

УДК 616.127– 089.168:617– 089.5

О. А. ЛоскутовНаціональна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
(м. Київ).**ВПЛИВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НА СТАН
ПЕРОКСИДАЗНОГО ОКИСНЕННЯ
ЛІПІДІВ****Ключові слова:** аорто-коронарне шунтування, перекисне окиснення ліпідів, севофлуран, пропофол.**Резюме.** У роботі розглядається динаміка перекисного окиснення ліпідів і показників антиоксидантної системи у 30 пацієнтів (віком $66,96 \pm 1,81$ років, вагою $86,5 \pm 1,44$ кг) при проведенні аорто-коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу (ШК). При використанні пропофолу, після ШК спостерігалось збільшення показників дієнових кон'югатів (ДК) на $16,2 \pm 0,91\%$ на тлі підвищення значень малонового діальдегіду (МДА) на $16,3 \pm 1,11\%$ відносно попередніх значень. Тоді, як при використанні севофлурану, в цьому періоді відзначався приріст рівня ДК на $28,8 \pm 1,03\%$ на тлі зниження показників МДА на $22,02 \pm 1,15\%$. До кінця операції, у групі з використанням пропофолу фіксувалося зниження значень ДК на $23,4 \pm 1,11\%$ відносно попередніх показників, зниження рівня МДА на $41,2 \pm 2,19\%$ на фоні недостовірного підвищення рівня церулоплазміну (ЦП). У цьому ж періоді, при використанні севофлурану спостерігалось зменшення показників ДК на $38,8 \pm 1,15\%$ відносно попередніх значень на тлі приросту рівня ЦП на $27,5 \pm 1,7\%$. Таким чином, досліджувані анестетики (севофлуран і пропофол) надавали різноспрямовану дію на прооксидантну та антиоксидантну системи організму, але більші виражена дія, в плані збільшення рівня антиоксиданту церулоплазміну до кінця операції, визначалася при використанні севофлурану.**Вступ**

Процес перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) - це окиснювання ліпідів молекулярним киснем, яке реалізується через стадії утворення перекисів і гідроперекисів [1,2]. При перекисному окисненні ліпідів відбувається приєднання молекулярного кисню до молекул ненасичених жирних кислот, фосфоліпідів, мембран клітин і ліпопротеїдів плазми крові, що є головним субстратом переокиснення ліпідів [2,3].

Стосовно загально хірургічної практики, вважається, що активація ПОЛ ініціюється операційним стресом, що включає в себе фактори хірургічної агресії, вплив засобів загальної анестезії і т.д. [4]. При цьому численні публікації останніх років показали, що однозначної думки серед фахівців щодо впливу анестетиків на процеси ПОЛ і антиоксидантну систему (АОС) організму немає. Так, у роботах Turkan H. і співавт. (2011) наводяться факти про прооксидантну активність севофлурану, ізофлурану та галотану [5]. Kobayashi K. і співавт. (2008) описують антиоксидантні та цитопротекторні властивості комбінації пропофолу і фентанілу [6].

Проте до цього часу, у дослідженнях, що проводяться як в загальній хірургічній практиці, так і

при реваскуляризації міокарда, жоден з анестетиків не показав своєї явної переваги щодо впливу на АОС [5,6].

Мета дослідження

Оцінити вплив різних видів анестезіологічного забезпечення на динаміку прооксидантів та антиоксидантів на різних етапах аорто-коронарного шунтування (АКШ).

Матеріал і методи

У дослідження було включено 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), яким на базі «Київського міського центру серця» (м. Київ) була виконана операція АКШ з накладенням трьох аорто-вінцевих анастомозів в умовах штучного кровообігу. Вік пацієнтів коливався від 58 до 72 років (в середньому $66,96 \pm 1,81$ років). Середня вага становила $86,5 \pm 1,44$ (від 67 до 102 кг).

Для дослідження нами були відібрані пацієнти, соматичний стан яких відповідав 3 - 5 балам за Європейською системою оцінки ризику оперативного втручання для пацієнтів з ІХС.

