

ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Л.Г. Князькова, Л.Б. Патрушев, Т.А. Могутнова, В.В. Ломиворотов

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

Применение отечественного препарата даларгина (синтетического аналога опиоида лей-энкефалина) в качестве одного из компонентов анестезиологической защиты при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных ИБС перед вводным наркозом (0,01–0,02 мг/кг) и далее по 0,02–0,04 мг/(кг · ч) в течение операции позволяет ограничить потери холестерина, а также приводит к снижению уровня лактата и малонового диальдегида по сравнению с группой больных, получавших клофелин, что свидетельствует об антиоксидантном и антигипоксическом действии даларгина в применяемых дозах.

Проблема защиты организма от гипоксии и окислительного стресса при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения до настоящего времени не теряет своей актуальности. Особенно это касается реперфузионного периода, когда активация свободнорадикальных процессов в организме может привести к повреждению оперированного сердца и послужить пусковым механизмом патофизиологических сдвигов гомеостаза. В связи с этим поиск препаратов, снижающих интенсивность окислительного стресса после прекращения перфузии, остается в центре внимания кардиоанестезиологов.

В многочисленных публикациях, посвященных применению даларгина (синтетический аналог опиоида лей-энкефалина) в качестве одного из компонентов анестезиологической защиты, авторы отмечали высокую стабильность течения анестезии и кислородтранспортной функции крови во время операций на легких [5], при операциях на печени [12], в качестве противоишемического средства при интракраниальных вмешательствах [14], при коррекции врожденных пороков сердца [15].

Сведения об антиоксидантных свойствах даларгина не однозначны, в экспериментальных исследованиях показан низкий антиоксидантный эффект даларгина в отношении белков плазмы [6], в то же время выявлено его ингибирующее действие на интенсивность перекисного окисления липидов как в условиях *in vitro*, в гомогенатах тканей (миокард, печень, мышцы), так и в экспериментальных исследованиях на животных [7].

Представлялось актуальной задачей исследовать влияние даларгина на активность про-

цессов пероксидации липидов и уровень лактата при операциях аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы больные ИБС в возрасте от 42 до 62 лет, оперированные в условиях искусственного кровообращения. Всем пациентам (21 больной) выполнено аортокоронарное шунтирование.

Операции в условиях ИК проводились с использованием комбинированной эндотрахеальной анестезии фентанилом (5 мкг/(кг · ч)) и фторотаном (0,4–0,8 об%). Дополнительное введение дормикума и калипсола применялось при наиболее травматичных этапах вмешательства. Мышечная релаксация поддерживалась введением ардуана (0,1 мг/(кг · ч)).

Первую группу составили 14 больных с включением в схему анестезиологического обеспечения даларгина перед вводным наркозом (0,01–0,02 мг/кг) и далее по 0,02–0,04 мг/(кг · ч) в течение операции. В качестве группы сравнения обследовали 7 больных, у которых применялся клофелин в дозе 1,5 мкг/кг в премедиацию и начало анестезии.

Группы были сопоставимы по длительности кровообращения и окклюзии аорты, а также по объему хирургического вмешательства. Исследовали динамику содержания лактата, холестерина, вторичного продукта пероксидации липидов – малонового диальдегида (МДА). Состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по уровню церулоплазмина (ЦП) и активности каталазы (КТ). Обследова-

ние проводили на следующих этапах операции и послеоперационного периода: перед началом вводной анестезии; после вводной анестезии; перед началом ИК, через 30 мин после окончания перфузии, через полтора часа после ИК, в 1-е; 3-и; и 7-е сутки после операции.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика содержания лактата в периферической крови на этапах операции исследовалась с целью изучения степени кислородного голодания тканей и возможной циркуляторной гипоксии. Исходные значения концентрации лактата на этапе вводной анестезии в обследуемых группах больных достоверно не различались. Было выявлено статистически достоверное возрастание этого показателя в обеих группах больных ($p < 0,001$) перед началом перфузии. Через 30 мин после окончания ИК отмечалось увеличение концентрации лактата (табл. 1) в 2,3 раза в 1-й группе и в 3,0 раза во 2-й группе больных ($p < 0,001$). На этом этапе реперфузии уровень лактата в крови больных, получавших даларгин, был достоверно ниже, чем во второй группе ($p < 0,05$). Более

низкие значения лактата отмечались в основной группе и через полтора часа после окончания перфузии.

