

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2021 г.

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Баутин Андрей Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Курапеев Илья Семенович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, профессор

Храпов Кирилл Николаевич - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «20» декабря 2021 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Жила Николай Григорьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность исследования

Ежегодно во всем мире выполняется более одного миллиона кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК). Одним из наиболее неблагоприятных эффектов ИК является системный воспалительный ответ (СВО), лежащий в основе патогенеза таких осложнений как сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, церебральная и полиорганская недостаточность. Известно, что ряд компонентов анестезии обладают противовоспалительными свойствами [Murphy G.S. et al., 2007; Dabbagh A. et al., 2012; Cruz F. et al., 2017]. Так экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что опиоидный аналгетик морфин способен значимо угнетать активацию гранулоцитов и макрофагов с последующим нарушением фагоцитоза и снижением выработки цитокинов. Сегодня полагают, что эти свойства морфина реализуются через влияние на μ -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 в экспериментальных работах так же продемонстрировал ряд противовоспалительных свойств [Heine J. et al., 2000; Inada T. et al., 2004; 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 [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].

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

Цель исследования

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

Задачи исследования:

1. Изучить периоперационную динамику активности маркеров системного воспалительного ответа (интерлейкина – 6, интерлейкина – 8, фактора некроза опухоли а) 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

Впервые проведена сравнительная оценка влияния различных методик общей анестезии на выраженность проявления СВО при кардиохирургических вмешательствах.

Впервые на основании сравнительного исследования влияния различных методик общей анестезии на проявления СВО при аортокоронарном шунтировании (АКШ) показано, что применение пропофола и морфина в наибольшей степени угнетает активность провоспалительных цитокинов..

Впервые показано, что снижение выраженности СВО в периоперационном периоде АКШ при использовании общей анестезии пропофолом и морфином

сопровождается повышением общего периферического сосудистого сопротивления и снижением необходимости использования вазопрессоров.

Впервые показано, что снижение выраженности СВО 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

Для теоретической анестезиологии исследование значимо тем, что доказана возможность влияния методик анестезии на СВО в ходе кардиохирургических вмешательств, при этом степень влияния зависит от конкретной комбинации анестетиков и наркотических аналгетиков. Проведенный теоретический анализ активности маркеров воспаления позволил получить важные данные о динамике концентрации интерлейкинов в зависимости от применяемой методики анестезии.

Для практической анестезиологии выполненное исследование значимо тем, что доказанные противовоспалительные свойства сочетания пропофола и морфина позволяют рекомендовать такую анестезию для профилактики развития СВО у пациентов, для которых воспалительный ответ крайне нежелателен, например, с сопутствующей бронхиальной астмой или ХОБЛ. Кроме того, эта методика анестезии может быть рекомендована в случаях высокого риска развития выраженного СВО, 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 СВО во время АКШ в условиях ИК. Указанное исследование было выполнено в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (ФЦСХ, г. Астрахань) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (НМИЦ 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, которым проводилось изолированное АКШ в условиях ИК.

Дизайн исследования предполагал проведение рандомизации с формированием четырех групп сравнения в зависимости от используемого анестетика – пропофола либо севофлурана, и опиоидного аналгетика – 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 – интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), количества лейкоцитов, показателей центральной гемодинамики и температурной реакции. Кроме того дополнительными критериями эффективности снижения проявления СВО считали показатели клинического течения интра- и послеоперационного периодов.

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 аналгетика - 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.12. – анестезиология и реаниматология.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова". Выработанные подходы используются в клинической деятельности ОАРИТ для пациентов кардиохирургического профиля ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" и ФГБУ ФЦССХ (г. Астрахань).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертационное исследование проведено на основе обработки результатов, полученных на достаточном числе наблюдений. Для изучения влияния методик

анестезии на СВО использовали современные и уже проверенные в научной и клинической деятельности методики – анализ активности цитокинов, измерение показателей центральной гемодинамики, учет данных клинического течения. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Полученные результаты обработаны с привлечением современного комплекса методов статистического анализа.

Результаты данной работы представлены: на II и III Съездах анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, 2017, 2019 г.); на 33 Конгрессе Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов (Манчестер, Великобритания, 2018 г.).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ. Из них 3 статьи напечатаны в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 128 страницах, содержит введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В работе имеется 12 таблиц и 12 рисунков. Библиографический указатель содержит 236 источников, из которых 20 отечественных и 216 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основе работы лежит одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование влияния компонентов общей анестезии на проявление СВО во время АКШ в условиях ИК, выполненное в ФГБУ ФЦСХ (г. Астрахань) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с сентября 2013 по июнь 2016 гг. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ФЦСХ (г. Астрахань).

Критерии включения и невключение в исследование

Были определены следующие критерии включения:

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

В соответствии с поставленной целью был разработан дизайн, обладающий высокой чувствительностью к противовоспалительным свойствам анестетиков и опиоидных аналгетиков, что отразилось в выборе критериев невключения.

