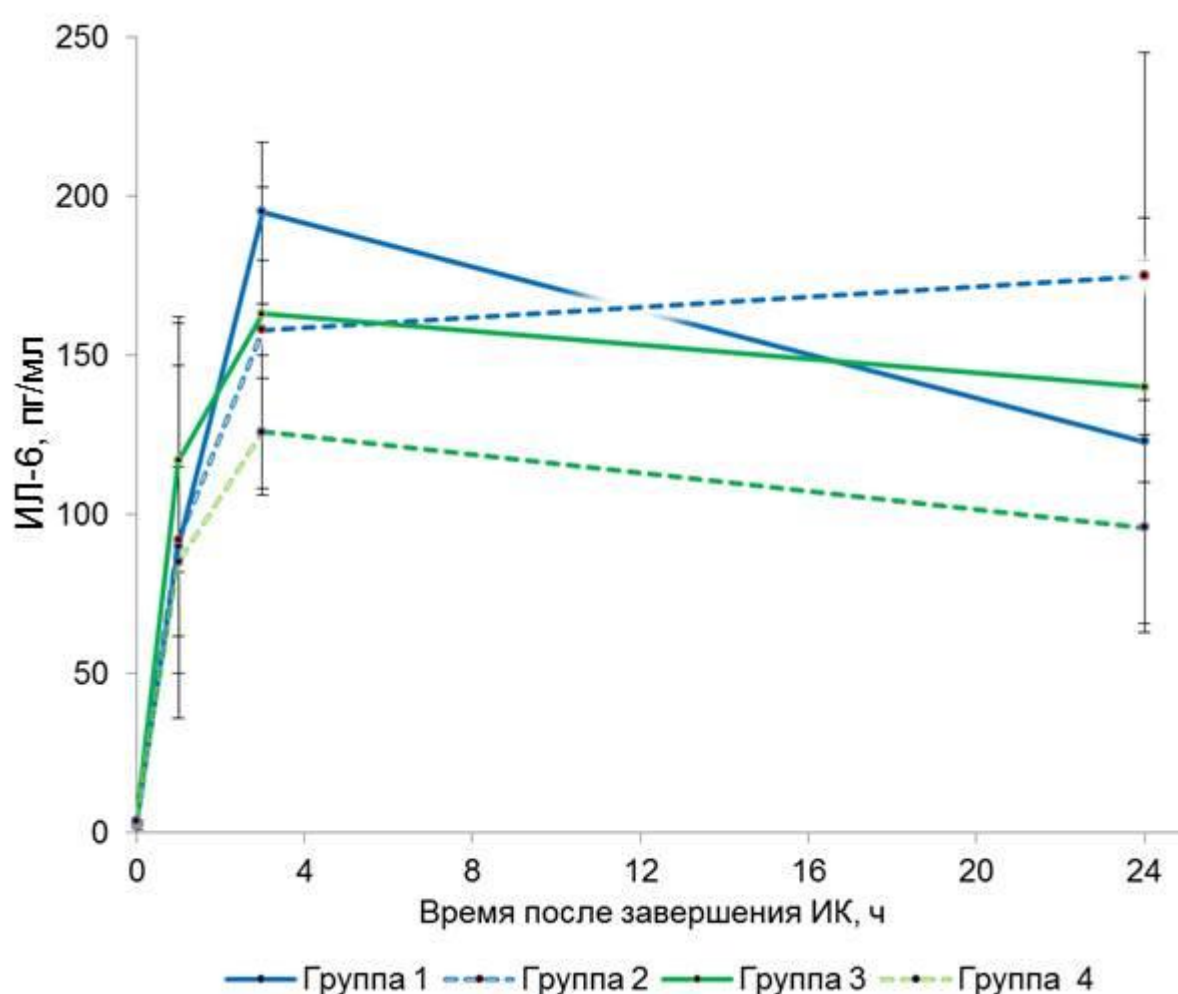


Рисунок 3.4 – Динамика концентрации ИЛ-6 при использовании различных методик общей многокомпонентной анестезии

### **3.2.3 Влияние методик анестезии на динамику плазменной концентрации инерлейкина-8**

Во всех группах было выявлено значимое увеличение концентрации ИЛ-8 через 1 ч после прекращения ИК. Максимальный прирост содержания ИЛ-8 относительно дооперационного уровня отмечен в группе 1 (в 7,1 раза), а минимальный – в группе 4 (в 3,4 раза). Наименьшее значение медианы концентрации ИЛ-8 в точке 1 ч после ИК обнаружено в группе 4 (28,2 (18,4-42,8) пг/мл), а наибольшее значение было в группе 1 (57,8 (31,2-91,4) пг/мл). При многогрупповом анализе выявлено статистически значимое различие в концентрации ИЛ-8 в точке 1 ч после ИК между группами 4 и 1, что говорит о преимуществе противовоспалительных свойств комбинации пропофола и морфина. Кроме этого, значимое различие в концентрации ИЛ-8 в точке 1 ч после ИК наблюдалась между группами 2 и 1, что свидетельствует о способности морфина снижать выраженность СВО по сравнению с фентанилом (Таблица 3.3).

В точке 3 ч после ИК наблюдался дальнейший рост значений концентрации ИЛ-8. Как следует из материалов, приведенных в Таблице.3.3, максимальный прирост содержания ИЛ-8 относительно дооперационного уровня отмечен в группе 3 (в 7,7 раза), а минимальный – в группе 4 (в 5,1 раза). Наименьшее значение концентрации ИЛ-8 в точке 3 ч после ИК наблюдалось в группе 4 (43,2 (24,5-71,2) пг/мл), наибольшее значение было в группе 3 (70,5 (39,8-123) пг/мл). Статистически значимые различия в точке 3 ч после ИК определялись между группой 4 (пропофол-морфин) и группой 1 (севофлуран-фентанил), что подтверждает противовоспалительные свойства комбинации пропофола и морфина. Кроме того, в этой контрольной точке мы обнаружили значимое различие между группами 4 (пропофол-морфин) и 3 (пропофол-фентанил).

В точке 24 ч после ИК отмечалась тенденция к снижению концентрации ИЛ-8, при этом во всех группах имелись сопоставимые показатели, значимо превышающие дооперационный уровень. В этой точке исследования

статистически значимых межгрупповых различий в концентрации ИЛ-8 обнаружено не было.

Как следует из представленных выше данных, увеличение концентрации ИЛ-8 в периоперационном периоде оказалось менее выраженным, чем рост активности ИЛ-6. Следует отметить, что динамика концентрации ИЛ-8 так же продемонстрировала меньшую выраженность СВО в случаях применения морфина в составе общей многокомпонентной анестезии. Как следует из данных, представленных в Таблице 3.3 и на Рисунке 3.5, имела тенденция к наименьшему значению площади под кривой концентрации ИЛ-8 в группе 4 (пропофол-морфин).

Таблица 3.3 - Динамика концентрации интерлейкина-8 (пг/мл) в плазме крови в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах), n = 119

Этап	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 29	Группа 3 n = 30	Группа 4 n = 30	Значимость различий
Исходно	8,1 (5,8-10,6)	8,9 (7,1-10,3)	9,1 (7-11,7)	8,4 (6,3-11,4)	P > 0,05
1 ч	57,8 (31,2-91,4)	35,7 (25,3-50,2)	52,7 (24-98,4)	28,2 (18,4-42,8)	P <sub>2-1</sub> = 0,014 P <sub>4-1</sub> = 0,003
3 ч	51,2 (25,6-73)	49,2 (33,6-67,5)	70,5 (39,8-123)	43,2 (24,5-71,2)	P <sub>4-3</sub> = 0,042
24 ч	23,4 (13,6-36,5)	26,4 (20,4-34,6)	24,7 (20,2-39)	21,3 (14,7-49,9)	P > 0,05
Площадь под кривой, пг/мл/24 ч	1054 (695-1433)	938 (700-1188)	1347 (812-1764)	869 (599-1333)	P > 0,05

Значимость различий при многогрупповом сравнении оценена с применением критерия Краскела-Уоллиса.

### 3.2.4 Влияние методик анестезии на динамику плазменной концентрации фактора некроза опухоли $\alpha$

Мы обнаружили значимое увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  через 1 ч после прекращения ИК во всех исследуемых группах. Максимальный прирост содержания ФНО- $\alpha$  относительно дооперационного уровня отмечен в группе 1 (в

2,6 раза), а минимальный – в группе 4 (в 1,4 раза). Наименьшее значение медианы концентрации ФНО- $\alpha$  в точке 1 ч после ИК обнаружено в группе 4 (10,7 (8,4-16,4) пг/мл), а наибольшее значение было найдено в группе 1 (20,8 (13-61) пг/мл). При многогрупповом анализе выявлено статистически значимое различие в концентрации ФНО- $\alpha$  в точке 1 ч после ИК между группами 4 и 1 (Таблица 3.4).

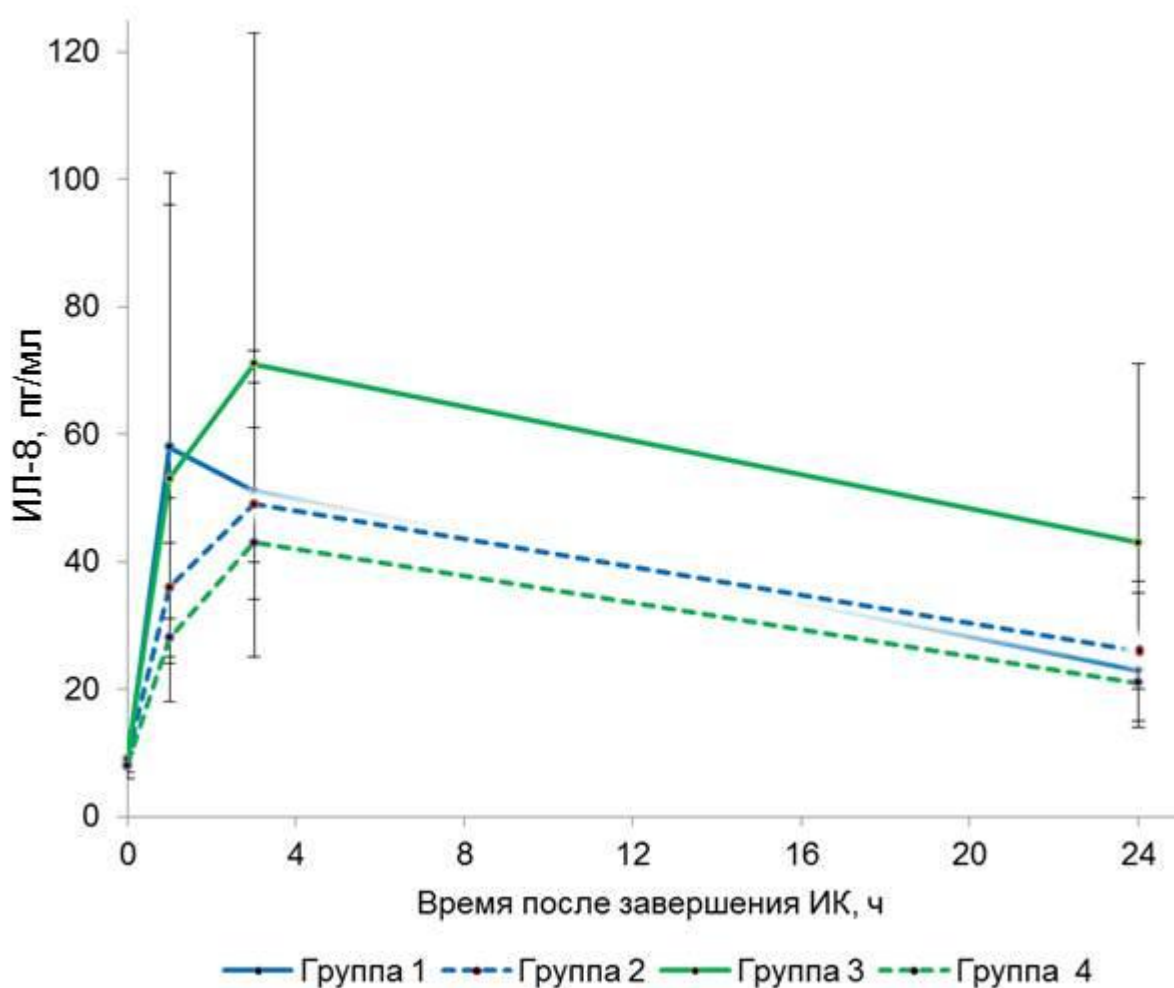


Рисунок 3.5 – Динамика концентрации ИЛ-8 при использовании различных методик общей многокомпонентной анестезии

В отличие от динамики ИЛ-6 и ИЛ-8, через 3 ч после прекращения ИК обнаружена тенденция к снижению концентрации ФНО- $\alpha$  в группах 1, 2 и 4. Однако при применении анестезии на основе пропофола и фентанила (группа 3) концентрация ФНО- $\alpha$  через 3 ч после ИК увеличилась до максимального значения (18 (13,1-48,3) пг/мл). Минимальная концентрация ФНО- $\alpha$  на этом этапе

исследования была выявлена при применении анестезии на основе пропофола и морфина (группа 4) (10,1 (8,6-12,9) пг/мл). При межгрупповом сравнении обнаружены значимые различия между группами 4 и 3.

Уровень ФНО- $\alpha$  к 24 ч после ИК снизился приблизительно до исходных значений во всех исследуемых группах. Значимых межгрупповых различий на этом этапе обнаружено не было. При межгрупповом сравнении площади под кривой активности ФНО- $\alpha$  мы нашли минимальное значение этого показателя в группе 4 (пропофол-морфин), причем различие с группой 3 (пропофол-фентанил) было значимым (Рисунок 3.6).

Таблица 3.4 - Динамика концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$  (пг/мл) в плазме в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах),  $n = 119$

Этап	Группа 1 $n = 30$	Группа 2 $n = 29$	Группа 3 $n = 30$	Группа 4 $n = 30$	Значимость различий
Исходно	8,1 (6,3-9,4)	6,8 (5,9-8,8)	7,6 (6,1-10)	7,8 (5,8-9,4)	$P > 0,05$
1 ч	20,8 (13-61)	13,3 (9,8-17,6)	13,9 (10,7-21,5)	10,7 (8,4-16,4)	$P_{4-1} = 0,001$
3 ч	13,4 (9,1-23,6)	14,1 (9,6-16,9)	18 (13,1-48,3)	10,1 (8,6-12,9)	$P_{4-3} < 0,001$
24 ч	10 (7,9-11,3)	8,4 (6,4-11,4)	8,4 (6,8-10,7)	9,7 (6,3-13,8)	$P > 0,05$
Площадь под кривой, пг/мл/24 ч	314 (243 – 396)	259 (206-303)	319 (226–677)	258 (206–304)	$P_{4-3} = 0,047$

Значимость различий при многогрупповом сравнении оценена с применением критерия Краскела-Уоллиса.

Обобщая представленные выше данные, следует отметить, что анализ активности ФНО- $\alpha$  на этапах исследования продемонстрировал тенденцию к наименьшим значениям этого маркера СВО в случаях применения анестезии на основе пропофола и морфина. При сравнении этой методики с использованием севофлурана и фентанила или пропофола и фентанила различия получили статистическое подтверждение. Таким образом, как и при анализе активности ИЛ-



6 и ИЛ-8 мы получили подтверждение угнетающего воздействия морфина на СВО.