Показателем активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является увеличение в крови уровня малонового диальдегида. Было выявлено, что исходное содержание МДА в крови в обследованных группах больных достоверно не различалось. В период реперфузии в обеих группах уровень МДА в плазме крови возрастал, однако в основной группе больных с применением даларгина уровень этого метаболита был достоверно ниже, чем в группе сравнения (табл. 2). Достоверные различия между группами по концентрации МДА сохранялись и к исходу первых суток после операции.

Оценку состояния антиокислительной системы проводили по определению активности антиперекисного фермента каталазы. Было выявлено, что исходная активность каталазы в группах не различалась, после вводной анестезии и перед началом перфузии существенных изменений в активности каталазы не отмечалось в обеих группах больных. Максимальное повышение активности этого фермента зарегистрировано через 30 и 90 мин после окончания ИК, причем в группе с применением клофелина ее уровень был достоверно выше, чем в основной группе ($p < 0,01$). На послеоперационном этапе (табл. 3) активность каталазы снижалась, причем в группе сравнения к 3-м суткам после

Таблица 1

Содержание лактата в крови больных ИБС на этапах операции АКШ, ммоль/л

Этап	Группы больных	
	даларгин n=14	клофелин n=7
Вводная анестезия		
до	1,29±0,14	1,39±0,11
после	1,49±0,10	1,34±0,07
Перед началом перфузии	1,92±0,13***	1,82±0,11***
Через 30 мин после ИК	3,02±0,18***	4,20±0,57*** #
Через 90 мин после ИК	2,99±0,20***	3,25±0,43**
Сутки после операции		
1-е	1,36±0,12	1,39±0,20
3-и	1,3±0,11	1,02±0,10
7-е	1,40±0,17	1,46±0,12

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением, # $p < 0,05$ – между группами

Таблица 2

Содержание малонового диальдегида у больных ИБС на этапах операции АКШ, мкмоль/л ($M \pm m$)

Этап	Группы больных	
	даларгин n=14	клофелин n=7
Вводная анестезия		
до	5,93±0,40	6,13±0,53
после	5,99±0,47	6,45±0,41
Перед началом перфузии	5,24±0,32	5,93±0,40
Через 30 мин после ИК	6,81±0,44	8,83*±0,84#
Через 90 мин после ИК	7,00±0,49	8,99*±0,83#
Сутки после операции		
1-е	5,64±0,36	6,45±1,05##
3-и	7,03±0,47	7,38±0,59
7-е	7,08±0,45	7,36±0,65

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ – между группами

операции она была достоверно ниже, чем в основной группе ($p<0,01$).

Важную роль в антиокислительной защите организма от свободных радикалов играет медьсодержащий белок альфа2-глобулиновой фракции – церулоплазмин. Исследование дина-

мики его содержания представлено в табл. 4. Как показали результаты исследования, группы больных по исходному уровню церулоплазмينا в крови достоверно не различались. Перед началом перфузии его концентрация была уже достоверно ниже исходной ($p<0,01$), а на последующих этапах регистрировалось дальнейшее уменьшение содержания с тенденцией к более низким значениям этого белка через 30 мин после перфузии в группе с клофелином. В первые сутки после операции уровень церулоплазмينا в обеих группах оставался достоверно ниже исходного, а с 3-х суток отмечался его подъем до исходного и выше.

Важную роль в обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций при экстремальных воздействиях играет холестерин в связи с его многочисленными функциями в организме. Результаты исследования содержания холестерина в крови показали, что по исходному уровню в крови достоверных различий между группами не было. На этапах операции зарегистрировано прогрессивное снижение его концентрации в обеих группах больных (табл. 5). В период реперфузии через 30 и 90 мин после окончания искусственного кровообращения уровень холестерина в крови больных, получавших даларгин, был достоверно выше, чем в группе сравнения. Различия сохранялись и в 1-е сутки после операции.