Критерии невключения:

1. повторные вмешательства на сердце;
2. фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30%;
3. хроническая почечная недостаточность более 2 ст. (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м²);
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 глюкокортикоидов до операции;

Включение в исследование и рандомизация

Изначально с целью включения в исследование были обследованы 498 пациентов, которым предстояло АКШ в условиях ИК. В соответствии с принятым в ФГБУ «ФЦССХ» протоколом, предоперационное обследование включало в себя стандартный перечень лабораторных, клинических и функциональных исследований, таких как электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопия, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая допплерография брахиоцефальных сосудов, ангиография коронарных артерий.

Из 498 обследованных пациентов критериям включения соответствовали 420, однако у 281 больных были обнаружены критерии невключения. Таким образом, предложили принять участие в исследовании 139 пациентам, из которых 19 отказались от участия, в итоге рандомизация была проведена для 120 больных.

Пациенты были рандомизированы с использованием метода конвертов на четыре группы по 30 человек в каждой:

Пациентам 1-й группы проводили анестезию с использованием севофлурана и фентанила.

Пациентам 2-й группы проводили анестезию с применением севофлурана и морфина.

Пациентам 3-й группы проводили анестезию с использованием пропофола и фентанила.

Пациентам 4-й группы проводили анестезию с применением пропофола и морфина.

В дальнейшем один пациент из группы 2 был выведен из исследования вследствие изменения плана операции. Таким образом, для дальнейшего анализа были отобраны 119 пациентов.

Общая характеристика пациентов и выполненных оперативных вмешательств

Пациенты в группах исследования существенно не отличались по основным клинико-демографическим данным и показателям течения интраоперационного периода (Таблица 1).

Таблица 1 - Клинико-демографические данные пациентов и 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 ²	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)
Характеристика выполненных оперативных вмешательств				
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.

Сопровождение пациентов в периоперационном периоде

Аnestезиологическое обеспечение осуществляли согласно протоколу, принятому в ФГБУ «ФЦССХ». 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 мидазолама внутривенно. Интраоперационный мониторинг включал регистрацию 5-канальной ЭКГ, инвазивное измерение центрального венозного давления (ЦВД), артериального давления (АД) и давления в легочной артерии (ДЛА), осуществлялись пульсоксиметрия, капнография, определение концентрации ингаляционного анестетика, термометрия, почасовой контроль диуреза. Для индукции во всех группах использовали 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 с фентанилом в дозе 5 мкг/кг в 1-й и 3-й группах. Миорелаксацию достигали введением пипекурона в дозе 0,07 – 0,1 мг/кг, с повторным введением в дозе 0,05 мг/кг перед началом ИК. Далее в условиях общей анестезии проводили катетеризацию правой внутренней яремной вены трехходовым катетером и интродьюсером 8 F, осуществляли постановку катетера Swan-Ganz. 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 (на протяжении всего вмешательства, включая период ИК) в первой и второй группах, либо инфузии пропофола в дозе 4 мг/кг/ч в третьей и четвертой группах. Аналгезия достигалась постоянной инфузии 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).

Протокол искусственного кровообращения. У всех пациентов АКШ выполняли в условиях ИК по стандартной методике согласно протоколу, принятому в ФГБУ «ФЦССХ». Проводили центральную канюляцию восходящей аорты и правого предсердия. Перед началом ИК достигался целевой уровень антикоагуляции с активированным временем свертывания более 450 с путем введения гепарина в дозе 300 ЕД/кг. ИК проводили в условиях нормотермии с использованием аппарата «Maquet HL 20» (Maquet AG, Германия) с помощью мембранных оксигенатора «Maquet Quadrox-I» (Maquet AG, Германия). Уровень АД поддерживался в диапазоне 65 - 85 мм рт. ст., объемная скорость перфузии составляла 2,5 л/мин/м². АКШ выполняли в условиях параллельного ИК, на работающем и разгруженном сердце, без пережатия аорты и кардиоплегии.

Мониторинг и интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде. В целом послеоперационное наблюдение соответствовало позициям интраоперационного мониторинга, с обязательным учетом объема дренажных потерь. После поступления пациента в ОАРИТ выполняли анализ газового, кислотно-щелочного, электролитного состава крови, уровня гемоглобина, глюкозы, лактата с повторными исследованиями каждые 3 часа. При стандартном

послеоперационном течении общий анализ крови, развернутый анализ биохимических показателей, коагулограмма, общий анализ мочи оценивались один раз в сутки. Респираторная терапия осуществлялась с помощью аппарата «Maquet Servo-S» (Maquet, Швеция) до полной стабилизации состояния и готовности пациента к переводу на самостоятельное дыхание. При условии стабильного течения раннего послеоперационного периода и отсутствия выраженных осложнений пациенты переводились в кардиохирургическое отделение.