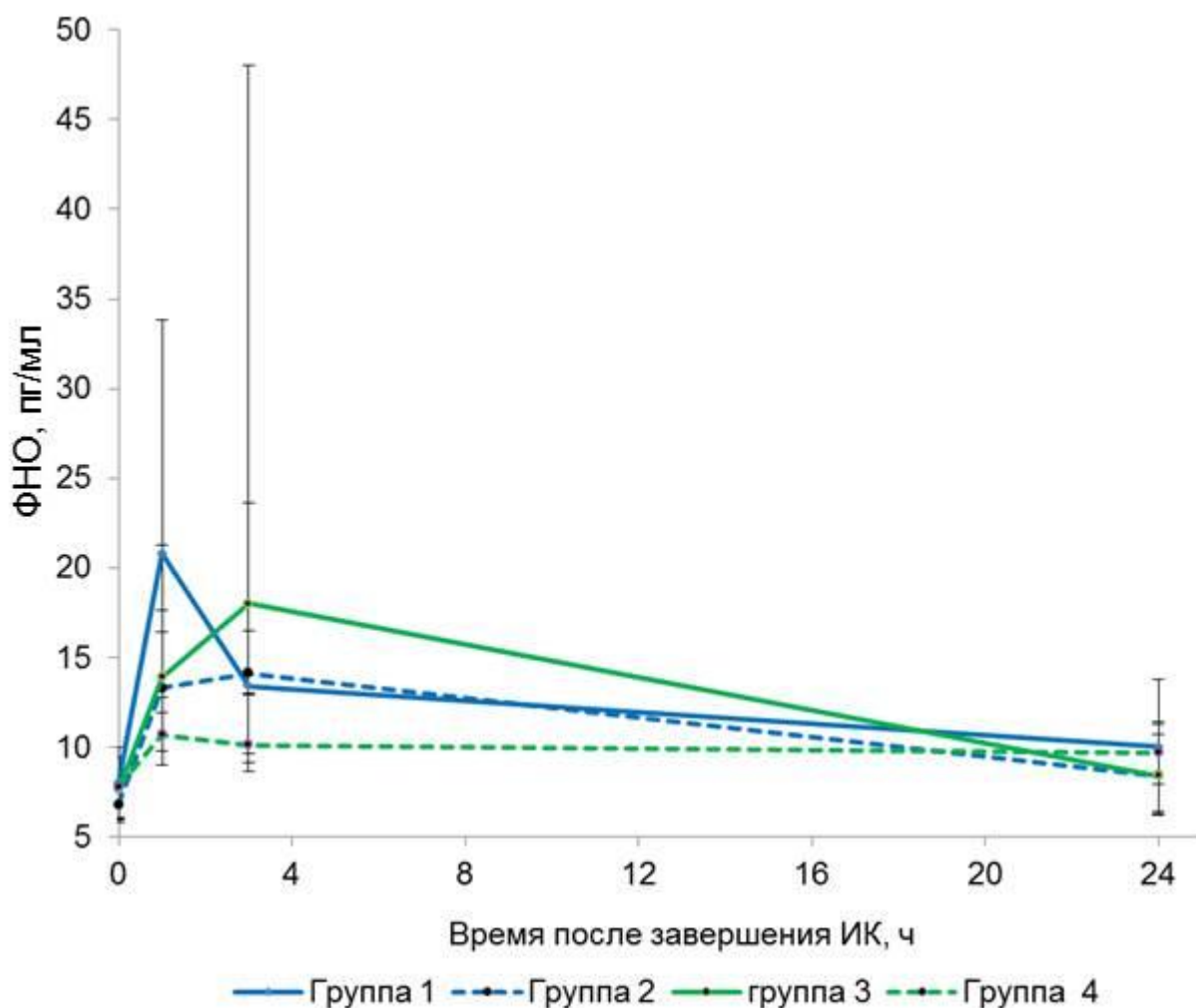


Рисунок 3.6 – Динамика концентрации ФНО-α при использовании различных методик общей анестезии.

### 3.2.5 Влияние методик анестезии на динамику содержания лейкоцитов в крови

Увеличение количества лейкоцитов в крови является хорошо известным проявлением СВО и считается важным критерием развития этой патологической реакции. Как следует из данных, представленных в Таблице 3.5, в конце первых послеоперационных суток лейкоцитоз был отмечен у пациентов всех исследуемых групп. Однако определялась тенденция к меньшему содержанию

лейкоцитов при применении анестезии на основе пропофола и морфина (группа 4), которая при многогрупповом сравнении получила статистическое подтверждение в отношении группы 1 (анестезия на основе севофлурана и фентанила). Важно отметить, что через 3 суток после операций, выполненных под анестезией с использованием пропофола и морфина, у большинства пациентов уже не было лейкоцитоза.

Таблица 3.5 – Содержание лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) в крови пациентов исследуемых групп, медиана (интерквартильный размах),  $n = 119$

Этап	Группа 1 $n = 30$	Группа 2 $n = 29$	Группа 3 $n = 30$	Группа 4 $n = 30$	Значимость различий
1 сутки после операции	14,4 (11,6-16,6)	13 (11,8-14,7)	13 (10,4-15,6)	11,4 (10,2-14)	$P > 0,05$
2 сутки после операции	13,2 (11-15,8)	11,9 (10,1-13,2)	12,1 (11.-14,3)	10,7 (9-12,4)	$P > 0,05$
3 сутки после операции	11,1 (9-12,6)	9,5 (7,9-10,5)	11,2 (8,3-12,3)	8,2 (7-11,4)	$P_{4-1} = 0,005$

Значимость различий при многогрупповом сравнении оценена с применением критерия Краскела-Уоллиса.

### 3.2.6 Влияние методик анестезии на динамику температуры тела

На Рисунке 3.7 представлены данные ректальной термометрии в первые 12 ч раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп. Мы отметили тенденцию к меньшим значениям температуры у пациентов, получавших анестезию на основе пропофола. При этом, через 4 ч после операции было обнаружено статистически значимое различие между группой 4 (пропофол-морфин) и группой 1 (севофлуран-фентанил):  $36,4 (36,1-37)^0 \text{ C}$  против  $37 (36,7-37,4)^0 \text{ C}$ , соответственно,  $p = 0,005$ .

Учитывая то, что увеличение температуры может рассматриваться как проявление системного воспаления, найденные тенденции и статистически подтвержденное различие могут рассматриваться как аргументы в пользу влияния

методик анестезии на СВО. Более выраженным противовоспалительный эффект был при использовании анестезии на основе пропофола и морфина.

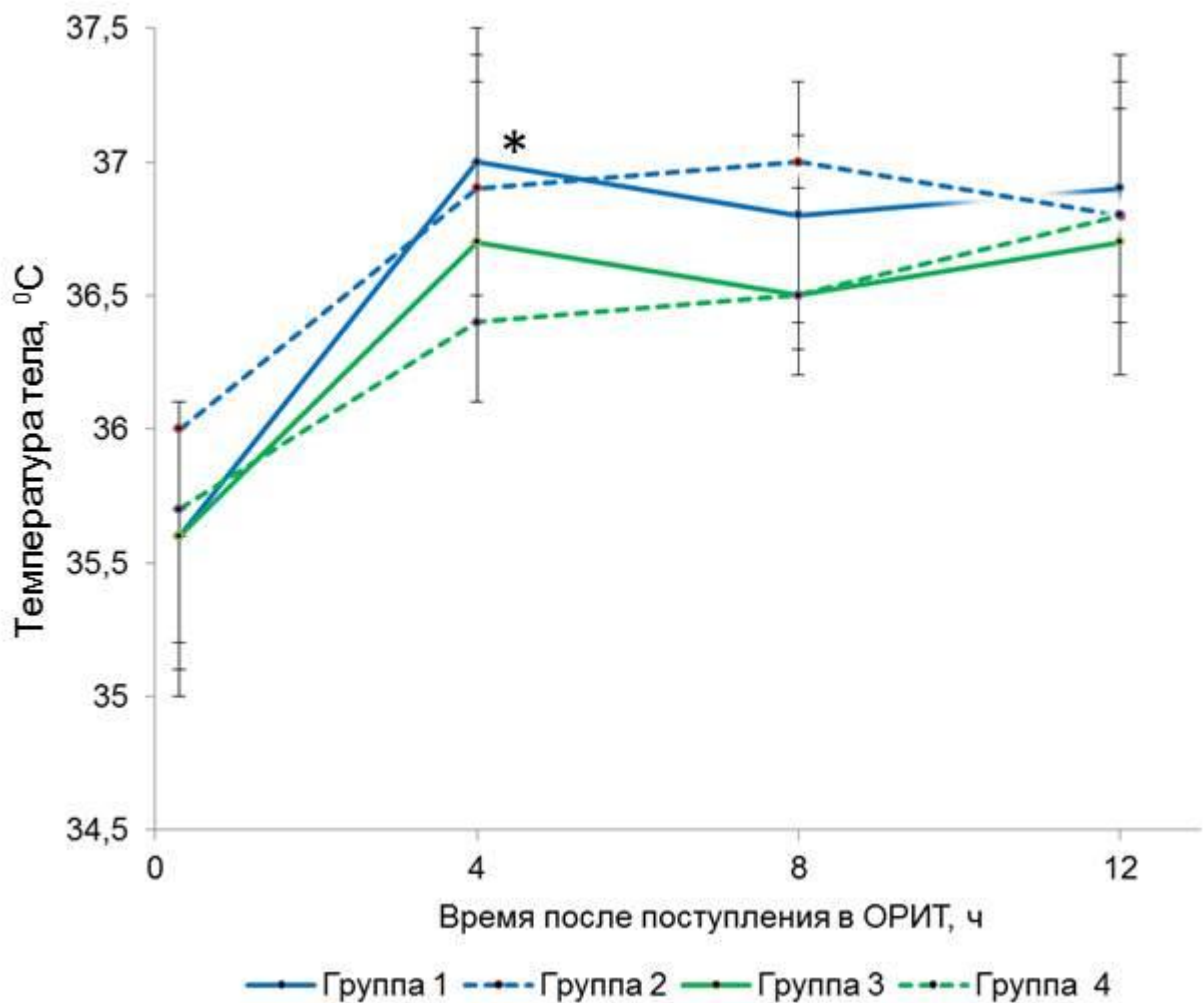


Рисунок 3.7 – Динамика температуры тела в послеоперационном периоде при использовании различных методик анестезии; \* -  $p = 0,005$  при сравнении групп 1 и 4 с применением многогруппового критерия Крассела-Уоллиса

### 3.3 Влияние использованного метода анестезии на гемодинамические параметры периоперационного периода

Основные показатели центральной гемодинамики в периоперационном периоде у пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 3.6. Как следует из этих данных, при внутригрупповых сравнениях на этапах исследования было обнаружено статистически значимое закономерное увеличение

производительности сердца (СИ, ИУО), артериального давления и ЧСС по отношению к значениям, полученным после индукции анестезии.

Таблица 3.6 - Периоперационные показатели гемодинамики, медиана (интерквартильный размах), n = 119

Группа	Исходно	1 ч после ИК	3 ч после ИК	24 ч после ИК
ЧСС (уд/мин)				
Группа 1	61 (55; 81)	73 (67; 80)*	78 (73; 82)**	79 (74; 86)**
Группа 2	64 (55; 79)	70 (66; 82)*	79 (74; 84)**	81 (74; 84)**
Группа 3	61 (57; 82)	76 (70; 81)**	77 (72; 81)*	78 (75; 80)**
Группа 4	65 (60; 84)	75 (69; 83)*	76 (73; 82)*	79 (73; 83)**
САД (мм рт. ст.)				
Группа 1	70 (65; 81)	74,5 (69; 79)	73 (69; 81)	77 (72; 81)*
Группа 2	72 (66; 80)	72 (68; 83)	75 (72; 85)	79 (73; 85)*
Группа 3	69 (65; 78)	74,5 (69; 79)*	72,5 (70; 81)	82 (78; 85)**
Группа 4	70 (64; 77)	73 (67; 80)	74,5 (65; 78)	80 (75; 85)**
ЦВД (мм рт. ст.)				
Группа 1	9 (8-11)	11 (10; 13)	9 (8; 11)	10 (8; 12)
Группа 2	10 (9-12)	10 (9; 13)	10 (8; 11)	10 (9; 11)
Группа 3	9,5 (9; 11)	11,5 (9; 14)	9 (8; 10)	9,5 (7; 12)
Группа 4	10 (8; 12)	11 (9; 12)	11 (9; 12)	10,5 (9; 12)
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )				
Группа 1	2,4 (2,2; 2,6)	2,5 (2,3; 2,6)	2,6 (2,3; 2,8)	2,5 (2,4; 2,7)
Группа 2	2,3 (2,2; 2,6)	2,5 (2,2; 2,7)	2,5 (2,3; 2,7)	2,5 (2,3; 2,7)
Группа 3	2,2 (2,1; 2,5)	2,5 (2,3; 2,6)*	2,5 (2,3; 2,7)*	2,6 (2,4; 2,6)*
Группа 4	2,3 (2,2; 2,5)	2,4 (2,2; 2,5)	2,6 (2,4; 2,7)	2,6 (2,4; 2,7)*
ИУО (мл/м <sup>2</sup> )				
Группа 1	32,7 (29,6; 36,5)	32,3 (30,6; 37,8)	33 (30,7; 35,7)	30,6 (28,2; 35,8)
Группа 2	33,2 (30,6; 37,5)	33,9 (30,4; 36,2)	31,3 (30,1; 32,5)	31,8 (28,6; 35,3)
Группа 3	33,8 (29,5; 38,2)	32,2 (30,1; 37,3)	33,2 (30,5; 35,6)	32,3 (30; 34,4)
Группа 4	32,9 (29,7; 35,9)	32,3 (28,4; 35,3)	33,2 (30,6; 36,9)	32 (29,7; 36)
ИОПСС (дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup> )				
1	2388 (2099; 2627)	1847 (1462; 2134)**	1915 (1434; 2157)**	1801 (1646; 2424)**
2	2258 (1930; 2579)	2005 (1874; 2128)*	2107 (1858; 2230)*	2115 (1762; 2321)*
3	2318 (1893; 2693)	1951 (1746; 2380)**	1912 (1473; 2069)**	2050 (1758; 2303)**
4	2097 (1745; 2580)	1960 (1484; 2120)	2424 (1717; 2845)*	2124 (1852; 2439)

ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – среднее артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление; СИ – сердечный индекс; ИУО –

индекс ударного объёма; иОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  при сравнении с исходными значениями

Основные параметры гемодинамики оставались стабильными во всех группах на протяжении всего периоперационного периода. Как следует из материалов Таблицы 3.6, мы не обнаружили каких-либо межгрупповых различий в большинстве показателей гемодинамики на всех этапах исследования. Исключением стал уровень периферического сосудистого сопротивления, показавший отчетливую тенденцию к более высоким значениям в случаях применения в схеме анестезии морфина (Рисунок 3.8). Причем через 3 ч после ИК при многогрупповом сравнении были обнаружены статистически значимые различия между группами 1 и 4.