Залежно від типу використовуваної анестезії, пацієнти були розподілені на 2 групи. Першу групу

(n=15) склали хворі, яким як гіпнотик використовувався севофлуран (1,5 - 2,5 МАК).

У другій групі пацієнтів (n=15) анестезія здійснювали за допомогою постійної інфузії пропофолу через перфузор у цільовій концентрації $2,67 \pm 0,34$ мг/кг/год.

Для анальгезії в обох групах використовувався фентаніл (до 25 мкг/кг на весь час оперативного втручання). Релаксація забезпечувалася піпекронієм бромідом.

Штучний кровообіг (ШК) проводився за умов помірної гіпотермії (центральна температура $+27^{\circ}\text{C}$ - $+30^{\circ}\text{C}$). Продуктивність апарату штучного кровообігу в період перфузії становила $2,5$ л/хв./м².

На основному етапі операції для локальної кардіопротекції використовувалася штучна електрична фібриляція серця, яка здійснювалася за допомогою апарату змінного струму («Shtocer» Німеччина). При цьому вінцеві судини перфузувалися природним шляхом кров'ю з оксигенатора апарату ШК.

У ході роботи, для визначення активності оксидативного стресу, визначалися: дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), ступінь окиснення (СО) ліпідів сироватки крові. Зміст первинних продуктів ПОЛ визначали за методикою З. Плацер (1970) в модифікації В.Б. Гаврилова та В.М. Мішкорудної (1983) шляхом їх екстракції з плазми сумішшю гептан-ізопропанол із наступним вимірюванням оптичної щільності при довжині хвилі 233 і 218 нм і виражали в DD233 і DD218 на 1 мл плазми. Концентрацію МДА в біосередовищах визначали за методикою Л.І. Андрєєвої та співавт. (1988).

Про стан антиоксидантної системи в сироватці крові судили за рівнем позаклітинного адаптивного антиоксидантного ферменту церулоплазміну (ЦП), який визначали спектрофотометрично.

Забір проб сироватки крові хворих для дослідження проводили за три доби до операції (I етап), на початку оперативного втручання (II етап), перед ШК (III етап), після відновлення коронарного кровотоку (IV етап) і в кінці операції (V етап).

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм «Excel 2007» і «Statistica 6». Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівнем 0,05.

Обговорення результатів дослідження

Як показали отримані нами дані, які представлені в таблиці, у всіх хворих з ІХС при надходженні в клініку концентрація ДК і МДА була збільшена майже в два рази.

У період анестезії, до початку ШК, не спостерігалось динаміки показників вільнорадикального окиснення та змін в антиоксидантній системі (табл.).

Однак на IV етапі дослідження відзначався ріст рівня ДК. Причому в групі, де проводилася пропофолова анестезія, рівень збільшення показників ДК становив $16,2 \pm 0,91\%$ у порівнянні з попередніми значеннями, що на $28,5 \pm 1,12\%$ було більше порівняно з вихідними показниками (табл.).

У групі хворих, в яких використовувався севофлуран, підйом значень ДК щодо попередніх показників становив $28,8 \pm 1,03\%$ (табл.).

На V етапі дослідження, в групі з використанням пропофолу, спостерігалось зниження значень ДК на $23,4 \pm 1,11\%$ відносно попередніх значень, які практично прийшли до вихідного рівня (табл.). При цьому в групі пацієнтів, в яких використовувався севофлуран, на V етапі дослідження показники ДК знизились на $38,8 \pm 1,15\%$ відносно попередніх значень.