Оценка влияния методик анестезии на развитие СВО

Степень выраженности СВО оценивалась по концентрации цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α . Исследования выполняли после индукции анестезии, через 1, 3 и 24 ч после прекращения ИК. Исследования проводили на электрохемилюминесцентном анализаторе «Elecsys-2010» (Roche, Швейцария). Дополнительно о степени выраженности СВО судили по содержанию лейкоцитов в крови, которое оценивали после поступления в ОАРИТ, а затем утром каждого послеоперационных суток.

Оценка влияния методик анестезии на показатели гемодинамики

Изучали данные мониторинга прямого измерения АД, ЦВД и ДЛА, а также осуществляли вычисление показателей центральной гемодинамики (сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО), индекс общего периферического сосудистого сопротивления (иОПСС)), определенных методом препульмональной термодиллюции. Исследования проводились после индукции анестезии, через 1, 3 и 24 ч после отключения ИК.

Учет показателей клинического течения периоперационного периода

Анализ клинического течения периоперационного периода выполнялся на основании следующих данных: продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительности лечения в ОАРИТ, продолжительности лечения в стационаре, осложнений послеоперационного периода и летальности.

Методы статистического анализа результатов исследования

Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics (version 20). 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 У Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали тест Хи-квадрат. Для множественных сравнений применялась поправка Бонферони. За критический уровень значимости принимали $p = 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительная оценка влияния различных методик анестезии на концентрацию маркеров воспаления

Нами было выявлено значимое повышение концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α у пациентов всех групп по сравнению с исходными значениями на всех этапах исследования, что подтверждало развитие СВО. Своего максимального уровня цитокины достигали к 1-му или 3-му ч после прекращения ИК с постепенным снижением концентрации к концу 1-х суток (Рисунки 1 – 3).

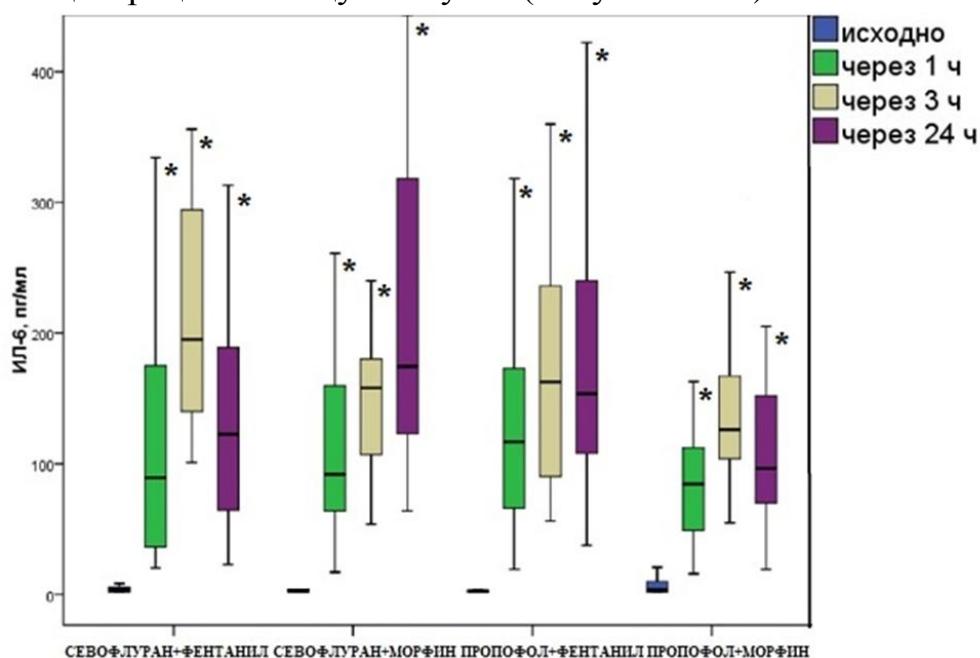


Рисунок 1 - Динамика концентрации ИЛ-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

Анализ представленных на Рисунках 1 – 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 2 – 4.