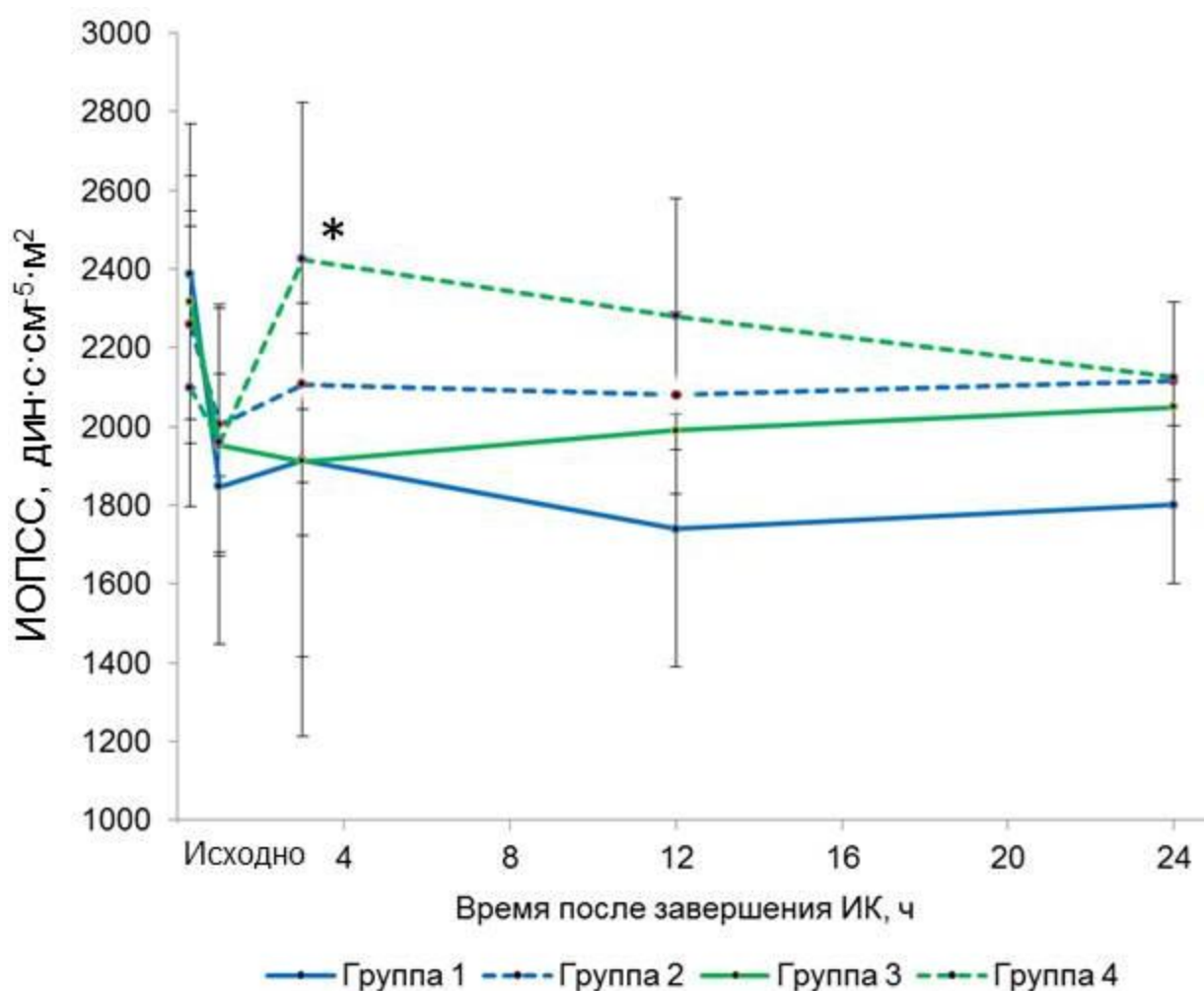


Рисунок 3.8 – Динамика иОПСС в раннем послеоперационном периоде при использовании различных методик анестезии; \* -  $p = 0,011$  при сравнении групп 1 и 4 с применением многогруппового критерия Краскела-Уоллиса

Различия во влиянии изученных методик анестезии на тонус сосудистого русла подтвердились при анализе инотропной и вазопрессорной терапии. Данные, представленные в Таблице 3.7, указывают на тенденцию к меньшей общей частоте использования симпатомиметиков при применении анестезии на основе пропофола и морфина (группа 4). При многогрупповом сравнении обнаружено значимое преобладание в 3,5 раза частоты назначения симпатомиметиков в группе 1 (севофлуран-фентанил) над таковой в группе 4 (пропофол-морфин): 46,7% против 13,6%,  $p = 0,022$ .

Таблица 3.7 – Данные об инотропной и вазопрессорной терапии в периоперационном периоде у пациентов исследуемых групп, медиана (интерквартильный размах),  $n = 119$

Показатель	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 29	Группа 3 n = 30	Группа 4 n = 30	Значимость различий
Частота использования симпатомиметиков, n (%)	14 (46,7%)	11 (37,9%)	11 (36,7%)	4 (13,6%)	$P_{4-1} = 0,022$
Частота использования инотропных препаратов, n (%)	6 (20%)	3 (10,3%)	3 (10%)	1 (3,3%)	$P > 0,05$
Число пациентов с ИИ $\geq 10$ , n (%)	2 (6,7%)	0	0	1 (3,3%)	$P > 0,05$
Частота использования вазопрессоров, n (%)	13 (43,3%)	10 (34,5%)	10 (33,3%)	3 (10%)	$P_{4-1} = 0,004$
Число пациентов с ВИ $\geq 10$ , n (%)	7 (23,3%)	8 (27,6%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	$P > 0,05$

ВИ – вазоактивный индекс; ИИ – инотропный индекс

В то время как частота применения инотропных препаратов в исследуемых группах не различалась, мы обнаружили тенденцию к редкому применению вазопрессоров после анестезий на основе пропофола и морфина. При многогрупповом сравнении было подтверждено статистически значимое четырехкратное преобладание частоты применения вазопрессоров при использовании анестезии на основе севофлурана и фентанила (группа 1) над подобным показателем при анестезии на основе пропофола и морфина (группа 4): 43,3% против 10%,  $p = 0,004$ . Высокие дозировки вазопрессоров,

соответствующие вазоактивному фармакологическому индексу  $\geq 10$  были применены у 23,3% пациентов группы 1 и только у 6,7% пациентов группы 4, однако это различие не получило статистического подтверждения.

Примечательно, что именно между группами 1 (севофлуран-фентанил) и 4 (пропофол-морфин) были найдены значимые различия в сопротивлении сосудистого русла, концентрации цитокинов, выраженности лейкоцитоза и ректальной температуре. Указанные обстоятельства позволяют связать более высокое сосудистое сопротивление при применении пропофола и морфина с меньшей выраженностью СВО, нежели при использовании севофлурана и фентанила.

### 3.4 Сравнительная характеристика показателей клинического течения послеоперационного периода в исследуемых группах

Данные, представленные в Таблице 3.8, указывают на то, что исследованные методики анестезии различались по своему влиянию на клиническое течение послеоперационного периода.

Таблица 3.8 - Показатели клинического течения послеоперационного периода в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах),  $n = 119$

Показатель	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 29	Группа 3 n = 30	Группа 4 n = 30	Значимость различий
Продолжительность ИВЛ, мин	403 (240-600)	383 (285-570)	420 (300-657)	523 (360-675)	$P > 0,05$
Продолжительность пребывания в ОАРИТ, ч	44 (23-71)	25,5 (20-73)	25,2 (19-81)	24 (21-44)	$P_{4-1} = 0,013$
Продолжительность пребывания в стационаре, ч	273 (212-322)	254 (215-309)	275 (216-321)	240 (214-288)	$P > 0,05$
Число пациентов с осложнениями, n (%)	9 (30%)	7 (24,1%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)	$P > 0,05$
Летальность, n (%)	0	0	0	0	$P > 0,05$

ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Мы обнаружили тенденцию к большей продолжительности ИВЛ после операций, выполненных с использованием анестезии на основе пропофола и морфина (группа 4). С учетом фармакодинамических и фармакокинетических свойств морфина такая тенденция нам представляется вполне закономерной (Рисунок 3.9).

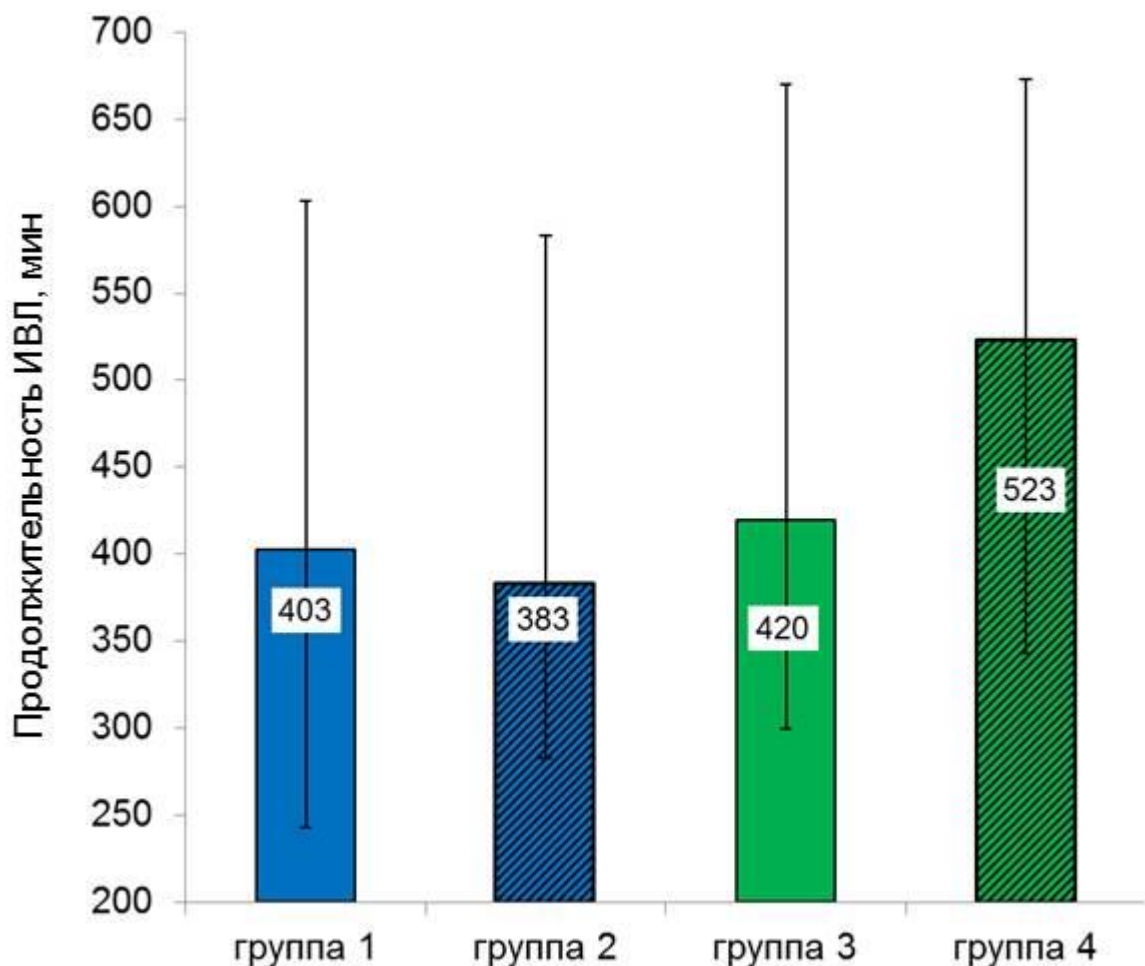


Рисунок 3.9 – Продолжительность искусственной вентиляции легких при использовании различных методик анестезии. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах)

Данные о структуре и частоте развития осложнений раннего послеоперационного периода представлены в Таблице 3.9. Мы обнаружили тенденцию к меньшей частоте развития СМСВ при использовании анестезии на основе пропофола и морфина (группа 4), однако различие не получило



статистического подтверждения. Использование пропофола и морфина сопровождалось меньшим риском развития послеоперационной вазоплегии и артериальной гипотонии с необходимостью назначения вазопрессорных препаратов. Следует отметить, что при применении анестезии на основе севофлурана и фентанила подобный риск был в четыре раза выше, это различие между группами получило статистическое подтверждение,  $p = 0,004$ . По частоте развития других осложнений послеоперационного периода исследуемые группы значимо не различались.

Таблица 3.9 – Осложнения раннего послеоперационного периода, отмеченные в исследуемых группах,  $n = 119$

Осложнение	Группа 1 $n = 30$	Группа 2 $n = 29$	Группа 3 $n = 30$	Группа 4 $n = 30$	Значимость различий
Нарушения ритма сердца, $n$ (%)	4 (13,3 %)	2 (6,9 %)	5 (16,6 %)	3 (10 %)	$P > 0,05$
Инфаркт миокарда, $n$ (%)	2 (6,7 %)	3 (10,3 %)	1 (3,3 %)	0	$P > 0,05$
СМСВ, требующий применения инотропной терапии, $n$ (%)	6 (20%)	3 (10,3%)	3 (10%)	1 (3,3%)	$P > 0,05$
Вазоплегия, требующая применения вазопрессорной терапии, $n$ (%)	13 (43,3%)	10 (34,5%)	10 (33,3%)	3 (10%)	$P_{4-1} = 0,004$
ОНМК, $n$ (%)	1 (3,3 %)	0	0	0	$P > 0,05$
Делирий, $n$ (%)	4 (13,3 %)	3 (10,3 %)	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)	$P > 0,05$
ОДН, требующая продленной (более 24 часов) ИВЛ, $n$ (%)	1 (3,3 %)	2 (6,9 %)	0	1 (3,3 %)	$P > 0,05$
ОПН, требующая заместительной терапии, $n$ (%)	0	0	0	0	$P > 0,05$
Инфекционные осложнения, $n$ (%)	1 (3,3 %)	2 (6,9 %)	0	1 (3,3 %)	$P > 0,05$

ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СМСВ – синдром малого сердечного выброса; ОПН – острая почечная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность

При анализе сроков пребывания в ОАРИТ мы обнаружили наибольший показатель в группе 1 (севофлуран-фентанил), а наименьший – в группе 4 (пропофол-морфин). В случаях использования пропофола и морфина продолжительность пребывания в ОАРИТ была на 55% меньше, чем при применении севофлурана и фентанила, причем различие было статистически значимым,  $p = 0,013$  (Рисунок 3.10). Обнаруженное различие нам представляется закономерным, учитывая доказанную меньшую выраженность СВО при использовании анестезии на основе пропофола и морфина и значимо меньший риск развития послеоперационной вазоплегии с необходимостью терапии вазопрессорами.

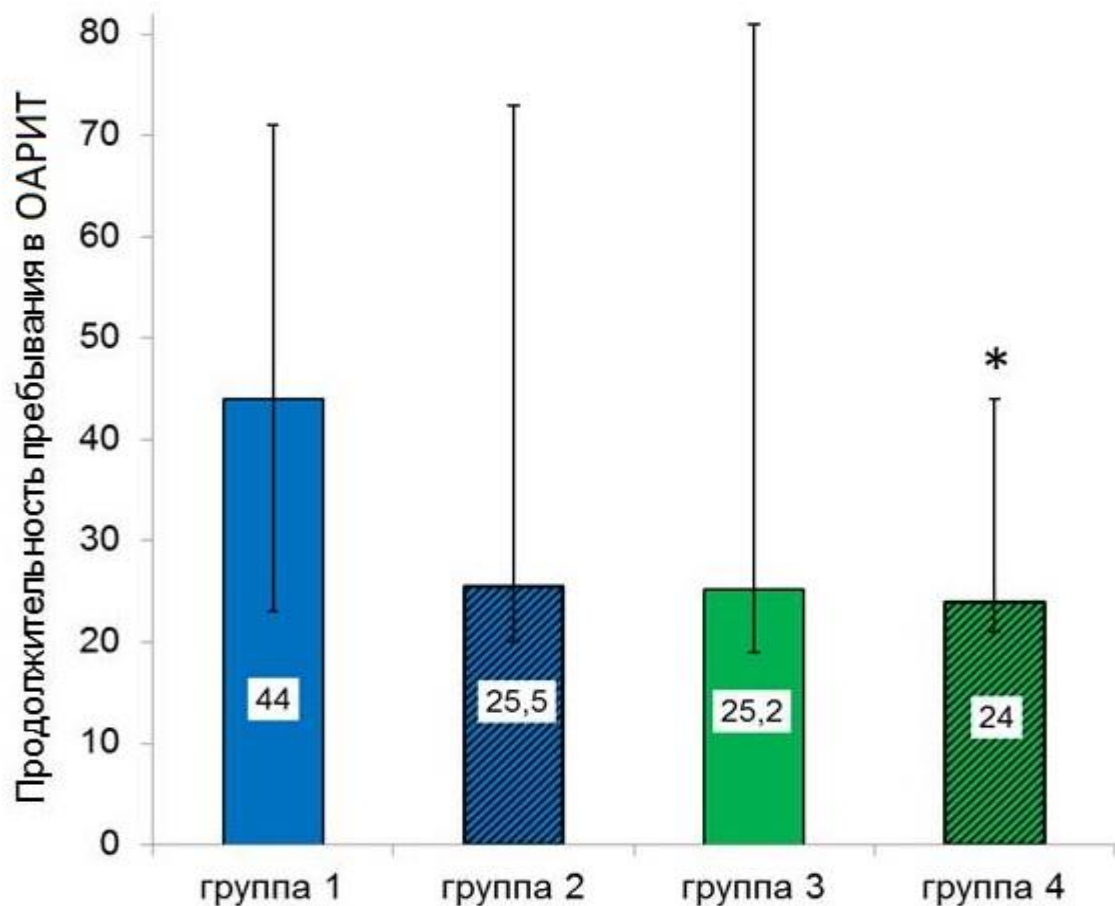


Рисунок 3.10 – Продолжительность пребывания в ОАРИТ в группах исследования. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах): \* -  $p = 0,013$  при многогрупповом сравнении, между группами 1 и 4

При анализе продолжительности пребывания пациентов в стационаре минимальный показатель был отмечен в группе 4 (пропофол-морфин), он составил 240 (214-288) ч. Однако при многогрупповом сравнении статистическая значимость различий между группами не была подтверждена.