При цьому рівень ДК у даній групі дослідження на $23,1\%$ був менше в порівнянні з аналогічними

Таблиця

Динаміка показників ПОЛ та АОС залежно від використаного типу анестезії (N=30)

Показники	Норма	Вид анестезії	Етапи дослідження				
			I етап	II етап	III етап	IV етап	V етап
ДК ($\Delta\text{D}233$ (мл•мг))	0,62±0,03	Пропофол	$1,23 \pm 0,09^1$	$1,27 \pm 0,12^1$	$1,36 \pm 0,10^1$	$1,58 \pm 0,11^{1,2}$	$1,21 \pm 0,06^1$
		Севофлуран	$1,22 \pm 0,11^1$	$1,24 \pm 0,11^1$	$1,18 \pm 0,07^1$	$1,52 \pm 0,04^{1,2}$	$0,93 \pm 0,04^1$
МДА (нмоль/мл)	1,24±0,07	Пропофол	$2,32 \pm 0,12^1$	$2,38 \pm 0,09^1$	$2,82 \pm 0,10^{1,2}$	$3,28 \pm 0,11^{1,2}$	$1,93 \pm 0,10^{1,2}$
		Севофлуран	$2,34 \pm 0,13^1$	$2,27 \pm 0,19^1$	$2,77 \pm 0,05^{1,2}$	$2,16 \pm 0,04^{1,2}$	$2,01 \pm 0,04^{1,2}$
СО ($\Delta\text{D}233/\Delta\text{D}218$)	0,54±0,02	Пропофол	$0,40 \pm 0,06^1$	$0,41 \pm 0,05^1$	$0,47 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,07$
		Севофлуран	$0,39 \pm 0,06^1$	$0,42 \pm 0,04^1$	$0,44 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,02^2$
ЦП (мг/100мл)	31,8±2,1	Пропофол	$32,0 \pm 1,21$	$30,9 \pm 1,17$	$29,2 \pm 1,23$	$23,4 \pm 1,98^{1,2}$	$27,1 \pm 2,18^1$
		Севофлуран	$30,5 \pm 1,02$	$29,3 \pm 1,26$	$28,4 \pm 1,28$	$26,9 \pm 1,03^1$	$34,3 \pm 1,22^2$

Примітка. ¹ – p <0,05 відносно стану норми; ² – p <0,05 відносно попереднього етапу. ДК – дієнові кон'югати; МДА – малоновий діальдегід; СО – ступінь окиснення ліпідів сироватки крові; ЦП – церулоплазмін. I етап - початково (за три доби до операції); II етап - початок оперативного втручання; III етап - перед початком штучного кровообігу; IV етап - після закінчення штучного кровообігу і відновлення коронарного кровотоку; V етап - кінець операції

ми значеннями, які були отримані в групі з використанням пропофолу (табл.).

Таким чином, при дослідженні динаміки ДК при різних видах анестезіологічного забезпечення простежувалися такі тенденції:

- в постперфузійному періоді відзначалося збільшення показників ДК, причому найменше відсоткове збільшення щодо попередніх значень відзначалося в групі з використанням як гіпнотика пропофолу;

- до кінця операції спостерігалось зменшення показників ДК, яке було особливо виражене в групі з використанням севофлурану.

При дослідженні динаміки МДА в обох групах спостереження до III етапу не спостерігалось статистичних міжгрупових відмінностей (табл.). Але в постперфузійному періоді (IV етап дослідження) МДА в групі з пропофоловою анестезією збільшилося на $41,4 \pm 1,09\%$ у порівнянні з вихідними показниками і на $16,3 \pm 1,11\%$ “ відносно попередніх значень (табл.).

У групі пацієнтів, де використовувалася анестезія севофлураном на III етапі дослідження, приріст МДА щодо вихідних показників становив $18,4 \pm 0,8\%$ (табл.). Однак, у цій групі після відновлення природного кровотоку (IV етап) значення МДА зменшувалися щодо попередніх показників на $22,02 \pm 1,15\%$ (табл.).

До моменту закінчення операції, тенденція у зниженні показників МДА набувала зворотну закономірність: у групі хворих, в яких як гіпнотик використовувався пропофол, відсоток зменшення, у порівнянні з попередніми значеннями, становив $41,2 \pm 2,19\%$ (табл.). У той же час, в групі із застосуванням севофлурану відсоток зниження рівня МДА, у відношенні до попередніх значень, становив лише $6,95 \pm 0,92\%$ (табл.).