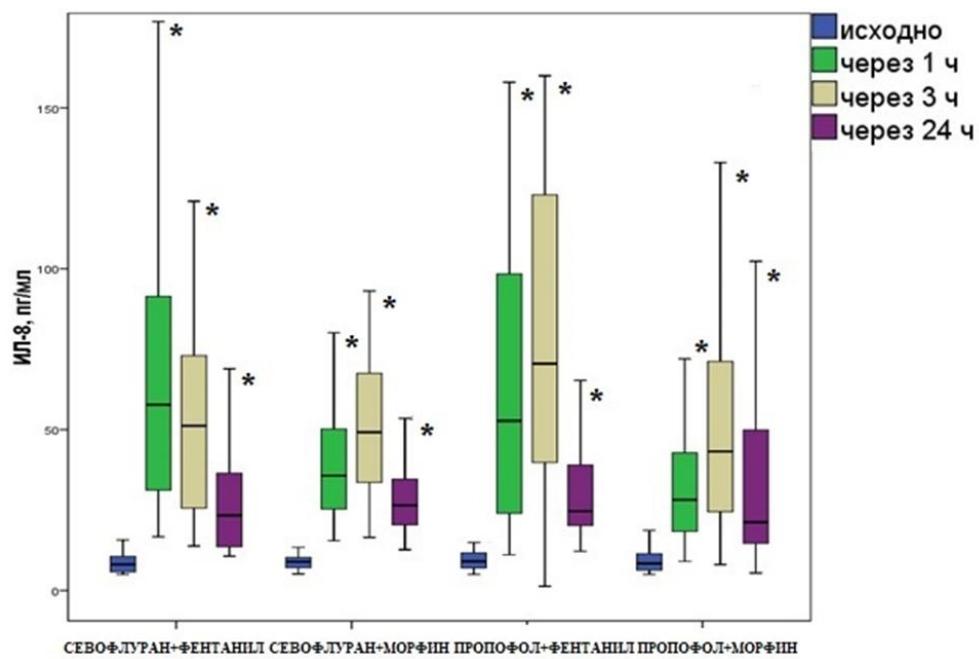


Рисунок 2 - Динамика концентрации ИЛ-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

Как следует из материалов, приведенных в Таблицах 2 - 4, статистическое подтверждение этот факт получил при многогрупповом сравнении группы 4 (пропофол-морфин) с группой 1 (севофлуран-фентанил) по концентрации ИЛ-6 в точках 3 и 24 ч, ИЛ-8 в точке 1 ч и ФНО- α в точках 1 и 3 ч. Кроме того, мы обнаружили значимое различие в концентрации ИЛ-8 между группами 4 (пропофол-морфин) и 3 (пропофол-фентанил) в точке 3 ч.

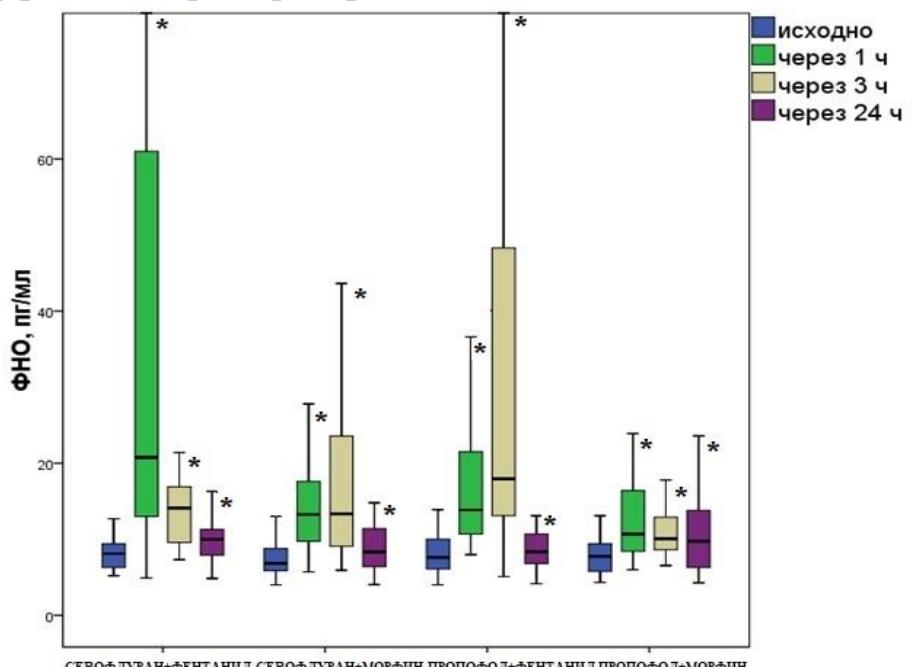


Рисунок. 3 - Динамика концентрации ФНО- α в плазме крови у пациентов исследуемых групп; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

Подтверждением выраженного влияния компонентов анестезии на проявления СВО после АКШ стало значимое различие в площади под кривой концентрации ИЛ-6. Причем минимальное значение этого показателя было обнаружено в группе применения анестезии на основе пропофола и морфина (Рисунок 4).