Указанные выше результаты позволяют связать различия в клиническом течении периоперационного периода с влиянием исследуемых методик анестезии на проявления СВО. Как показали результаты нашего исследования, наименее выраженным СВО был при применении анестезии пропофолом и морфином, что стало одной из причин более благоприятного течения послеоперационного периода.

### **3.5 Обсуждение полученных результатов**

Проведенное нами исследование продемонстрировало многократное повышение активности маркеров воспаления после ИК, что подтверждает возможность развития СВО в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК. L.A. Brasil с соавт. также наблюдали значительное повышение ФНО после операций по реваскуляризации сердца с ИК по сравнению с операциями на работающем сердце [Brasil L.A. et al., 1998]. Подобная воспалительная реакция в своей основе является защитной и направлена на восстановление гомеостаза и в большинстве случаев не вызывает серьезных неблагоприятных последствий [Jean D. et al., 1998; Evora P.R.B. et al., 2018]. Бессистемное подавление и чрезмерная профилактика СВО могут иметь пагубные последствия, такие как нарушение репаративных процессов и развитие инфекции [Haas C.M. et al., 2018]. Однако при наличии ряда отрицательных факторов, а иногда и без явной причины, генерализованная воспалительная реакция может стать избыточной, вызывая повреждения органов и систем. Возможность управления СВО остается сложным вопросом, в первую очередь из-за недостаточно полного понимания механизмов данного процесса. Сегодня ни одна из предложенных методик в полной мере не оправдала возложенных надежд [Margraf A. et al., 2020]. Терапевтическая стратегия, с одной стороны, должна

быть способна эффективно снижать выраженный системный ответ на ИК, с другой - не должна подавлять полезные защитные реакции. Такими свойствами могут обладать некоторые анестетики, продемонстрировавшие противовоспалительные и антиоксидантные эффекты в экспериментальных и клинических исследованиях [Colucci D. et al., 2011; Miyata T. et al., 2013; Герасименко О.Н. и соавт., 2020]. Однако результаты крупных работ не продемонстрировали преимущества изучаемых стратегий в клинических показателях [Murphy G. et al., 2009; Sayed S. et al., 2014; Samir A. et al., 2015]. Возможно, это связано со сложностью патогенеза СВО и множеством причинных факторов, лежащих в основе его развития. В связи с этим эффективная модуляция проявления СВО требует комплексного подхода, влияющего на различные звенья патогенеза.

Проведенное нами исследование продемонстрировало наличие противовоспалительных свойств у двух компонентов анестезии – гипнотика пропофола и анагетика морфина, что было подтверждено биохимическими, гемодинамическими, а также клиническими показателями. Причем при многогрупповом сравнении различия между анестезией на основе пропофола и морфина и анестезией с использованием севофлурана и фентанила получили статистическое подтверждение. Данные результаты позволяют считать комбинацию пропофола и морфина перспективной в борьбе с проявлениями СВО после операций с ИК.

Преимущество анестезии на основе пропофола и морфина над анестезией с использованием севофлурана и фентанила, продемонстрированное в нашей работе, проявилось в снижении продукции провоспалительных цитокинов. Это вполне согласуется с результатами ранее проведенных экспериментальных и клинических исследований, изучавших данные компоненты анестезии в отдельности [Corcoran T.B. et al., 2004; Song X.M. et al., 2009; Amodeo G. et al., 2018; Kochiyama T. et al., 2019].

Эффективность комбинации пропофола и морфина может быть связана с комплексным воздействием, сочетающим противовоспалительное влияние

морфина и антиоксидантное воздействие пропофола [Mikawa K. et al., 1998; Takaono M. et al., 2002; Marik P.E. 2005; Murphy G.S. et al., 2007; Martucci C. et al., 2007; Hu X.L. et al., 2011]. Одним из результатов противовоспалительного влияния морфина и пропофола стало снижение продукции медиаторов воспаления. В ходе проведенного нами исследования выявлено, что использование комбинации пропофола и морфина способно значительно снижать повышенную продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО в периоперационном периоде АКШ в условиях ИК по сравнению с анестезией севофлураном и фентанилом. Как морфин, так и пропофол помимо непрямого механизма воздействия на неспецифический иммунитет, опосредованного влиянием на центральную нервную систему и подавлением нейромодуляции, воздействуют на клеточный иммунитет [Ninković J., Roy S., 2013; Samir A. et al., 2015]. Результатом влияния морфина на гранулоциты и моноциты является значительное подавление хемотаксиса, фагоцитоза, окислительной активности и способности клеток отвечать на стимуляцию воспалительных молекул [Welters I.D. et al., 2000]. В ходе ранее проведенных исследований воздействие морфина на лейкоциты животных и людей подавляло продукцию воспалительных интерлейкинов и экспрессию адгезивных молекул [Murphy G. et al., 2009; Sayed S. et al., 2014; Kozlowski M. et al., 2019], что подтверждено и в нашем исследовании. Данные свойства морфина обусловлены сродством с  $\mu 3$  морфин-селективными рецепторами гранулоцитов, моноцитов и эндотелиальных клеток. В отличие от морфина, фентанил проявляет минимальную противовоспалительную активность, поскольку не имеет достаточного сродства к  $\mu 3$  морфин-селективным рецепторам. Воздействие фентанила в терапевтических концентрациях на человеческие лейкоциты не сопровождается подавлением фагоцитоза и хемотаксиса. В работах N.M. Taylor и V. Brix-Christensen фентанил не продемонстрировал влияния на цитокиновый ответ в ходе кардиохирургических операций [Taylor N.M. et al., 1997; Brix-Christensen V. et al., 1997]. Это получило подтверждение в нашем исследовании, поскольку отсутствовало снижение концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО в группах пациентов, получавших фентанил.

В свою очередь иммуномодулирующий эффект пропофола объясняется как угнетающим действием на функцию нейтрофилов и моноцитов, так и антиоксидантной активностью, обусловленной подобной витамину Е фенольной структурой. Благодаря данным свойствам пропофол угнетает перекисное окисление липидов, продукцию свободных радикалов, снижает реперфузионное повреждение. Данные полученные S. Sayed с соавт. продемонстрировали уменьшение продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 в ходе операций по реваскуляризации миокарда в условиях ИК при использовании внутривенной анестезии на основе пропофола по сравнению с ингаляционной анестезией на основе изофлурана [Sayed S. et al., 2018]. Эти результаты также получили подтверждение в нашем исследовании.

Хорошо известным эффектом выраженной системной воспалительной реакции является развитие вазоплегии, нередко приводящей к артериальной гипотензии, требующей назначения вазопрессоров [Баутин А.Е. и соавт., 2019; Gaies M.G. et al., 2010]. Подобное осложнение послеоперационного периода было отмечено и в нашем исследовании. Ожидаемым оказался значительно более высокий уровень периферического сосудистого сопротивления при использовании анестезии на основе пропофола и морфина, снижающей выраженность СВО (Таблица 3.6). Закономерно именно в этой группе была обнаружена значительно меньшая частота применения вазопрессоров (Таблица 3.7). В то же время, при применении анестезии на основе севофлурана и фентанила потребовалось более частое использование симпатомиметиков (Таблица 3.7). Поскольку севофлуран и фентанил не влияют на СВО, вазоплегия в этой группе оказалась более выраженной (Таблица 3.6).

Важным доказательством эффективного влияния комбинации пропофола и морфина на СВО, выявленным в нашем исследовании, стало обнаруженное улучшение клинических показателей (Таблица 3.9). Важно отметить, что результаты предыдущих исследований, изучавших влияние пропофола и морфина на СВО в отдельности, вне комбинированного применения, продемонстрировали лишь изменения в биохимических показателях, без влияния на клиническое

течение [Murphy G. et al., 2009; Sayed S. et al., 2014; Samir A. et al., 2015; Sayed S. et al., 2018]. В нашей работе при комбинированном использовании пропофола и морфина обнаружено снижение сроков пребывания в ОАРИТ и частоты развития гемодинамических осложнений по сравнению с группой севофлурана и фентанила (Таблица 3.9).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало возможность влияния на выраженность системного воспалительного ответа во время АКШ, выполненного в условиях ИК, путем использования различных гипнотиков и наркотических анальгетиков. Мы обнаружили, что наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладает комбинация пропофола и морфина. Чрезвычайно важно то, что результатом указанного воздействия стали значимые благоприятные изменения показателей гемодинамики и клинического течения послеоперационного периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на достижения современной медицины, сохраняется тенденция увеличения количества пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, эффективное лечение которых требует проведения кардиохирургического вмешательства с применением искусственного кровообращения. В то время как большинство подобных вмешательств являются рутинными и безопасными, использование ИК может быть связано с риском развития ряда осложнений, наиболее частым и серьезным из которых является СВО. Развернутый выраженный СВО в периоперационном периоде приводит к различной степени дисфункции органов и систем, ухудшает прогноз и качество терапии пациентов, увеличивает риск летального исхода.

Сегодня существуют различные методики, направленные на борьбу с развитием СВО после ИК. Одним из таких подходов является использование противовоспалительных и антиоксидантных свойств анестетиков, направленных на снижение проявления СВО. Анестезиолог, как врач периоперационного периода, правильно оценивая и применяя различные терапевтические стратегии, способен внести большой вклад в борьбу с неблагоприятными последствиями ИК. Однако клиническое применение противовоспалительных свойств анестетиков в данном контексте остается малоизученным, причем основной массив данных получен в экспериментальных исследованиях. Некоторые из подобных работ продемонстрировали выраженные иммуномодулирующие свойства широко применяемых анестетиков пропофола и наркотического анальгетика морфина.

Указанные выше обстоятельства побудили нас сравнить наиболее часто применяемые методики анестезий по влиянию на проявление СВО у кардиохирургических пациентов во время операций по реваскуляризации миокарда, выполненных в условиях ИК. С этой целью было проведено проспективное, рандомизированное исследование, протокол которого был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «Астраханский Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской



Федерации. В исследование были включены 119 пациентов (82 мужчины и 37 женщин) в возрасте от 42 до 70 лет, которым предстояло плановое аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Критериями включения в исследование были: наличие подписанного информированного согласия; возраст от 18 до 70 лет; планируемое АКШ в условиях ИК. С целью повышения чувствительности к противовоспалительным свойствам анестетиков и опиоидных анальгетиков были определены следующие критерии невключения: повторные вмешательства на сердце; ФВ ЛЖ менее 30%; ХПН более 2 ст.; легочная гипертензия более I ст.; непереносимость севофлурана, пропофола, фентанила или морфина; нестабильная стенокардия или ОИМ, перенесенный менее 1 мес. до вмешательства; использование на дооперационном этапе ВАБК и/или инотропных препаратов; аутоиммунные заболевания и инфекционные процессы в активной фазе; прием глюкокортикостероидов до операции. Участники были рандомизированы в четыре группы.

Пациентам 1-й группы (n=30) проводили анестезию с использованием севофлурана и фентанила.

Пациентам 2-й группы (n=29) проводили анестезию с применением севофлурана и морфина.

Пациентам 3-й группы (n=30) проводили анестезию с использованием пропофола и фентанила.

Пациентам 4-й группы (n=30) проводили анестезию с применением пропофола и морфина.

Интраоперационный мониторинг включал ЭКГ, пульсоксиметрию, измерение ЦВД, инвазивного АД, ДЛА, термометрию. Премедикация состояла из приема 0,02 мг/кг феназепама за 12 ч и 1 ч до операции. Индукция анестезии во всех группах проводилась с применением пропофола (1-2 мг/кг), пипикурония бромидом (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. В легочную артерию вводили катетер Swan-Ganz для

измерения давления и определения показателей центральной гемодинамики.

Далее, в соответствии с результатом 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). Анальгезия поддерживалась инфузией морфина (0,1 мг/кг/ч, во 2-ой и 4-ой группах) либо фентанила (2 мкг/кг/ч, в 1-ой и 3-ей группах). Всем пациентам выполнялась чреспищеводная эхокардиография интраоперационно и при необходимости в ближайшем послеоперационном периоде.

Протокол искусственного кровообращения включал проведение нормотермической перфузии с объемной скоростью 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, целевой гематокрит поддерживался на уровне 26 – 30%. ИК проводили в непульсирующем режиме с целевым артериальным давлением в пределах 65 – 85 мм рт. ст. Во время ИК продолжали ингаляцию севофлурана в оксигенатор в дозе 1,5 - 2,5 об.% (1-я и 2-я группы) либо инфузию пропофола в дозировке 4 мг/кг/ч (3-я и 4-я группы) и введение пипекурония (0,05 мг/кг).

Измерения показателей центральной гемодинамики (МОК, СИ, ИУО, ИОПСС) и забор проб крови для исследования концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , уровня лейкоцитов, глюкозы крови, лактата и pH в исследуемых группах, проводили до начала ИК, через 1, 3 и 24 ч после прекращения ИК.

Конечные точки исследования.

Первичные конечные точки. Содержание цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) до ИК, через 1, 3 и 24 ч после прекращения ИК с расчетом площади под кривой концентрации цитокина.

Вторичные конечные точки.

1. Клинико-лабораторные показатели системного воспалительного ответа. Уровень лейкоцитов на 1-е, 2-е и 3-е сутки, температура тела.
2. Продолжительность ИВЛ.
3. Продолжительность лечения в ОАРИТ.
4. Продолжительность лечения в стационаре.
5. Характеристики инотропной и вазопрессорной терапии.

## 6. Осложнения послеоперационного периода и летальность.

Гемодинамика в периоперационном периоде регулировалась в соответствии с протоколом, принятым в ФГБУ «Астраханский Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии». Первоначально производилась коррекция преднагрузки, частоты и ритма сердца. При развитии синдрома малого сердечного выброса и артериальной гипотензии использовались инотропные и вазоактивные препараты – адреналин в дозировке 0,03 - 0,2 мкг/кг/мин, при сохранном артериальном давлении и/или в случае наличия легочной гипертензии – добутамин в дозировке 4 - 10 мкг/кг/мин. При развитии выраженной сосудистой недостаточности использовались норадреналин в дозировке 0,05 - 0,3 мкг/кг/мин либо фенилэфрин 0,2 - 1 мкг/кг/мин с целью поддержания среднего артериального давления выше 60 мм рт. ст.

Сравнение групп проводили на основе анализа параметров гемодинамики, лабораторных данных концентрации маркеров воспаления, показателей метаболизма и клинического течения периоперационного периода.

Основные клинико-демографические показатели были сопоставимы во всех группах (Таблица 3.1).