Таблица 3

Активность антиперекисного фермента каталазы у больных ИБС на этапах АКШ, мкат/л

Этап	Группы больных	
	даларгин n=14	клофелин n=7
Вводная анестезия		
до	91,5±8,8	80,5±14,9
после	100,6±11,3	77,4±9,22
Перед началом перфузии	92,8±7,79	81,0±13,9
Через 30 мин после ИК	140,0±7,78***	176,3±30,2*
Через 90 мин после ИК	136,3±3,88***	178,8**±23,4#
Сутки после операции		
1-е	123,6±13,4	101,2±10,6
3-и	96,0±5,65	74,8±6,4##
7-е	92,9±8,46	90,7±9,1

* $p<0,01$; ** $p<0,001$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением, ## $p<0,01$ – между группами

Таблица 4

Содержание церулоплазмينا у больных ИБС на этапах операции АКШ, г/л

Этап	Группы больных	
	даларгин n=14	клофелин n=7
Вводная анестезия		
до	0,40±0,030	0,40±0,032
после	0,34±0,018	0,34±0,036
Перед началом перфузии	0,30±0,013**	0,27±0,027**
Через 30 мин после ИК	0,23±0,013***	0,19±0,026***
Через 90 мин после ИК	0,24±0,014***	0,26±0,027**
Сутки после операции		
1-е	0,32±0,019*	0,29±0,029*
3-и	0,38±0,022	0,41±0,059
7-е	0,45±0,030	0,51±0,049

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением

Таблица 5

Содержание холестерина в крови больных ИБС на этапах операции АКШ, ммоль/л

Этап	Группы больных	
	даларгин n=14	клофелин n=7
Вводная анестезия		
до	6,10±0,33	5,13±0,43
после	5,19±0,23*	4,49±0,37
Перед началом перфузии	4,63±0,24***	4,05±0,40
Через 30 мин после ИК	3,81±0,17***	3,13±0,24*** #
Через 90 мин после ИК	4,66±0,24***	3,60**±0,28##
Сутки после операции		
1-е	4,32±0,18***	3,23**±0,28##
3-и	4,07±0,28***	3,62±0,19*
7-е	5,09±0,26	4,83±0,26

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением, # $p<0,05$; ## $p<0,01$ – между группами

ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие на организм экстремальных факторов хирургического вмешательства при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения, как правило, приводит к адаптивным перестройкам метаболизма, наиболее ранним проявлением которых является активация углеводного обмена. Как показали результаты наших исследований, в обеих группах больных регистрируется возрастание концентрации лактата в крови, что свидетельствует о повышении активности гликолитических процессов.

Гипоксия и ее фармакологическая коррекция остается одной из ключевых проблем анестезиологии и интенсивной терапии. По некоторым оценкам, увеличение уровня лактата в крови указывает на циркуляторные нарушения и может ассоциироваться с высоким риском осложнений в послеоперационном периоде [3, 17, 18]. Операции в группе больных с использованием в анестезиологическом обеспечении даларгина заканчивались на более низких значениях лактата в крови. Поскольку возрастание уровня лактата в крови является одним из важнейших проявлений дефицита кислорода, полученные данные позволяют считать, что даларгин в применяемых дозах способствует ограничению активности анаэробного метаболизма.

Существует точка зрения, что возможный протекторный эффект нейропептидов, к которым относится даларгин, связан с их способностью улучшать микроциркуляцию и повышать устойчивость организма к гипоксии [11]. При операциях на печени было показано, что именно введение даларгина в схему анестезиологической защиты обеспечивало стабильность транспорта и потребления кислорода [12].

Известно, что в реализацию повреждающего действия комплекса факторов операционного периода вносит вклад модификация молекулярной структуры мембран под влиянием процессов перекисидации. Интенсификация перекисного окисления липидов может быть причиной нарушения энергообеспечивающих механизмов и частичной дезэнергизации клеток. Для некоторых ферментов, участвующих в обмене углеводов, в том числе для ряда дегидрогеназ, было показано ингибирование продуктами ПОЛ [1].