Таблица 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)	различий нет
1 ч	89,6 (36,4-175)	92 (64-159,7)	117 (66-173)	84,6 (49,3-112,3)	различий нет
3 ч	195,3 (140-294)	158 (107-180)	162,5 (90,3-236)	126 (104,1-167)	P ₄₋₁ = 0,004
24 ч	122,5 (64,7-189)	174,5 (123-318)	153,5 (108-240)	96,4 (70-152)	P ₂₋₁ = 0,018 P ₄₋₁ = 0,018 P ₄₋₃ = 0,001
площадь под кривой	4044 (3136-5128)	4047 (3420- 5233)	4052 (3089 -4907)	2962 (2179 -3340)	P ₄₋₁ < 0,001 P ₄₋₂ < 0,001 P ₄₋₃ = 0,003

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). Статистически значимые различия в точке 3 ч после ИК определялись между группой 4 (пропофол-морфин) и группой 1 (севофлуран-фентанил). Кроме того, в этой контрольной точке мы обнаружили значимое различие между группами 4 (пропофол-морфин) и 3 (пропофол-фентанил).

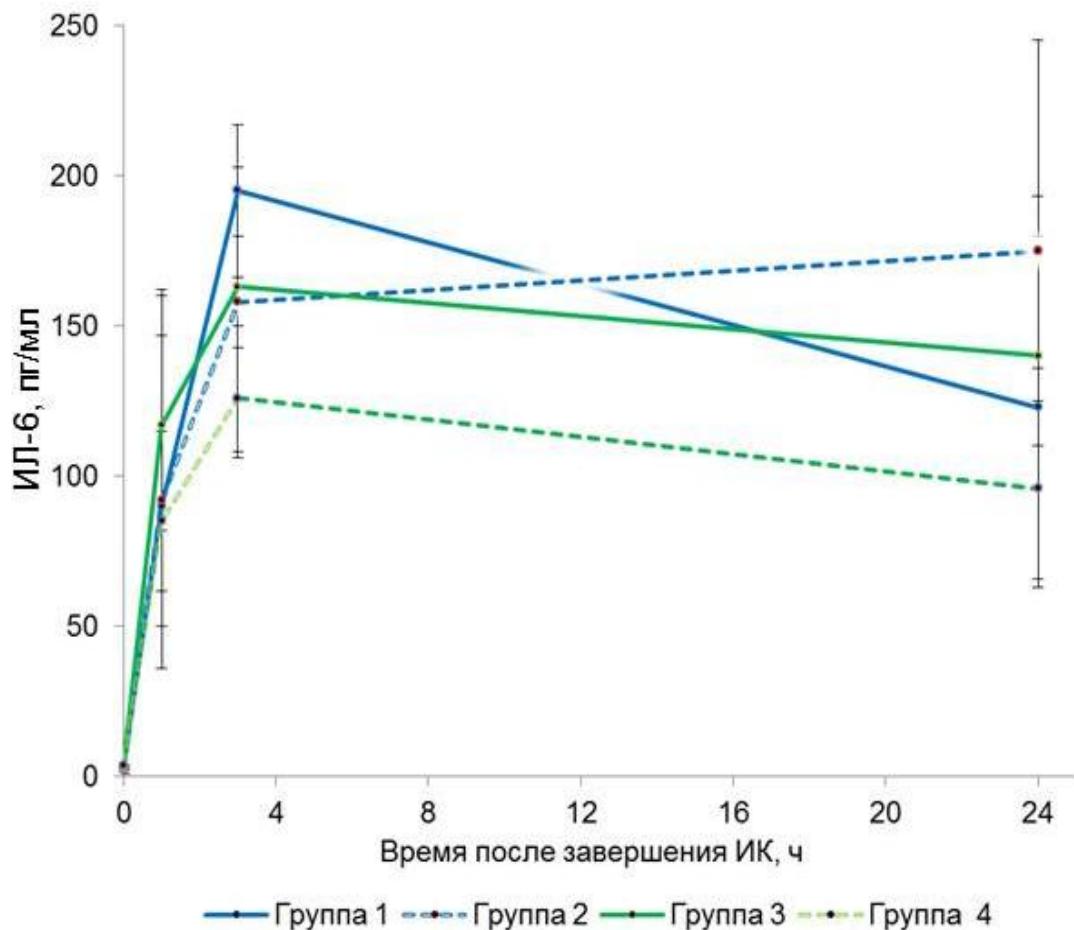


Рисунок 4 - Динамика концентрации ИЛ-6 при использовании различных методик общей многокомпонентной анестезии. Наименьшая площадь под кривой концентрации ИЛ-6 обнаружена при использовании пропофола и морфина (группа 4)

Таблица 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)	различий нет
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 ₂₋₁ = 0,014 P ₄₋₁ = 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 ₄₋₃ = 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)	различий нет
площадь под кривой	1054 (695-1433)	938 (700-1188)	1347 (812-1764)	869 (599-1333)	различий нет