В ходе исследования было выявлено значительное увеличение концентрации всех маркеров воспаления после процедуры ИК во всех группах, что свидетельствовало о развитии СВО. Максимальные значения концентрации цитокинов наблюдались через 1 или 3 ч после прекращения ИК с постепенным снижением концентрации к концу 1-х суток.

Межгрупповой анализ выявил, что в группе пропофола и морфина активность маркеров воспаления была значимо ниже, чем в других группах на нескольких этапах. Так выявлены значимые различия с группой 1 (севофлуран-фентанил) в концентрации ИЛ-6 через 3 ч (126 (104,1; 167) пг/мл против 195,3 (140; 294) пг/мл,  $p = 0,004$ ) и через 24 ч (96,4 (70; 152) пг/мл против 122,5 (64,7-189) пг/мл,  $p = 0,018$ ); ИЛ-8 через 1 ч (28,2 (18,4; 42,8) пг/мл против 57,8 (31,2; 91,4) пг/мл,  $p = 0,003$ ); ФНО- $\alpha$  через 1 ч (10,7 (8,4; 16,4) пг/мл против 20,8 (13; 61) пг/мл,  $p = 0,001$ ) и через 3 ч (10,1 (8,6; 12,9) пг/мл против 13,4 (9,1; 23,6) пг/мл,  $p =$

0,001). Кроме того, мы обнаружили значимое различие между группами 4 (пропофол-морфин) и 3 (пропофол-фентанил) в концентрации ИЛ-6 в точке 24 ч (96,4 (70; 152) пг/мл против 153,5 (108; 240) пг/мл,  $p = 0,001$ ), в концентрации ИЛ-8 в точке 3 ч (43,2 (24,5; 71,2) пг/мл против 70,5 (39,8; 123) пг/мл,  $p = 0,042$ ).

Выраженность влияния анестезии на основе пропофола и морфина на проявления СВО подтверждалась значениями площади под кривой концентрации ИЛ-6. Этот показатель был наименьшим при использовании пропофола и морфина (2962 (2179-3340) пг/мл/24 ч), причем при многогрупповом сравнении была показана значимость различий со всеми другими методиками анестезии. Площадь под кривой концентрации ФНО- $\alpha$  была значимо меньше в группе 4 (пропофол-морфин) в сравнении с анестезией на основе пропофола и фентанила (258 (206–304) против 319 (226–677) пг/мл/24 ч,  $p = 0,047$ ).

Проведенное исследование выявило значимую разницу между группами 4 (пропофол-морфин) и 1 (севофлуран-фентанил) в показателе температуры тела через 4 ч после операции (36,4 (36,1; 37)<sup>0</sup> С против 37 (36,7; 37,4)<sup>0</sup> С,  $p = 0,005$ ). Также были найдены значимые различия между группами 1 и 4 в содержании лейкоцитов на 3 сутки (8,2 (7; 11,4)  $\times 10^9$ /л против 11,1 (9; 12,6)  $\times 10^9$ /л,  $p = 0,005$ ).

Большинство параметров гемодинамики не различались значимо между группами исследования (Таблица 3.6). Исключение составляло ОПСС через 3 часа после ИК, значимо различавшееся между группой 1 (севофлуран-фентанил) и группой 4 (пропофол-морфин). Данное различие указывало на большую выраженность СВО с характерной вазоплегией в группе севофлурана и фентанила и меньшую – в группе пропофола и морфина.

Проведенное нами исследование выявило значимые различия между изученными методиками анестезии в использовании инотропной и вазопрессорной терапии. Общая частота применения симпатомиметиков была существенно ниже в группе 4 (пропофол-морфин), инфузия этих препаратов потребовалась лишь в 13,3%, тогда как в группе 1 (севофлуран-фентанил) необходимость в симпатомиметиках составила 46,7 %, различия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,022$ ). При этом в структуре назначаемых

препаратов преобладали вазопрессоры. Эти результаты также подтверждают меньшую выраженность СВО при анестезиях на основе пропофола и морфина.

Эффективность влияния методик анестезии на СВО подтверждалась показателями клинического течения послеоперационного периода. Время пребывания в ОАРИТ было наименьшим в группе 4 (пропофол-морфин) – 24 (21-29) ч и наибольшим в группе 1 (севофлуран-фентанил) – 44 (23-71) ч, при этом различие между этими группами было статистически значимым ( $p = 0,013$ ).

Результаты выполненного исследования, продемонстрировавшие влияние анестетиков и наркотических анальгетиков на развитие СВО во время операций на сердце в условиях ИК, открывают перспективные направления исследований в данной области. Так, одним из актуальных вопросов, требующих дальнейшего изучения является возможность подавления развития СВО у пациентов высокого риска, после комбинированных и сочетанных вмешательств, а также после повторных операций с прогнозируемо длительным периодом искусственного кровообращения.

## ВЫВОДЫ

1. Кардиохирургические операции, выполненные в условиях искусственного кровообращения, сопровождаются значительным ростом содержания медиаторов воспаления в крови, что служит признаком развития системного воспалительного ответа. При использовании анестезии пропофолом и морфином концентрация интерлейкина-6 в периоперационном периоде была значимо ниже, чем при других изученных методиках общей анестезии. Концентрации ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  через 1 и 3 часа после прекращения искусственного кровообращения были значимо ниже в случаях анестезии на основе пропофола и морфина, при сравнении с применением севофлурана и фентанила или использования комбинации пропофола и фентанила. Снижение выраженности системного воспалительного ответа при использовании анестезии пропофолом и морфином в сравнении с применением севофлурана и фентанила подтверждалось значимо меньшим содержанием лейкоцитов в крови и более низкой температурой тела через 12 часов после операции.
2. При изучении показателей центральной гемодинамики была обнаружена тенденция к более высокому сопротивлению сосудов большого круга кровообращения при использовании в составе общей анестезии морфина, в сравнении с фентанилом. При применении общей анестезии пропофолом и морфином общее периферическое сосудистое сопротивление через 3 часа после прекращения искусственного кровообращения было выше на 26%, чем при анестезии севофлураном и фентанилом. Вазопрессоры после анестезии пропофолом и морфином использовались в 4 раза реже, чем при анестезии севофлураном и фентанилом. Обнаруженный гемодинамический профиль комбинации пропофола и морфина мог быть связан с противовоспалительным эффектом этих компонентов общей анестезии.
3. Выполненное исследование выявило различия в показателях клинического течения послеоперационного периода. Наименьшая медиана пребывания в

ОАРИТ отмечена при использовании анестезии на основе пропофола и морфина, причем в сравнении с анестезией на основе севофлурана и фентанила различие получило статистическое подтверждение. При использовании анестезии на основе пропофола и морфина реже развивался синдром малого сердечного выброса и вазоплегия. В сравнении с анестезией на основе севофлурана и фентанила указанные различия имели статистическое подтверждение.

4. Обнаруженные в исследовании значимо меньшие концентрации медиаторов воспаления, меньшая температура тела и содержание лейкоцитов, а также большее периферическое сосудистое сопротивление при анестезии пропофолом и морфином в сравнении с анестезией севофлураном и фентанилом свидетельствуют о менее выраженном системном воспалительном ответе. Указанная особенность анестезии пропофолом и морфином влияет на течение послеоперационного периода - снижает риск гемодинамических осложнений и способствует сокращению срока пребывания в ОАРИТ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, для которых крайне нежелательны проявления системного воспалительного ответа, операции на сердце в условиях искусственного кровообращения следует проводить под общей многокомпонентной анестезией на основе гипнотика пропофола в комбинации с опиоидным анальгетиком морфином.
2. В этих случаях индукция анестезии должна быть обеспечена пропофолом (1-2 мг/кг), и морфином в дозе 0,1–0,2 мг/кг.
3. После индукции анестезии следует продолжить инфузию пропофола в дозе 4 мг/кг/ч, а также инфузию морфина 0,1 мг/кг/ч до окончания операции.
4. Указанная методика применения пропофола и морфина должна применяться на всех этапах операции: до периода искусственного кровообращения, во время искусственного кровообращения и после восстановления спонтанной сердечной деятельности.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее развитие данной темы, по нашему мнению, необходимо направить на изучение возможности использования противовоспалительных свойств анестетиков на проявление СВО у пациентов повышенного кардиохирургического риска. Снижение вероятности развития СВО может улучшить результаты оперативного лечения пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, декомпенсированных и ослабленных больных. Перспективным нам видится исследование применения противовоспалительного эффекта анестетиков при объемных и комбинированных кардиохирургических операциях. В первую очередь это касается таких оперативных вмешательств как АКШ с резекцией постинфарктной аневризмы и коррекцией клапанных пороков, многоклапанного протезирования, операций на аорте, трансплантации сердца и повторных операций, поскольку длительное время ИК и повышенная хирургическая травма являются факторами риска развития СВО.

Выявленное в нашей работе снижение маркеров воспаления в ходе анестезии диктует необходимость изучения данной тематики в отношении пациентов с исходным наличием воспалительных процессов, таких как инфекционный эндокардит, ревматическая болезнь сердца, ХОБЛ и пр.

Обнаруженные в выполненной работе результаты позволяют предположить перспективность изучения подобной темы у пациентов с наличием признаков СВО после кардиохирургических вмешательств, длительно находящихся в ОАР и требующих седации и аналгезии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АД <sub>ср</sub>	– среднее артериальное давление
АИК	– аппарат искусственного кровообращения
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВИ	– вазоактивный индекс
ВМК	– высокомолекулярный кининоген
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии
ДЛА	– давление в легочной артерии
ДЛА <sub>ср</sub>	– среднее давление в легочной артерии
ДО	– дыхательный объем
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИИ	– инотропный индекс
ИК	– искусственное кровообращение
ИЛ	– интерлейкин
ИЛСС	– индекс легочного сосудистого сопротивления
ИМТ	– индекс массы тела
иОПСС	– индекс общего периферического сосудистого сопротивления
ИУО	– индекс ударного объёма
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПС	– липополисахариды
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения

ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОАРИТ	– отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
САД	– среднее артериальное давление
СИ	– сердечный индекс
СМСВ	– синдром малого сердечного выброса
СН	– сердечная недостаточность
СВО	– системный воспалительный ответ
УО	– ударный объем
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФГБУ	– Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
ФЦССХ	– Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии
ФИ	– фракция изгнания
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ЦВД	– центральное венозное давление
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиография
ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЧПЭхоКГ	– чреспищеводная эхокардиография
ЧСС	– частота сердечных сокращений
BNP	– мозговой натрий уретический пептид
СО <sub>2</sub>	– углекислый газ
CPAP	– continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)

MPI	– индекс производительности миокарда
NSE	– нейронспецифическая енолаза
NYHA	– Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
O <sub>2</sub>	– кислород
SIMV	– synchronized intermittent mandatory ventilation (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция)
SIRS	– systemic inflammatory response syndrome (синдром системного воспалительного ответа)
VCV	– volume control ventilation (вентиляция с контролем по объему)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестетическое прекондиционирование в кардиохирургии / О.Н. Герасименко, О.А. Гребенчиков, А.М. Овезов [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2017. — Т. 45, № 3. — С. 172-180.
2. Анестетическое прекондиционирование: определение, механизм реализации, клиническая значимость / В.В. Лихванцев, О.А. Гребенчиков, Ж.С. Филипповская [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2014. — № 4. — С. 55-59.
3. Баутин, А.Е. Адьювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных / А.Е. Баутин, О.А. Гребенчиков, А.А. Еременко [и др.]; под ред.: И.А. Козлов, А.Г. Яворовский. — М.: ООО РИА "ФармЭтика", 2017. — 226 с.
4. Бокерия, Л.А. Инфекция в кардиохирургии / Л.А. Бокерия, Н.В. Белобородова. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. — 583 с.
5. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа / В.П. Шано, Ф.И. Гюльмамедов, А.Н. Нестеренко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — № 6. — С. 48-53.
6. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца / А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, А.С. Головкин [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2013. — № 4. — С. 71-76.
7. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования / Н.С. Молчан, Ю.С. Полушин, А.А. Жлоба [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — Т. 14, № 4. — С. 23-31.
8. Влияние биосовместимости перфузионного контура на биохимические критерии оценки системного воспалительного ответа / Ю.Г. Матвеев, М.Х.

- Наджар, А.А. Редкоборода [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2006. — № 2. — С. 44–47.
9. Влияние метода анестезии на тяжесть оксидантного стресса при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения / О.Н. Герасименко, О.А. Гребенчиков, Ю.В. Скрипкин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17, № 6. — С. 7-14.
  10. Головкин, А.С. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа после операций с применением искусственного кровообращения: дис. ... канд мед. наук: 14.03.03 / Головкин Алексей Сергеевич. — Кемерово, 2014. — 45 с.
  11. Даценко, С.В. Кардиопротективное воздействие дистантного ишемического preconditionирования при протезировании аортального клапана в условиях искусственного кровообращения: дис. ... канд мед. наук: 14.01.20 / Даценко Сергей Владимирович. — Санкт-Петербург, 2017. — 25 с.
  12. Маричев, А.О. Особенности раннего послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств при различных формах метаболического ацидоза: дис. ... канд мед. наук: 14.01.20 / Маричев Александр Олегович. — Санкт-Петербург, 2020. — 39 с.
  13. Молекулярные и клеточные механизмы развития осложнений после искусственного кровообращения и пути их коррекции / О.П. Шевченко, М.Ш. Хубутия, А.В. Чернова [и др.] // Трансплантол. и искусственные органы. — 1996. — № 3–4. — С. 49–55.
  14. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств / А.Е. Баутин, А.В. Ксендикова, С.С. Белолипецкий [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. — 2019. — № 2. — С. 66-74.
  15. Периоперационная динамика маркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию

- / Ю.В. Байракова, Е.Д. Баздырев, Я.В. Казачек [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 55-59.
16. Попов, Д.А. Сепсис в кардиохирургии - особенности этиопатогенеза / Д.А. Попов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. — 2012. — Т. 16, № S3. — С. 110.
  17. Препрекониционирующий эффект севофлурана у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения / В.В. Ломиворотов, Л.Т. Князькова, Л.М. Ломиворотова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2011. — № 2. — С. 55-58.
  18. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / А.С. Головкин, В.Г. Матвеева, М.В. Хуторная [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 48-55.
  19. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения / М.А. Бабаев, А.А. Еременко, Н.М. Минболатова, С.Л. Дземешкевич // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2013. — № 2. — С. 119-123.
  20. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии / Ю.Л. Шевченко, Ю.И. Гороховатский, О.А. Азизова [и др.] — М.: РАЕН, 2009. — 276 с.
  21. Altered pulmonary microvascular reactivity after total cardiopulmonary bypass / T. Shafique, R.G. Johnson, H.B. Dai [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. — 1993. — Vol. 106, № 3. — P. 479–486.
  22. Amin, O.A. The effect of general or spinal anaesthesia on pro- and anti-inflammatory intracellular cytokines in patients undergoing appendectomy using flowcytometric method / O.A. Amin, H.E. Salah // Egypt J Anaesth. — 2011. — Vol. 27, № 2. — P. 121–125.