Таким чином, у динаміці показників МДА при різних схемах анестезії простежувалися такі тенденції:

- на етапі реперфузії та відключення апарату ШК, у вищевказаній групі відбувалося більш істотне зростання показників МДА, тоді як у групі з використанням севофлурану, спостерігалось зниження даних показників;

- до етапу закінчення операції, у групі з використанням пропофолу, зафіксовано більш значиме зниження показників МДА, у відношенні до попередніх значень, у порівнянні з групою, де використовувався севофлуран.

У динаміці показників СО не простежувалося статистичної різниці в міжгрупових показниках, хоча вірогідні внутрішньогрупові відмінності і були зафіксовані (табл.). На всіх етапах дослідження рівень СО в обох групах був нижче рівня нормальних значень в середньому на $25,5 \pm 3,94\%$.

При дослідженні активності антиоксидантної системи, яку ми відстежували за рівнем ЦП, було зафіксовано, що його значення змінювалися односпрямовано, достовірно знижуючись в обох групах (табл.).

Найбільші зміни показники ЦП зазнали на IV етапі, коли в групі з пропофоловою анестезією вони знижувалися на $19,9 \pm 1,4\%$ відносно попередніх значень і на $26,9 \pm 2,2\%$ у порівнянні з вихідними показниками (табл.). При цьому, зменшення рівня ЦП в групі з севофлурановою анестезією було менш помітно: по відношенню до попередніх значень вони були зменшені на $5,3 \pm 0,4\%$, а в порівнянні з вихідними показниками - на $11,8 \pm 1,5\%$ (табл.).

Тобто, найменший відсоток зниження рівня ЦП, щодо попередніх значень, фіксувався в групі з використанням в якості гіпнотика севофлурану.

У цій же групі, до кінця операції (V етап дослідження) спостерігалось і найбільше відсоткове збільшення значень ЦП, приріст яких до закінчення оперативного втручання становив $27,5 \pm 1,7\%$ відносно попередніх значень і $12,5 \pm 1,3\%$ в порівнянні з вихідними показниками (табл.).

Тоді як в групі з використанням пропофолу, на V етапі дослідження, збільшення рівня ЦП становило $15,8 \pm 1,8\%$ від попередніх показників (табл.).

Таким чином, дослідження динаміки показників ЦП показало, що:

- значення ЦП змінювалися односпрямовано, вірогідно знижуючись в обох групах;

- найбільший відсоток зниження даних показників фіксувався в групі з використанням пропофолу;

- найбільший відсоток приросту значень ЦП до кінця операції спостерігався при використанні в схемі анестезіологічного забезпечення севофлурану.

Висновки

1. Досліджувані анестетики (севофлуран і пропофол), надавали різноспрямовану дію на прооксидантну та антиоксидантну системи організму.

2. При використанні в схемі анестезіологічного забезпечення пропофолу, в постперфузійному періоді спостерігалось найменше відсоткове збільшення показників дієвих кон'югатів на тлі більш вираженого підвищення значень малонового діальдегіду щодо попередніх значень. Тоді як при використанні севофлурану, в цьому періоді відзначався більш значущий приріст рівня дієвих кон'югатів на тлі зниження показників малонового діальдегіду.

3. При використанні в схемі анестезіологічного забезпечення пропофолу, до кінця операції

фіксувалося більш значиме зниження показників малонового діальдегіду щодо попередніх значень на тлі недостовірною підвищення рівня церулоплазміну.

4. При використанні як гіпнотик севофлурана, до кінця операції спостерігалось зменшення показників дієнових кон'югатів на тлі значного відсоткового приросту рівня церулоплазміну.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення методів терапії при маніфестації перекисного окиснення ліпідів при проведенні операцій у хворих на ішемічну хворобу серця.