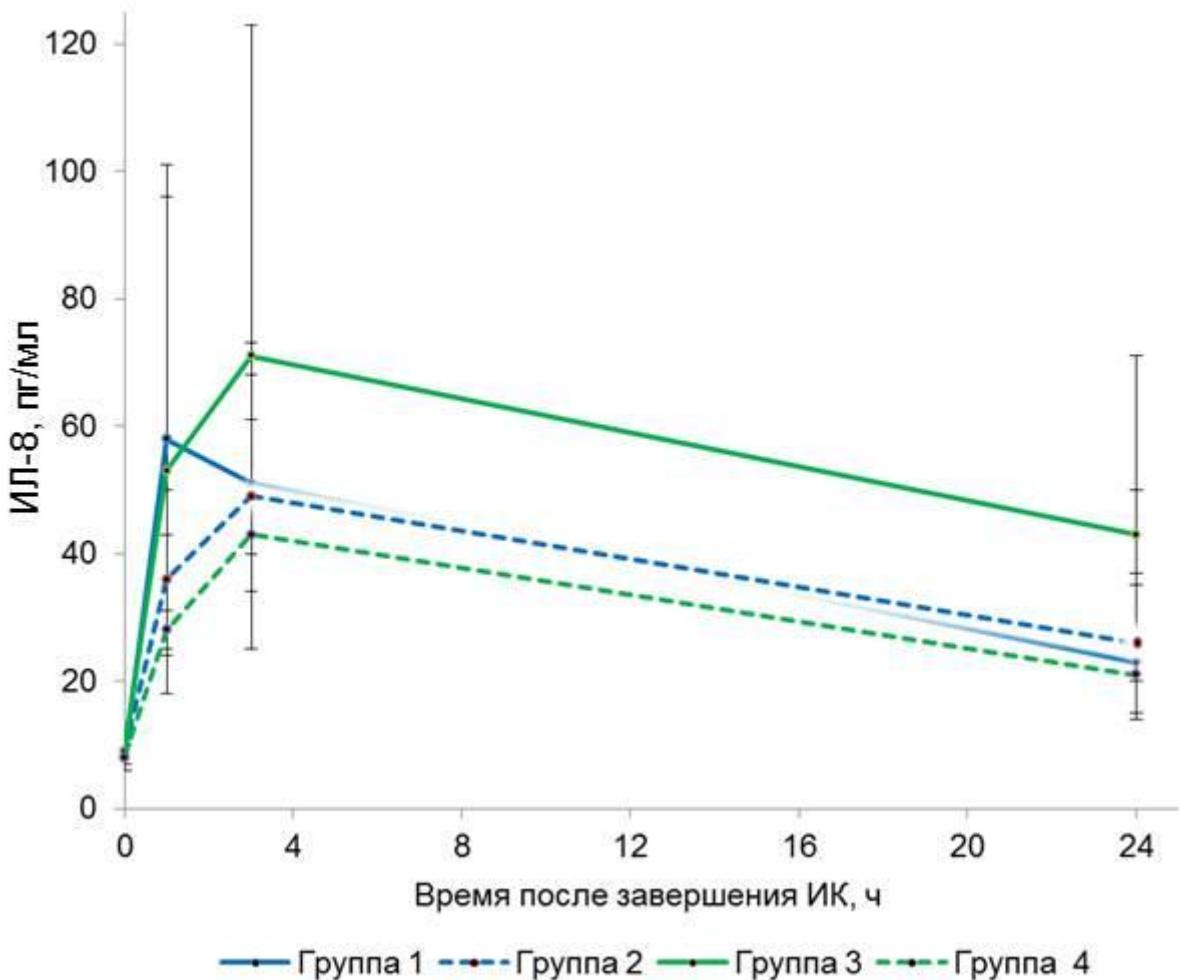


Рисунок 5 - Динамика концентрации ИЛ-8 при использовании различных методик общей многокомпонентной анестезии

Об угнетающем влиянии анестезии с использованием пропофола и морфина на активность цитокинов говорят и данные анализа динамики концентрации ФНО α (Таблица 4). При межгрупповом сравнении мы обнаружили минимальное значение площади под кривой в группе 4 (пропофол-морфин), причем различие с группой 3 (пропофол-фентанил) было значимым (Рисунок 6).

Таблица 4 - Динамика концентрации фактора некроза опухоли α (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 (6,3-9,4)	6,8 (5,9-8,8)	7,6 (6,1-10)	7,8 (5,8-9,4)	различий нет
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)	различий нет
площадь под кривой	314 (243 – 396)	259 (206-303)	319 (226–677)	258 (206–304)	$P_{4-3} = 0,047$