23. An initial evaluation of post- cardiopulmonary bypass acute kidney injury in swine / G.J. Murphy, H. Lin, R.J. Coward [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2009. — Vol. 36, № 5. — P. 849–855.
24. Anaesthesia with propofol decreases FMLP-induced neutrophil respiratory burst but not phagocytosis compared with isoflurane. / J. Heine, K. Jaeger, A. Osthaus [et al.] // *Br J Anaesth.* — 2000. — Vol. 85, № 3. — P. 424-430.
25. Analgesic adjuvants modulate morphine-induced immune effects in mice / M. Kozłowski, K. Nazimek, B. Nowak [et al.] // *Pharmacol Rep.* — 2019. — Vol. 71, № 4. — P. 573-582.
26. Anesthesiology and the cytokine network / B. Lisowska, M. Szymańska, E. Nowacka, M. Olszewska // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* — 2013. — Vol. 67. — P. 761–769.
27. Ansley, D.M. Propofol cardioprotection for on-pump aortocoronary bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus (PRO-TECT II): a phase 2 randomized-controlled trial / D.M. Ansley, K. Raedschelders, P.T. Choi [et al.] // *Can J Anesth.* — 2016. — Vol. 63, № 4. — P. 442-453.
28. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat / E. Musacchio, V. Rizzoli, M. Bianchi [et al.] // *Pharmacol Toxicol.* — 1991. — Vol. 69, № .1. — P. 75-77.
29. Apoptosis and cardiopulmonary bypass / M. Kovacević, O. Simić, N. Jonjić, S. Stifter // *J Card Surg.* — 2007. — Vol. 22, № 2. — P. 129-134.
30. Attenuating the Systemic Inflammatory Response to Adult Cardiopulmonary Bypass: A Critical Review of the Evidence Base / R.C. Landis, J.R. Brown, D Fitzgerald [et al.] // *J Extra Corpor Technol.* — 2014. — Vol. 46, № 3. — P. 197-211.
31. Barreiro, O. Molecular Basis of Leukocyte–Endothelium Interactions During the Inflammatory Response / O. Barreiro, F. Sánchez-Madrid // *Rev Esp Cardiol.* — 2009. — Vol. 62, № 5. — P. 552-562.
32. Bayram, H. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting



- on the inflammatory response and S-100beta protein / H. Bayram, D. Erer, E. Iriz [et al.] // *Perfusion*. — 2012. — Vol. 27, № 1. — P. 56–64.
33. Bennett, G.M. Cardiovascular effects of fentanyl during enflurane anesthesia in man / G.M. Bennett, T.H. Stanley // *Anesth Analg*. — 1979. — Vol. 58, № 3. — P. 179–82.
  34. Bidlack, J.M. Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system / J.M. Bidlack // *Clin Diagn Lab Immunol*. — 2000. — Vol. 7, № 5. — P. 719–723.
  35. Bone, R.C. Sir Issac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R.C. Bone // *Crit Care Med*. — 1996. — Vol. 24. — P. 1125–1128.
  36. Bone, R.C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure / R.C. Bone, W.J. Sibbald, C.L. Sprung // *Chest*. — 1992. — Vol. 101. — P. 1481–1483.
  37. Bovill, J.G. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia / J.G. Bovill, P.S. Sebel, T.H. Stanley // *Anesthesiology*. — 1984. — Vol. 61, № 6. — P. 731–755.
  38. Brain expression of inducible cyclooxygenase messenger RNA in rats undergoing cardiopulmonary bypass / B.J. Hindman, S.A. Moore, J. Cutkomp [et al.] // *Anesthesiology*. — 2001. — Vol. 95, № 6. — P. 1380–1988.
  39. Brain swelling in the first hour after coronary artery bypass surgery / D.N. Harris, S.M. Bailey, P.L. Smith [et al.] // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342. — P. 586–587.
  40. Brattsand, R. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and action in cellular studies / R. Brattsand, M Linden // *Aliment Pharmacol Ther*. — 1996. — Vol. 2. — P. 81–90.
  41. Bronicki, R.A. Is cardiac surgery sufficient to create insufficiency? / R.A. Bronicki // *Pediatr Crit Care Med*. — 2010. — Vol. 11, № 1. — P. 150–151.
  42. Bronicki, R.A. The Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Treatment / R.A. Bronicki, M.S. Bleiweis // *Pediatric Critical Care Medicine*. — 2014. — Vol. 4. — P. 289–296.

43. Buja, L.M. Myocardial ischemia and reperfusion injury / L.M. Buja // *Cardiovasc Path.* — 2005. — Vol. 14, № 4. — P. 170–175.
44. Cardiac protection by volatile anesthetics. A review / G. Landoni, O. Fochi, L. Tritapepe [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* — 2009. — Vol. 75, № 5, — P. 269-273.
45. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration / S.G. De Hert, P.J. Van der Linden, S. Cromheecke [et al.] // *Anesthesiology.* — 2004. — Vol. 101, № 2. — P. 299-310.
46. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action / I. Rentoukas, G. Giannopoulos, A. Kaoukis [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* — 2010. — Vol. 3, № 1. — P. 49–55.
47. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model / C. Schlensak, T. Doenst, S. Preuber [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2002. — Vol. 123, № 6. — P. 1199–205.
48. Cerebral tumor necrosis factor  $\alpha$  expression and long-term neurocognitive performance after cardiopulmonary bypass in rats / B. Jungwirth, K. Kellermann, M. Qing [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2009. — Vol. 138. — P. 1002–1007.
49. Changes in mesenteric vascular reactivity and inflammatory response after cardiopulmonary bypass in a rat model / F. Doguet, P.Y. Litzler, F. Tamion [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 2004. — Vol. 77, № 6. — P. 2130–2137.
50. Chronic morphine treatment differentiates T helper cells to Th2 effector cells by modulating transcription factors GATA 3 and T-bet / S. Roy, J. Wang, S. Gupta [et al.] // *J Neuroimmunol.* — 2004. — Vol. 147. — P. 78–81
51. Cleary, T.G. Mechanisms of intralipid effect on polymorphonuclear leukocytes / T.G. Cleary, L.K. Pickering // *J Clin Lab Immunol.* — 1983. — Vol. 11, № 1. — P. 21–26.

52. Cocelli, L.P. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell / L.P. Cocelli, M.G. Ugur, H. Karadasli // *Curr Therapeut Res.* — 2012. — Vol. 73, № 1–2. — P. 41–51.
53. Colucci, D.G. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression / D.G. Colucci, P.R. Hernandez, N.R. Puig // *OA Anesthetics.* — 2013. — Vol. 1. — P. 21–38.
54. Comparison of neutrophil:lymphocyte ratios following coronary artery bypass surgery with or without cardiopulmonary bypass / M. Aldemir, E.D. Baki, F. Adali [et al.] // *Cardiovasc J Afr.* — 2015. — Vol. 26, № 4. — P. 159-164.
55. Consensus statement: minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass / C.R. Landis, J.M. Murkin, D.A. Stump [et al.] // *Heart Surg Forum.* — 2010. — Vol. 13, № 2. — P. E116-123.
56. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants / T. Suzuki, T. Fukuda, T. Ito [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 2000. — Vol. 69, № 2. — P. 602–606.
57. Corcoran, T.B. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting / T.B. Corcoran, A. Engel, H. Sakamoto // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 2004. — Vol. 18, № 5. — P. 592-604.
58. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra [et al.] // *Chest.* — 1992. — Vol 101, № 6. — P. 1644–1655.
59. Desborough, J.P. Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia / J.P. Desborough, G.M. Hall // *Clin Anaesthesiol.* — 1989. — Vol. 3. — P. 317-334
60. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *Br J Anaesth.* — 2000. — Vol. 85, № 1. — P. 109-117.

61. Dexamethasone reduces gut permeability in pediatric cardiac surgery / I. Malagon, W. Onkenhout, M. Klok [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2005. — Vol. 130, № 2. — P. 265–271.
62. Differential involvement of RelB in morphine-induced modulation of chemotaxis, NO, and cytokine production in murine macrophages and lymphocytes / C. Martucci, S. Franchi, D. Lattuada [et al.] // *J Leukoc Biol.* — 2007. — Vol. 81, № 1. — P. 344-354.
63. Direct evidence of endothelial injury during cardiopulmonary bypass by demonstration of circulating endothelial cells / F.X. Schmid, B. Floerchinger, N.K. Vudattu [et al.] // *Perfusion.* — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 133-137.
64. Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study / K.E. Eberhardt, B.M. Thimm, A. Spring, W.R. Maskos // *Infection.* — 1992. — Vol. 20, № 1. — P. 12–8.
65. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery / C.E. Schneemilch, A. Ittenson, S. Ansorge [et al.] // *J Clin Anesth.* — 2005. — Vol. 17, № 7. — P. 517–527.
66. Effect of bronchial artery blood flow on cardiopulmonary bypass-induced lung injury / J.M. Dodd-o, L.E. Welsh, J.D. Salazar [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2004. — Vol. 286, № 2. — P. H693–700.
67. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery / S. Sayed, H. Maghraby, S. Momen [et al.] // *Anesth Clin.* — 2014. — Vol. 5, №. 6. — P. 412-420.
68. Effect of morphine-induced postconditioning in corrections of tetralogy of fallot / R. Zhang, L. Shen, Y. Xie [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* — 2013. — Vol. 8. — P. 76.
69. Effect of opiates, anesthetic techniques, and other perioperative factors on surgical cancer patients / A.D. Kaye, N. Patel, F.R. Bueno [et al.] // *Ochsner J.* — 2014. — Vol.14, № 2. — P. 216-228.

70. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery / T. Inada, Y. Yamanouchi, S. Jomura [et al.] // *Anaesthesia*. — 2004. — Vol. 59, № 10. — P. 954-959.
71. Effect of Propofol on the Production of Inflammatory Cytokines by Human Polarized Macrophages / T. Kochiyama, X. Li, H. Nakayama [et al.] // *Mediators Inflamm*. — 2019. — Vol. 2019. — P. 1919538.
72. Effects of intravenous anesthetics on interleukin (IL)-6 and IL-10 production by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear cells from healthy volunteers / M. Takaono, T. Yogosawa, M. Okawa-Takatsuji, S. Aotsuka // *Acta Anaesthesiol Scand*. — 2002. — Vol. 46, № 2. — P. 176-179.
73. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1) / M. Mathy-Hartert, A. Mouithys-Mickalad, S. Kohnen [et al.] // *Anaesthesia*. — 2000. — Vol. 55, № 11. — P. 1066-1071.
74. Effects of propofol on pro-inflammatory cytokines and nuclear factor kappaB during polymicrobial sepsis in rats / X.M. Song, Y.L. Wang, J.G. Li [et al.] // *Mol Biol Rep*. — 2009. — Vol. 36, № 8. — P. 2345-2351.
75. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients / J.A. González-Correa, E. Cruz-Andreotti, M.M. Arrebola [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. — 2008. — Vol. 376, № 5. — P. 331-339.
76. Effects of propofol or sevoflurane anesthesia on the perioperative inflammatory response, pulmonary function and cognitive function in patients receiving lung cancer resection. / H.T. Tian, X.H. Duan, Y.F. Yang [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. — 2017. — Vol. 21, № 23. — P. 5515-5522.
77. Effects of repetitive sevoflurane anesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice / G. Elena, N. Amerio, P. Ferrero [et al.] // *Lab Anim*. — 2003. — Vol. 37, №3. — P. 193–203.
78. El Dib, R. Inhalation versus intravenous anaesthesia for adults undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and

- meta-analysis of randomized controlled trials / R. El Dib, J.E. Guimarães Pereira, A. Agarwal [et al.] // *Journal of clinical anesthesia*. — 2017. — Vol. 40. — P. 127–138.
79. Endogenous morphine levels increase following cardiac surgery as part of the antiinflammatory response? / V. Brix-Christensen, E. Tønnesen, R.G. Sanchez [et al.] // *Int J Cardiol*. — 1997. — Vol. 62, № 3. — P. 191-197.
  80. Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs / L.C. Wagerle, P. Russo, N.S. Dahdah [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. — 1998. — Vol. 115, № 5. — P. 1047–1054.
  81. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts / J.E. Schultz, E. Rose, Z. Yao, G.J. Gross // *Am J Physiol*. — 1995. — Vol. 268. — P. H2157– H2161.
  82. Evidence for sympathetic and adrenal involvement in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats / K. Fecho, K.A. Maslonek, L.A. Dykstra, D.T. Lysle // *J Pharmacol Exp Ther*. — 1996. — Vol. 277, № 2. — P. 633-645.
  83. Evidence that cardioprotection by postconditioning involves preservation of myocardial opioid content and selective opioid receptor activation / A.J. Zatta, H. Kin, D. Yoshishige [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2008. — Vol. 294, № 3. — P. H1444– H1451.
  84. Evora, P.R.B. Is the Cardiopulmonary Bypass Systemic Inflammatory Response Overestimated? / P.R.B. Evora, D.F. Tenório, D.M. Braile // *Braz J Cardiovasc Surg*. — 2018. — Vol. 33, № 4. — P. I-III.
  85. Expression of thrombomodulin on monocytes is associated with early outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery / C.S. Tsai, Y.T. Tsai, C.Y. Lin [et al.] // *Shock*. — 2010. — Vol. 34. — P 31–39.
  86. Fellows, I.W. Adrenocortical suppression with etomidate / I.W. Fellows, A.J. Byrne, S.P. Allison // *Lancet*. — 1983. — Vol. 2. — P. 54–55.

87. Galley, H.F. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes / H.F. Galley, A.M. Dubbels, N.R. Webster // *Anesth. Analg.* — 1998. — Vol. 86, № 6. — P. 1289–1293.
88. Ginsenosides compound (shen-fu) attenuates gastrointestinal injury and inhibits inflammatory response after cardiopulmonary bypass in patients with congenital heart disease / Z.Y. Xia, X.Y. Liu, L.Y. Zhan [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2005; — Vol. 130, № 6. — P. 258–264.
89. Graham, E.A. The influence of ether and ether anesthesia on bacteriolysis, agglutination and phagocytosis / E.A. Graham // *J Infect Dis.* — 1911. — Vol. 8. — 147–175.
90. Graziola, E. Influencia del estrés anestésico-quirúrgico sobre la distribución y función de los leucocitos / E. Graziola // *Rev Arg Anest.* — 2002. — Vol. 60. — P. 387–390.
91. Güvener, M. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery / M. Güvener, O. Korun, O.S. Demirtürk // *J Card Surg.* — 2015. — Vol. 30, № 1. — P. 92–96.
92. Halothane anesthesia in mice: effect on the phagocytic activity and respiratory burst of peritoneal macrophages. / D. Colucci, G. Harvey, M.C. Gayol [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* — 2011. — Vol. 18, № 1. — P. — 11–8.
93. Halothane-associated enhancement of the secondary immune response to sheep erythrocytes in mice: cell transfer studies / N. Puig, G.A. Elena, J. Barragán [et al.] // *Acta Anesthesiol Scand.* — 1993. — Vol. 37, № 7. — P. 647–651.
94. Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro / P. Bruins, H. te Velthuis, A.J. Eerenberg-Belmer [et al.] // *Thromb Haemost.* — 2000. — Vol. 84, № 2. — P. 237–243.
95. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery / N. Nesher, I. Frolkis, M. Vardi [et al.] // *J Card Surg.* — 2006. — Vol. 21. — P. 395–402.

96. Hill, G.E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? G.E. Hill // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 1998. — Vol. 12, № 2. — P. 21-25.
97. Hillis, L.D. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L.D. Hillis, P.K. Smith, J.L. Anderson [et al.] // *Circulation.* — 2011. — Vol. 124, № 23. — P. e652–735.
98. Homburger, J.A. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome / J.A. Homburger, S.E. Meiler // *Curr Opin Anaesthesiol.* — 2006. — Vol. 19, № 4. — P. 423–428.
99. Hotchkiss, R.S. Immunotherapy for sepsis — a new approach against an ancient / R.S. Hotchkiss, S. Opal // *N Engl J Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 87–89.
100. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli / S. Rivest, S. Lacroix, L. Vallieres [et al.] // *Exp Biol Med.* — 2000. — Vol. 223, № 1. — P. 22–38.
101. Identification of pressure passive cerebral perfusion and its mediators after infant cardiac surgery / H. Bassan, K. Gauvreau, J.W. Newburger [et al.] // *Pediatr Res.* — 2005. — Vol. 57, № 1. — P. 35–41.
102. Immune function after major surgical interventions: the effect of postoperative pain treatment / G. Amodeo, D. Bugada, S. Franchi [et al.] // *J Pain Res.* — 2018. — Vol. 11. — P. 1297-1305.
103. Immune Modulation by Volatile Anesthetics / L.M. Stollings, L. Jia, P. Tang [et al.] // *Anesthesiology.* — 2016. — Vol. 125, № 2. — P. 399-411.
104. Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) during general and epidural anaesthesia in dogs / G.P. Simeonova, E. Slovon, R. Usunov [et al.] // *Vet Res Commun.* — 2008. — Vol. 32, № 8. — P. 619–626.
105. Inflammatory Effects of Blood-Air Interface in a Porcine Cardiopulmonary Bypass Model. / B.D. Carr, T.J. Johnson, A. Gomez-Rexrode [et al.] // *ASAIO J.* — 2020. — Vol. 66, № 1. — P. 72-78.