Література. 1. Хоролец Е.В. Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда / Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык / Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т.6, №1. – С. 42-47. 2. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / [Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А.]. – Новосибирск: АРТА; 2008 – 284 с. 3. Турсунова Ю.Д. Клінічне значення дослідження перекисного окислення ліпідів / Ю.Д. Турсунова, Б.Г. Борзенко, О.М. Бакурова // Арх. клінічн. експерим. мед. – 2009. – Т.18, №1. – С. 107-110. 4. Assessment of oxidative stress in coronary artery bypass surgery: comparison between the global index OXY-SCORE and individual biomarkers / F. Veglia, J.P. Werba, E. Tremoli, [et al.] // Biomarkers. – 2009. – Vol.14, №7. – P. 465-472. 5. The effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte / Н. Тьркан, А. Аюдин, А. Сайал, [et al.] / Toxicol. ind. health. – 2011. – Vol.27. – P. 181-186. 6. Direct assessments of the antioxidant effects of propofol medium chain triglyceride/long chain triglyceride on the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats using electron spin resonance spectroscopy / К. Kobayashi, F. Yoshino, S.S. Takahashi, [et al.] // Anesthesiology. – 2008. – Vol.109, №3. – P. 426-435.

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРОКСИДАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

О. А. Лоскутов

Резюме. В работе рассматривается динамика перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы у 30 пациентов (возрастом 66,96±1,81 лет, весом 86,5±1,44 кг) при проведении аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК).

При использовании пропофола, после ИК наблюдалось увеличение показателей диеновых конъюгатов (ДК) на 16,2±0,91% на фоне повышения значений малонового диальдегида (МДА) на 16,3±1,11%, относительно предыдущих значений. Тогда, как при использовании севофлурана, в этом периоде отмечался прирост уровня ДК на 28,8±1,03% на фоне снижения показателей МДА на 22,02±1,15%.

К концу операции, в группе с использованием пропофола фиксировалось снижение значений ДК на 23,4±1,11% относительно предыдущих показателей, снижение уровня МДА на 41,2±2,19% фоне достоверного повышения уровня церулоплазмина (ЦП). В этом же периоде, при использовании севофлурана наблюдалось уменьшение показателей ДК на 38,8±1,15% относительно предыдущих значений на фоне прироста уровня ЦП на 27,5±1,7%.

Таким образом, исследуемые анестетики (севофлуран и пропофол), оказывали разнонаправленное действие на про-оксидантную и антиоксидантную системы организма, но более выраженное действие в плане увеличения уровня антиоксиданта церулоплазмина, к концу операции, определялось при использовании севофлурана.

Ключевые слова: аорто-коронарное шунтирование, пероксидное окисление липидов, севофлуран, пропофол.

THE INFLUENCE OF ANESTHETIC MANAGEMENT ON THE STATE OF LIPID PEROXIDATION

O. A. Loskutov

Abstract. This work considers dynamics of lipid peroxidation and antioxidant parameters in 30 patients (age 66,96±1,81 years, weight 86,5±1,44 kg) during coronary artery bypass grafting under conditions of cardiopulmonary bypass (CPB).

When using propofol, after CPB an increase of indices of diene conjugates (DC) was observed on 16,2±0,91% against a background of the increase of malondialdehyde values (MDA) on 16,3±1,11% relative to the previous values. While using sevoflurane, in this period, there was an increase in the level of the DC on 28,8±1,03% against a background of a decrease of the MDA indices on 22,02±1,15%.

By the end of the operation, in the group with propofol the decrease of the DC values on 23,4±1,11% relative to the previous indices decrease of the MDA level on 41,2±2,19%, against a background of unauthentic increase of ceruloplasmin (CP) level was stated. In the same period, the decrease of the DC indices on 38,8±1,15% concerning the previous values, against a background of the CP level increase on 27,5±1,7% was observed when using sevoflurane.

Thus, the anesthetics under study (sevoflurane and propofol), showed multidirectional effect on the pro-oxidant and antioxidant systems of the organism, but more the expressed action in increasing the antioxidant levels of ceruloplasmin, by the end of the operation was defined using sevoflurane.

Key words: coronary artery bypass grafting, lipid peroxidation, sevoflurane, propofol.

Kyiv City Clinical Hospital «Kyiv City Heart Center» (Kiev), Department of Anesthesiology and Intensive Care P.L.Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №1 (43). - P.101-104.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. В.М.Коновчук

© О. А. Лоскутов, 2013