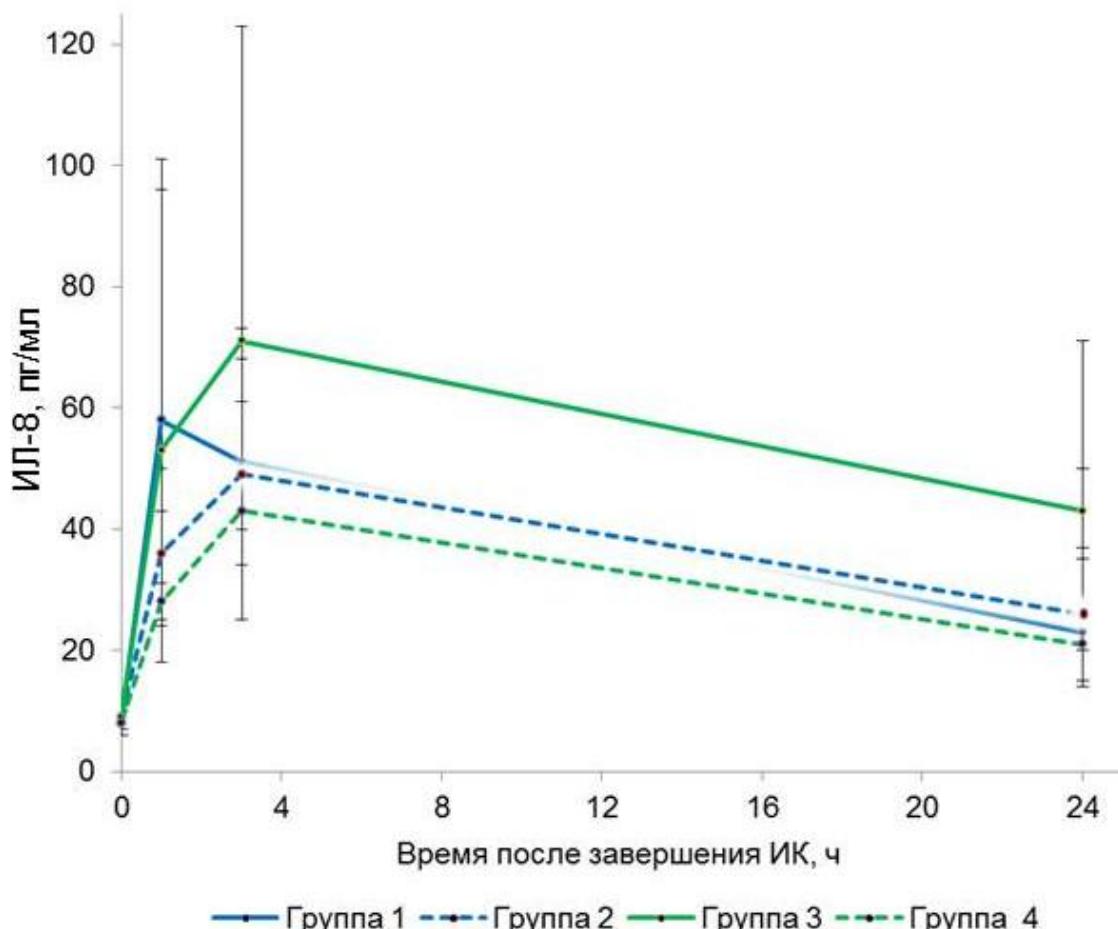


Рисунок 6 - Динамика концентрации ФНО- α при использовании различных методик общей анестезии. Наименьшая площадь под кривой концентрации ФНО- α обнаружена при использовании пропофола и морфина (группа 4)

Меньшая выраженность СВО при использовании анестезии на основе пропофола и морфина была подтверждена сниженными показателями кожной температуры через 4 ч после операции: 36,4 (36,1-37)⁰ С в группе 4 (пропофол-морфин) против 37 (36,7-37,4)⁰ С в группе 1 (севофлуран-фентанил), p=0,005. Кроме того, сниженный СВО проявлялся меньшей выраженностью лейкоцитоза. Так, на трети послеоперационные сутки в группе 4 (пропофол-морфин) этот показатель составил 8,2 (7-11,4) × 10⁹/л против 11,1 (9-12,6) × 10⁹/л в группе 1 (севофлуран-фентанил), p=0,005.

Гемодинамический профиль пациентов при использовании различных методик анестезии

Основные показатели центральной гемодинамики в периоперационном периоде АКШ представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Периоперационные показатели гемодинамики, медиана (интерквартильный размах), n = 119

Группа	Исходно	1 ч после ИК	3 ч после ИК	24 ч после ИК
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 ²)				
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)*
ИОПСС (дин·с·см ⁻⁵ ·м ²)				
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)

* - p < 0,05; ** - p < 0,01 при сравнении с исходными значениями; #- p < 0,05 при сравнении с первой группой

Параметры гемодинамики оставались стабильными во всех группах на протяжении всего периоперационного периода. При межгрупповом сравнении значимое различие обнаружено только в уровне ИОПСС через 3 часа после ИК между группой 1 (севофлуран-фентанил) и группой 4 (пропофол-морфин). Кроме того, пациенты группы 1 значимо чаще (в четыре раза), чем пациенты группы 4 нуждались в использовании вазоактивных препаратов для поддержания достаточного сосудистого тонуса. Примечательно, что именно между этими группами были найдены значимые различия в концентрации цитокинов, выраженности лейкоцитоза и кожной температуре. Указанное обстоятельство позволяет связать более высокое сосудистое сопротивление при применении пропофола и морфина с меньшей выраженностью СВО, нежели при использовании севофлурана и фентанила.