106. Inflammatory lung injury after cardiopulmonary bypass is attenuated by adenosine A(2A) receptor activation / T.C. Lisle, L.M. Gazoni, L.G. Fernandez [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. — 2008. — Vol. 136, № 5. — P. 1280–1288.
107. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. / S. Ashraf, J. Butler, Y. Tian [et al.] // Ann Thorac Surg. — 1998. — Vol. 65, № 2. — P. 480-484.
108. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass / L.A. Brasil, W.J. Gomes, R. Salomão, E. Buffolo // Ann Thorac Surg. — 1998. — Vol. 66, № 1. — P. 56-59.
109. Inflammatory response and extracorporeal circulation / F. Kraft, C. Schmidt, H. Van Aken, A. Zarbock // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. — 2015. — Vol. 29, № 2. — P. 113-123.
110. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury / C.S. Ng, S. Wan, A.A. Arifi, A.P. Yim // Surg Today. — 2006. — Vol. 36, № 3. — P. 205–214.
111. Influence of general anesthesia with isoflurane following propofol induction on natural killer cell cytotoxic activities of peripheral blood lymphocytes in dogs / T. Miyata, T. Kodama, R. Honma [et al.] // J Med Vet Sci. — 2013. — Vol. 75, № 7. — P. 917–921.
112. Influence of steroids on microvascular perfusion injury of the bowel induced by extracorporeal circulation / F.U. Sack, B. Reidenbach, R. Dollner [et al.] // Ann Thorac Surg. — 2001. — Vol. 72, № 4. — P. 1321–1326.
113. Inhibitory effect of morphine on granulocytes stimulation by tumor necrosis factor and substance P / G.B. Stefano, V. Kushnerik, M. Rodriguez, T.V. Bilfinger // Int J Immunopharmacol. — 1994. — Vol. 16, № 4. — P. 329–334.
114. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, post-conditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy, D.J. Hausenloy, G. Heusch [et al.] // Pharmacol Rev. — 2014. — Vol. 66, № 4. — P. 1142–1174.

115. Intermediate monocytes exhibit higher levels of TLR2, TLR4 and CD64 early after congenital heart surgery / M.B. Merbecks, V.C. Ziesenitz, T. Rubner [et al.] // *Cytokine*. — 2020. — Vol. 133. — P. 155153.
116. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass / D.W. Riddington, B. Venkatesh, C.M. Boivin [et al.] // *JAMA*. 1996. — Vol. 275, № 13. — P. 1007–1012.
117. Intracerebroventricular administration of morphine confers remote cardioprotection--role of opioid receptors and calmodulin / Y. Zhang, M.G. Irwin, Y. Lu [et al.] // *Eur J Pharmacol*. — 2011. — Vol. 656, № 1-3. — P. 74–80.
118. Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mK(Ca) channels / R. Huhn, A. Heinen, N.C. Weber [et al.] // *Br J Anaesth*. — 2010; — Vol. 105, № 5. — 589-595.
119. Jensen, A.G. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro / A.G. Jensen, C. Dahlgren, C. Eintrei // *Br J Anaesth*. — 1993. — Vol. 70, № 1. — P. 99–100.
120. Jiao, X.F. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting: An updated meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials / X.F. Jiao, X.M. Lin, X.F. Ni // *PLoS One*. — 2019. — Vol. 14, № 10. — P. e0224562.
121. Jordan, J.E. The role of neutrophils in myocardial ischemia–reperfusion injury / J.E. Jordan, Z.Q. Zhao, J. Vinten-Johansen // *Cardiovasc. Res*. — 1999. — Vol. 43. — P. 860–878.
122. Kappa and delta opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca<sup>2+</sup> release from an intracellular pool in myocytes and neurons / C. Ventura, H. Spurgeon, E.G. Lakatta [et al.] // *Circ Res*. — 1992. — Vol. 70, № 1. — P. 66–81.
123. Kelbel, I. Anaesthetics and immune function / I Kelbel, M. Weiss // *Curr Opinion Anaesth*. — 2001. — Vol. 14, № 6. — P. 685-691.

124. Kennedy, B.C. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? / B.C. Kennedy, G.M. Hall // *Acta Anaesthesiol Belg.* — 1999. — Vol. 50, № 4. — P. 205–209.
125. Kim, J.M. Morphine and remifentanyl-induced cardioprotection: its experimental and clinical outcomes / J.M. Kim, Y.H. Jang, J. Kim // *Korean J Anesthesiol.* — 2011. — Vol. 61, № 5. — P. 358–366.
126. Klamt, J.G. Neuroprotective Anesthesia Regimen and Intensive Management for Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: a Review and Initial Experience / J.G. Klamt, W.V.A. Vicente, L.V. Garcia [et al.] // *Braz J Cardiovasc Surg.* — 2017. — Vol. 32, № 6. — P. 523–529.
127. Kloner, R.A. No-reflow phenomenon in the heart and brain / R.A. Kloner, K.S. King, M.G. Harrington // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2018. — Vol. 315, № 3. — P. H550–H562.
128. Krumins, S.A. Opiate binding in rat hearts: modulation of binding after hemorrhagic shock / S.A. Krumins, A.I. Faden, G. Feuerstein // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1985. — Vol. 127, № 1. — P. 120–128.
129. Kurosawa, S. Anesthetics, immune cells, and immune responses / S. Kurosawa, M. Kato // *J Anesth.* — 2008. — Vol. 22, №3. — P. 263–277.
130. Laboratory investigation: Effects of propofol on the systemic inflammatory response during aortic surgery / J.M. Rodríguez-López, P. Sánchez-Conde, F.S. Lozano [et al.] // *Can J Anaesth.* — 2006. — Vol. 53, № 7. — P. 701–710.
131. Laffey, J.G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J.G. Laffey, J.F. Boylan, D.C. Cheng // *Anesthesiology.* — 2002. — Vol. 97. — P. 215–252.
132. Landoni, G. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery / G. Landoni, T. Greco, G. Biondi-Zoccai [et al.] // *British journal of anaesthesia.* — 2013. — Vol. 111, № 6. — P. 886–896.
133. Landoni, G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials / G. Landoni, G.G. Biondi-Zoccai, A. Zangrillo [et al.]

- // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. — 2007. — Vol. 21, № 4. — P. 502–511.
134. Landoni, G. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery / G. Landoni, V.V. Lomivorotov, C. Nigro Neto [et al.] // The New England journal of medicine. — 2019. — Vol. 380, № 13. — P. 1214–1225.
  135. Landry, D.W. The pathogenesis of vasodilatory shock / D.W. Landry, J.A. Oliver // New Engl J Med. — 2001. — Vol. 345, № 8. — P. 588–595.
  136. Levy, J.H. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass / J.H. Levy, K.A. Tanaka // Ann Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 75. — P. S715–S720.
  137. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass / E. Apostolakis, K.S. Filos, E. Koletsis, D. Dougenis // J Card Surg. — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 47–55.
  138. Lysle, D.T. Evidence for the involvement of the caudal region of the periaqueductal gray in a subset of morphine-induced alterations of immune status / D.T. Lysle, K.E. Hoffman, L.A. Dykstra // J Pharmacol Exp Therap. — 1996. — Vol. 277, № 3. — P. 1533–1540.
  139. Ma, J. Neuroprotective effect of propofol: a study progress / J. Ma, Z. Dong // J Int Pharm Res. — 2016. — Vol. 35, № 4. — P. 92–95.
  140. Makman, M.H. Human granulocytes contain an opiate alkaloid-selective receptor mediating inhibition of cytokine-induced activation and chemotaxis. / M.H. Makman, T.V. Bilfinger, G.B. Stefano // J Immunol. — 1995. — Vol. 154, № 3. — P. 1323–1330.
  141. Mali, S. Pulmonary complications following cardiac surgery / S. Mali, H. Haghanejad // Arch Med Sci Atheroscler Dis. — 2019. — Vol. 4. — P. e280–e285.
  142. Marik, P.E. Propofol: an immunomodulating agent / P.E. Marik // Pharmacotherapy. — 2005. — Vol. 25, № 5. — P. 28S–33S.
  143. Merx, M.W. Sepsis and the heart / M.W. Merx, C. Weber // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 793–802.
  144. Methylprednisolone fails to preserve pulmonary surfactant and blood-air barrier integrity in a porcine cardiopulmonary bypass model / C. Muhlfield, O.J.

- Liakopoulos, I.M. Schaefer [et al.] // J Surg Res. — 2008. — Vol. 146, № 1. — P. 57–65.
145. Mikawa, K. Propofol inhibits human neutrophil functions / K. Mikawa, H. Akamatsu, K. Nishina [et al.] // Anesth. Analg. — 1998. — Vol. 87, № 3. — P. 695–700.
  146. Mini-extracorporeal circulation and off-pump techniques associated with less inflammatory gene expression as compared to on-pump in the 24-hour postoperative window following coronary artery bypass grafting / W. Brinkman, J. Squiers, K. Covington [et al.] // J Cardiothorac Surg. — 2015. — Vol. 10. — P. A101.
  147. Morphine enhances macrophage apoptosis / P.C. Singhal, P. Sharma, A.A. Kapasi [et al.] // J Immunol. — 1998. — Vol. 160, № 4. — P. 1886–1893.
  148. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and mu(3) opiate receptor-dependent mechanism / I.D. Welters, A. Menzebach, Y. Goumon [et al.] // J Neuroimmunol. — 2000. — Vol. 111, № 1–2. — P. 139–145.
  149. MU-opioid receptor-knockout mice: role of  $\mu$ -opioid receptor in morphine mediated immune functions / S. Roy, R.A. Barke, H.H. Loh // Brain Res Mol Brain Res. — 1998. — Vol. 61. — P. 190–194.
  150. Myocardial ischemia is more important than the effects of cardiopulmonary bypass on myocardial water handling and postoperative dysfunction: a pediatric animal model / J.R. Egan, T.L. Butler, A.D. Cole [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. — 2008. — Vol. 136, № 5. — P. 1265–1273.
  151. Myocardial ischemia is more important than the effects of cardiopulmonary bypass on myocardial water handling and postoperative dysfunction: a pediatric animal model / J.R. Egan, T.L. Butler, A.D. Cole [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. — 2008. — Vol. 136, № 5. — P. 1265–1273.
  152. Neonatal vulnerability to ischemia and reperfusion: cardioplegic arrest causes greater myocardial apoptosis in neonatal lambs than in mature lambs / M. Karimi,

- L.X. Wang, J.M. Hammel [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2004. — Vol. 127, № 2. — P. 490–497.
153. Neutrophils and platelets accumulated in the heart, lungs, and kidneys after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs / V. Brix-Christensen, E. Tonnesen, V.E. Hjortdal [et al.] // *Crit Care Med.* — 2002. — Vol. 30, № 3. — P. 670–676.
  154. Ngai, C.Y. Vascular Responses to Shear Stress: The Involvement of Mechanosensors in Endothelial Cells / C.Y. Ngai, X. Yao // *The Open Circulation and Vascular Journal.* — 2010. — Vol. 3. — P. 85–94.
  155. Ninković, J. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function / J. Ninković, S. Roy // *Amino Acids.* — 2013. — Vol. 45, № 1. — P. 9–24.
  156. Nishikawa, T. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution / T. Nishikawa, S. Dohi // *Can J Anaesth.* — 1993. — Vol 40. — P. 142–153.
  157. Nuclear opioid receptors activate opioid peptide gene transcription in isolated myocardial nuclei / C. Ventura, M. Maioli, G. Pintus [et al.] // *J Biol Chem.* — 1998. — Vol. 273, № 22. — P. 13383–13386.
  158. O'Dwyer, M.J. The perioperative immune response / M.J. O'Dwyer, H.C. Owen, H.D. Torrance // *Curr Opin Crit Care.* — 2015. — Vol. 21, № 4. — P. 336–342.
  159. On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery—Evidence of pump induced myocardial injury / A.J. Rastan, H.B. Bittner, J.F. Gummert [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2005. — Vol. 27, — P. 1057–1064.
  160. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain / H.L. Rittner, A. Brack, H. Machelska [et al.] // *Anesthesiology.* — 2001. — Vol. 95, № 2. — P. 500–508.
  161. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart / J.P. Headrick, L.E. See Hoe, E.F. Du Toit, J.N. Peart // *Br J Pharmacol.* — 2015. — Vol. 172, № 8. — P. 2026–2050.

162. Opioid receptors and signaling on cells from the immune system / J.M. Bidlack, M. Khimich, A.L. Parkhill [et al.] // *J Neuroimmune Pharmacol.* — 2006. — Vol. 1, № 3. — P. 260-269.
163. Opioids and cardioprotection: the impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass / G.S. Murphy, J.W. Szokol, J.H. Marymont [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 2006. — Vol. 20, № 4. — P. 493–502.
164. Opioids and immune modulation: more questions than answers / M. Al-Hashimi, S.W. Scott, J.P. Thompson, D.G. Lambert // *Br J Anaesth.* — 2013. — Vol. 111, № 1. — P. 80-88.
165. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane / B. Allaouchiche, R. Debon, J. Goudable [et al.] // *Anesth Analg.* — 2001. — Vol. 93, № 4. — P. 981-985.
166. Oxygen tensio-associated changes on secondary immune response in halothane or isoflurane anesthetized mice / N.R. Puig, G.A. Elena, J. Barragán [et al.] // *Acta Anesthesiol Scand.* — 1995. — Vol. 39, № 7. — P. 945–948.
167. Patterns of changes in neutrophil adhesion molecules during normothermic cardiopulmonary bypass. A clinical study / F. Le Deist, P. Menasché, A. Bel [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 1996. — Vol. 10, № 4. — P. 279-283.
168. PET imaging of human cardiac opioid receptors / P.S. Villemagne, R.F. Dannals, H.T. Ravert, J.J. Frost // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2002. — Vol. 29, № 10. — P. 1385–1388.
169. Petros, A.J. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells / A.J. Petros, R.G. Bogle, J.D. Pearson // *Br J Pharmacol.* — 1993. — Vol. 109, № 1. — P. 6-7.
170. Pirttikangas, C.O. Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients / C.O. Pirttikangas, J. Perttilä, M. Salo // *Intensive Care Med.* — 1993. — Vol. 19, № 5. — P. 299-302.