Сравнительная характеристика основных клинических показателей в группах исследования

Наиболее выраженные различия были обнаружены между группой 4 (пропофол-морфин) и группой 1 (севофлуран-фентанил). Так, срок пребывания пациентов группы 4 в ОАРИТ был на 55% меньше, чем в группе 1(Таблица. 6).

Таблица 6 - 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
Продолжительность ИВЛ, мин	403 (240-600)	383 (285-570)	420 (300-657)	523 (360-675)
Продолжительность пребывания в ОАРИТ, ч	44 (23-71)	25,5 (20-73)	25,2 (19-81)	24 (21-29) $P_{4-1} = 0,013$
Продолжительность пребывания в стационаре, ч	273 (212-322)	254 (215-309)	275 (216-321)	240 (214-288)
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%)
Число пациентов с ИИ ≥ 10 , n (%)	2 (6,7%)	0	0	1 (3,3%)
Частота использования вазопрессоров, n (%)	13 (43,3%)	10 (34,5%)	10 (33,3%)	3 (10%) $P_{4-1} = 0,004$
Число пациентов с ВИ ≥ 10 , n (%)	7 (23,3%)	8 (27,6%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)

ВИ – вазоактивный индекс; ИИ – инотропный индекс

Нами были отмечены значимые различия между исследуемыми группами в использовании инотропной и вазопрессорной терапии. Симпатомиметики в 3,5 раза чаще использовались у пациентов группы 1 (севофлуран-фентанил), чем у пациентов группы 4 (пропофол-морфин). Высокие дозировки вазопрессоров, соответствующие вазоактивному фармакологическому индексу ≥ 10 были применены у 23,3% пациентов группы 1 и только у 6,7% пациентов группы 4, однако это различие не получило статистического подтверждения.

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

Между исследуемыми группами не было обнаружено различий в частоте развития осложнений послеоперационного периода, таких как кровотечения, требующие реоперации, ОНМК, инфекция раны. Летальных исходов в изученной выборке не было.

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- α через 1 и 3 часа после прекращения искусственного кровообращения были значимо ниже в случаях анестезии пропофолом и морфином, 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 фентамила 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 фентамила 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 аналгетиком 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 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 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.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аджигалиев, Р.Р. Анестезиологическое обеспечение хирургических вмешательств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, В.В. Пасюга, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // **Астраханский медицинский журнал.** - 2012. - Т. 7. № 1.- С. 16-21.
2. Аджигалиев, Р.Р. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения / Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, Н.Н. Илов, В.В. Пасюга, Д.Г. Тарасов // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** - 2017. - Том 14. № 5. - С. 34-40.
3. Аджигалиев, Р.Р. О влиянии морфина на уровень медиаторов воспаления во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения / Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, Н.Н. Илов, В.В. Пасюга, Д.Г. Тарасов // Экстренная медицина. - 2017. - Том 6. №3. - С. 362.
4. Adzhigaliev, R. Effect of morphine on the inflammatory response in cardiac surgery patients: a randomized trial / R. Adzhigaliev, A. Bautin, V. Pasyuga, N. Illov, S.

Berezhnay [et al.] // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. - 2018. - Vol. 32. - P. S26.

5. Аджигалиев, Р.Р. Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах / Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, В.В. Пасюга // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2019. - Т. 8. № 4. - С. 145-152.

6. Аджигалиев, Р.Р. О влиянии компонентов анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения / Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, В.В. Пасюга // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. - 2019. - № 4. - С. 73-80.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
ВИ	– вазоактивный индекс
ДЛА	– давление в легочной артерии
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИИ	– инотропный индекс
ИК	– искусственное кровообращение
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИОПСС	– индекс общего периферического сосудистого сопротивления
ИУО	– индекс ударного объема
ЛЖ	– левый желудочек
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МОК	– минутный объем кровообращения
ОАРИТ	– отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
САД	– среднее артериальное давление
СИ	– сердечный индекс
СВО	– системный воспалительный ответ
ЛЖ	– левый желудочек
ФГБУ	– федеральное государственное бюджетное учреждение
ФЦССХ	– федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии
ФИ	– фракция изгнания
ФНО- α	– фактор некроза опухоли α
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦВД	– центральное венозное давление
ЭКГ	– электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография
ЧСС – частота сердечных сокращений