171. Plasma nitrate/nitrite (NO<sub>x</sub>) is not a useful biomarker to predict inherent cardiopulmonary bypass inflammatory response / F. Viaro, C.F. Baldo, V.K. Capellini [et al.] // *J Card Surg.* — 2008 — Vol. 23 № 4. — P. 336-338.
172. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery / E. Squicciarro, C. Labriola, P.G. Malvindi [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 2019. — Vol. 33, № 6. — P. 1682-1690.
173. Propofol induces mitochondrial-associated protein LRPPRC and protects mitochondria against hypoxia in cardiac cells / Q. Zhang, S. Cai, L. Guo, G. Zhao // *PLoS One.* — 2020. — Vol. 15, № 9. — P. e0238857.
174. Propofol inhibits human neutrophil functions / K. Mikawa, H. Akamatsu, K. Nishina [et al.] // *Anesth Analg.* — 1998. — Vol. 87, № 3. — P. 695–700.
175. Propofol reacts with peroxynitrite to form a phenoxyl radical: Demonstration by electron spin resonance / A. Mouithys-Mickalad, P. Hans, G. Deby-Dupont // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1998. — Vol. 249, № 3. — P. 833-837.
176. Propofol reverses oxidative stress-attenuated glutamate transporter EAAT3 activity: Evidence of protein kinase C involvement / J.Y. Yun, K.S. Park, J.H. Kim [et al.] // *Eur J Pharmacol.* — 2007. — Vol. 565. — P. 83-88.
177. Protection of cardiomyocyte function by propofol during simulated ischemia is associated with a direct action to reduce pro-oxidant activity / B.J. McDermott, S. McWilliams, K. Smyth [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* — 2007. — Vol. 42, № 3. — P. 600-608.
178. Protective effect of endotoxin instillation on subsequent bacteria-induced acute lung injury in rats / D. Jean, S. Rezaiguia-Delclaux, C. Delacourt [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 1998. — Vol. 158, № 6. — P. 1702–1708.
179. Proton-pump inhibitors elevate infection rate in cardiothoracic surgery patients by influencing PMN function in vitro and in vivo / C.M. Haas, M. Maywald, A. Goetzenich // *J Leukoc Biol.* — 2018. — Vol. 103, № 4. — P. 777-788.
180. Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: A prospective



- randomized study. / C.V. Jr. Serrano, J.A. Souza, N.H. Lopes [et al.] // J Crit Care. — 2010. — Vol. 25. — P. 305–312.
181. Regulation of various genes in human leukocytes acutely exposed to morphine: expression microarray analysis / G.B. Stefano, J.D. Burrill, S. Labur [et al.] // Med Sci Monit. — 2005. — Vol. 11, № 5. — P. MS35 – MS42.
  182. Reperfusion Damage - A Story of Success, Failure, and Hope / R. Ferrari, C. Balla, M. Malagù [et al.] // Circ J. — 2017. — Vol. 81, № 2. — P. 131-141.
  183. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection. The “dark side” of reperfusion / A. Prasad, G.W. Stone, D.R. Holmes, B. Gersh // Circulation. — 2009. — Vol. 120, № 21. — P. 2105–2112.
  184. Rong, L.Q. Acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery / L.Q. Rong, A. Di Franco, M. Gaudino // J Thorac Dis. — 2016. — Vol. 8, № 10.
  185. Rosenblum, R. “Post pump syndrome” - a variant of post transfusion hepatitis? Incidence of post pump syndrome and post transfusion hepatitis / R. Rosenblum, W.J. Heidenberg // Arch Intern Med. — 1968. — Vol. 122, № 3. — P. 204-206.
  186. Roy, S. Effect of opioids on the immune system / S. Roy, H.H. Loh // Neurochem Res. — 1996. — Vol. 21, № 11. — P. 1375 – 1386.
  187. Sacerdote, P. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression / P. Sacerdote, S. Franchi, A.E. Panerai // Curr Pharm Des. — 2012. — Vol. 18, № 37. — P. 6034–6042.
  188. Salo, M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response / M. Salo // Acta Anaesthesiol Scand. — 1992. — Vol. 36, № 3. — P. 201-220.
  189. Samir, A. Anti-inflammatory effects of propofol during cardiopulmonary bypass: A pilot study / A. Samir, N. Gandreti, M. Madhere [et al.] // Ann Card Anaesth. — 2015. — Vol. 18, № 4. — P. 495-501.
  190. Sayed, S. Effects of propofol and isoflurane on haemodynamics and the inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery / S. Sayed, N.K. Idriss, H.G. Sayyedf // Br J Biomed Sci. — 2015. — Vol. 72, № 3. — P. 93-101.

191. Schneemilch, C.E. Effects of general anaesthesia on inflammation / C.E. Schneemilch, T Schilling, U. Bank // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* — 2004. — Vol. 18, № 3. — P. 493–507.
192. Schultz, J.E. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart / J.E. Schultz, A.K. Hsu, G.J. Gross // *Circ Res.* — 1996. — Vol. 78, № 6. — P. 1100–1104.
193. Schultz, J.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart / J.J. Schultz, A.K. Hsu, G.J. Gross // *J Mol Cell Cardiol.* — 1997. — Vol. 29, № 8. — P. 2187–2195.
194. Sevoflurane preconditioning in on-pump coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Lu, L. Wang, N. Liu [et al.] // *J Anesth.* — 2016. — Vol. 30, № 6. — P. 977–986.
195. Sevoflurane-induced cardioprotection in coronary artery bypass graft surgery: Randomised trial with clinical and ex-vivo endpoints / S. Lemoine, L. Zhu, J.L. Gérard, J.L. Hanouz // *Anaesth Crit Care Pain Med.* — 2018. — Vol. 37, № 3. — P. 217–223.
196. Sharp, B.M. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling / B.M. Sharp // *Brain Behav Immun.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P. 9–14.
197. Sousa-Uva, M. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery / M. Sousa-Uva, S.J. Head, M. Milojevic [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2018. — Vol. 53, № 1. — P. 5–33.
198. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass / J.P. Braun, T. Schroeder, S. Buehner [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 697–703.
199. Stefano, G.B. Opioid and opiate immunoregulatory processes / G.B. Stefano, B. Scharrer, E.M. Smith [et al.] // *Crit Rev Immunol.* — 1996. — Vol. 16, № 2. — P. 109–144.

200. Sugita, J. Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery / J. Sugita, K. Fujiu // *Int Heart J.* — 2018. — Vol. 59, № 3. — P. 457-459.
201. Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction / P. Menges, W. Kessler, C. Kloecker [et al.] // *Eur Surg Res.* — 2012. — Vol. 48, № 4. — P. 180–186.
202. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. / Z. Huang, X. Zhong, M.G. Irwin [et al.] // *Clin Sci (Lond).* — 2011. — Vol. 121, № 2. — P. 57-69.
203. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome / M. Boehne, M. Sasse, A. Karch [et al.] // *J Card Surg.* — 2017. — Vol. 32, № 2. — P. 116-125.
204. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection / A. Margraf, N. Ludwig, A. Zarbock, J. Rossaint // *Anesth Analg.* — 2020. — Vol. 131, № 6. — P. 1693-1707.
205. Tanaka, K. Opioid-induced cardioprotection / K. Tanaka, J.R. Kersten, M.L. Riess // *Curr Pharm Des.* — 2014. — Vol. 20, № 36. — P.5696-5705.
206. Tang, S. Comparison of effects of propofol versus sevoflurane for patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery / S. Tang, W. Huang, K. Zhang // *Pak J Med Sci.* — 2019. — Vol. 35, № 4. — P. 1072-1075.
207. Taylor, N.M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery / N.M. Taylor, S. Lacoumenta, G.M. Hall // *Anaesthesia.* — 1997. — Vol. 52, № 2. — P. 112-115.
208. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery / H.E. Gilliland, M.A. Armstrong, U. Carabine, T.J. McMurray // *Anesth Analg.* — 1997. — Vol. 85, № 6. — P. 1394–1398.
209. The effect of anesthetic agents on the human immune response / G.W. Stevenson, S.C. Hall, S. Rudnick [et al.] // *Anesthesiology.* — 1990. — Vol. 72, № 3. — P. 542-552.
210. The effect of lipopolysaccharide on anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines production of human amniotic epithelial cells / H. Motedayyen, F.

- Fathi, M. Fasihi-Ramandi, R. Ali Taheri // *Reprod Biol.* — 2018. — Vol. 18, № 4. — P. 404-409.
211. The effect of sevoflurane inhalation anesthesia only and propofol total intravenous anesthesia on perioperative cytokine balance in lung cancer patients / X.L. Hu, H.H. Tang, Z.G. Zhou [et al.] // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* — 2011. — Vol. 27, № 6. — P. 659-661.
212. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery / G.S. Murphy, J.W. Szokol, J.H. Marymont [et al.] // *Anesth Analg.* — 2007. — Vol. 104, № 6. — P. 1334-1342.
213. The immunosuppressive effects of chronic morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the mu-opioid receptor / J. Wang, R. Charboneau, S. Balasubramanian [et al.] // *J Leukoc Biol.* — 2002. — Vol. 71, № 5. — P. 782-790.
214. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat / J.P. De La Cruz, G. Sedeño, J.A. Carmona, F. Sánchez de la Cuesta // *Anesth Analg.* — 1998. — Vol. 87, № 5. — P. 1141-1146.
215. The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications / V. Corral-Velez, J.C. Lopez-Delgado, N.L. Betancur-Zambrano [et al.] // *Inflamm Allergy Drug Targets.* — 2015. — Vol. 13, № 6. — P. 367-370.
216. The influence of propofol and midazolam/halothane anesthesia on hepatic SvO<sub>2</sub> and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass / C.L. Christiansen, P. Ahlburg, C.J. Jakobsen [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 1998. — Vol. 12, № 4. — P. 418-421.
217. The presence of mu-, delta-, and kappa-opioid receptors in human heart tissue / P. Sobanski, M. Krajnik, M. Shaqura [et al.] // *Heart Vessels.* — 2014. — Vol. 29, № 6. — P. 855-863.

218. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I.J. Elenkov, R.L. Wilder, G.P. Chrousos, E.S. Vizi // *Pharmacol Rev.* — 2000. — Vol. 52, № 4. — P. 595-638.
219. Therapeutic concentrations of propofol protects mouse macrophages from nitric oxide-induced cell death and apoptosis / H. Chang, S.Y. Tsai, Y. Chang [et al.] // *Can J Anaesth.* — 2002. — Vol. 49, № 5. — P. 477-480.
220. Thiopentone and propofol, but not methohexitone nor midazolam, inhibit neutrophil oxidative responses to the bacterial peptide FMLP / D. Frohlich, G. Rothe, B. Schwall [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* — 1996. — Vol. 13, № 6. — P. 582–588.
221. Toft, P. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery / P. Toft, E. Tønnesen // *Curr Anaesth Crit Care.* — 2008. — Vol. 19, № 5. — P. 349–353.
222. Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia / H.C. Lassen, E. Henriksen, F. Neukirch, H.S. Kristensen // *Lancet.* — 1956. — Vol. 270. — P. 527–530.
223. Turer, A.T. Pathogenesis of myocardial ischemia- reperfusion injury and rationale for therapy / A.T. Turer, J.A. Hill. // *Am J Cardiol.* — 2010. — Vol. 106, № 3. — P. 360–368.
224. Uhlig, C. Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Uhlig, T. Bluth, K. Schwarz [et al.] // *Anesthesiology.* — 2016. — Vol. 124, № 6. — P. 1230–1245.
225. Ullian, M.E. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone / M.E. Ullian // *Cardiovasc Res.* — 1999. — Vol. 41, № 1. — P. 55–64.
226. Vallejo, R. Perioperative immunosuppression in cancer patients / R. Vallejo, E.D. Hord, S.A. Barna [et al.] // *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* — 2003. — Vol. 22, № 2. — P. 139–146.
227. Vanlersberghe, C. Propofol / C. Vanlersberghe, F. Camu // *Handb Exp Pharmacol.* — 2008. — № 182. — P. 227-252,

228. Vascular endothelial viability and function after total cardiopulmonary bypass in neonatal piglets / A. Serraf, H. Sellak, P. Herve [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 1999. — Vol. 159, № 2. — P. 544–551.
229. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass / M.G. Gaies, J.G. Gurney, A.H. Yen [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine.* — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 234–238.
230. Wang, B. Propofol induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury via suppression of transient receptor potential vanilloid 4 channel / B. Wang, Q. Wu, J. Liao [et al.] // *Front. Pharmacol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1150.
231. Wang, J.Q. Research advances in cerebral protective effects and mechanisms of propofol / J.Q. Wang, C.H. Liao, J.W. Chen // *Chinese J New Drugs Clin Remedies.* — 2016. — Vol. 21, № 8. — P. 538–541.
232. Ward, P.A. The sepsis seesaw: seeking a heart salve / P.A. Ward // *Nat Med.* — 2009. — Vol. 15. — P. 497–498.
233. Welters, I.D. Morphine suppress complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and  $\mu 3$  opiate receptor-dependent mechanism / I.D. Welters, A. Menzebach, Y. Goumon // *J Neuroimmunol.* — 2000. — Vol. 111, № 1-2. — P. 139–145
234. Wu, J. Potentiation by sevoflurane of the gamma-aminibutyric acid-induced chloride current in acutely dissociated CA1 pyramidal neurones from rat hippocampus / J. Wu, N. Harata, N. Akaike // *Br J Pharmacol.* — 1996. — Vol. 119, № 5. — P. 1013–1021.
235. Xia, Z. Myocardial ischaemia reperfusion injury: the challenge of translating ischaemic and anaesthetic protection from animal models to humans / Z. Xia, H. Li, M.G. Irwin. // *BJA: British Journal of Anaesthesia.* — 2016. — Vol. 117, № 2. — P. ii44–ii62.
236. Zangrillo, A. Additive Effect on Survival of Anaesthetic Cardiac Protection and Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Trials / A. Zangrillo, M. Musu, T. Greco [et al.] // *PloS one.* — 2015. — Vol. 10, № 7. — P. e0134264

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1 – Последовательность отбора пациентов для участия в исследовании.

Рисунок 2.2 – Схема рандомизации и формирования групп исследования.

Рисунок 3.1 – Динамика концентрации ИЛ-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

Рисунок 3.2 – Динамика концентрации ИЛ-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

Рисунок 3.3 – Динамика концентрации ФНО- $\alpha$  в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

Рисунок 3.4 – Динамика концентрации ИЛ-6 при использовании различных методик общей многокомпонентной анестезии.

Рисунок 3.5 – Динамика концентрации ИЛ-8 при использовании различных методик общей многокомпонентной анестезии.

Рисунок 3.6 – Динамика концентрации ФНО- $\alpha$  при использовании различных методик общей анестезии.

Рисунок 3.7 – Динамика температуры тела в послеоперационном периоде при использовании различных методик анестезии; \* -  $p = 0,005$  при сравнении групп 1 и 4 с применением многогруппового критерия Краскела-Уоллиса.

Рисунок 3.8 – Динамика ИОПСС в раннем послеоперационном периоде при использовании различных методик анестезии; \* -  $p = 0,011$  при сравнении групп 1 и 4 с применением многогруппового критерия Краскела-Уоллиса.

Рисунок 3.9 – Продолжительность искусственной вентиляции легких при использовании различных методик анестезии. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Рисунок 3.10 – Продолжительность пребывания в ОАРИТ в группах исследования. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах): \* -  $p = 0,013$  при многогрупповом сравнении, между группами 1 и 4.

## СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1.1 - Рандомизированные контролируемые исследования влияния различных компонентов анестезии на системный воспалительный ответ и органопroteкцию.

Таблица 2.1 - Исходные клиничко-демографические данные пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2.2 - Характеристика выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах.

Таблица 3.1 - Клиничко-демографические данные пациентов, характеристика выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах.

Таблица 3.2 - Динамика концентрации интерлейкина-6 (пг/мл) в плазме крови в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3.3 - Динамика концентрации интерлейкина-8 (пг/мл) в плазме крови в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3.4 - Динамика концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$  (пг/мл) в плазме в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3.5 – Содержание лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) в крови пациентов исследуемых групп, медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3.6 - Периоперационные показатели гемодинамики, медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3.7 – Данные об инотропной и вазопрессорной терапии в периоперационном периоде у пациентов исследуемых групп, медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3.8 - Показатели клинического течения послеоперационного периода в исследуемых группах, медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3.9 – Осложнения раннего послеоперационного периода, отмеченные в исследуемых группах.