Наибольший прирост уровня малонового диальдегида отмечен нами через 30 мин после окончания перфузии. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные дан-

ные многих авторов о наибольших изменениях в системе перекисное окисление-антиокислительная защита именно в реперфузионном периоде [16, 20]. Реперфузия больше, чем ишемия, активирует ПОЛ и угнетает антиокислительную систему. Выявленные в нашем исследовании различия между группами по уровню малонового диальдегида в реперфузионном периоде могут свидетельствовать об ингибировании перекисных процессов под влиянием даларгина. Защитный антиоксидантный эффект даларгина может быть связан с наличием в его молекуле аргинина и тирозина, обладающих антирадикальными свойствами [8]. Подавлению процессов ПОЛ может способствовать и снижение гипоксии, к которому приводит введение даларгина.

Снижение уровня липидной перекисидации под влиянием даларгина обнаружено также при проведении оперативных вмешательств на печени, что позволило авторам обосновать целесообразность его включения в схему многокомпонентной анестезиологической защиты [12].

Полноценность адаптации кардиохирургических больных к факторам операционной агрессии определяется сохранением антиоксидантного статуса.

Оценка состояния системы антиокислительной защиты показала, что параллельно с увеличением концентрации продуктов ПОЛ во время операции происходило повышение активности антиперекисного фермента каталазы, что расценивается как компенсаторный процесс, ограничивающий активацию свободнорадикального окисления. Причем в группе сравнения активность этого фермента была выше, чем у больных с применением даларгина. Несмотря на то, что степень ее увеличения через 90 мин после окончания перфузии достоверно превосходила активность в основной группе, для снижения уровня МДА этого прироста оказалось недостаточно. Следовательно, не всегда чрезмерная активация процессов ПОЛ может быть уравновешена увеличением активности каталазы.

Содержание церулоплазмينا, обладающего антирадикальными свойствами, как было показано по ходу операции, достоверно снижалось с тенденцией к более низким значениям в группе больных с клофелином через 30 мин после перфузии. Одной из причин могло быть повреждение этого фермента активными формами кислорода и липоперекисями, а также уменьшение его синтеза в печени. Ослабление активности антирадикального звена системы антиокисли-

тельной защиты также может способствовать интенсификации ПОЛ.

Многие экстремальные воздействия на организм обычно сопровождаются увеличением содержания холестерина в крови. В то же время у больных, перенесших тяжелую сочетанную травму, выявлено уменьшение уровня холестерина до 60–40% от нормы [9]. Гипохолестеринемия отмечалась ранее и при кардиохирургических вмешательствах [10, 13, 19]. Причем низкий уровень холестерина в послеоперационном периоде сочетался с высокими значениями показателей процессов перекисидации [13]. Регистрируемая нами гипохолестеринемия на этапах аортокоронарного шунтирования и послеоперационного периода, вероятно, связана с повышенным его расходом при одновременном нарушении синтеза. Холестерин сыворотки крови может использоваться для синтеза стероидных гормонов и уплотнения клеточных мембран, проницаемость которых нарушается при активации процессов ПОЛ. Считается, что в экстремальных условиях на синтез стероидных гормонов используется холестерин, поступающий из крови, а не синтезируемый в самих клетках [4]. Через стабилизацию мембран реализуется один из путей антиоксидантного действия холестерина [2]. Кроме того, холестерин может использоваться как субстрат перекисного окисления липидов, а при снижении синтетической функции печени под влиянием перфузии восполнения метаболизированного холестерина не происходит. У больных с тяжелыми механическими травмами степень снижения уровня холестерина соответствует тяжести общей реакции на повреждение, и как прогностический показатель летального исхода рассматривается величина концентрации холестерина, равная 1,76 ммоль/л [10, 17]. Содержание холестерина в сыворотке ниже 3,1 ммоль/л на 4–7-е сутки после кардиохирургического вмешательства с применением искусственного кровообращения ухудшает прогноз и может, по мнению А. Stachon [21], считаться показателем тяжести состояния и предиктором летального исхода.

Прогрессивное снижение концентрации холестерина в крови в ходе аортокоронарного шунтирования и в раннем послеоперационном периоде мы склонны рассматривать как показатель напряженности адаптационных процессов. Снижение концентрации холестерина регистрировалось нами в обеих группах больных на этапах операции, но менее выраженным оно было у пациентов, получавших даларгин. Сдер-

живая процессы перекисидации, даларгин, по-видимому, ограничивал и потери холестерина. В условиях повышения активности процессов ПОЛ во 2-й группе больных холестерин в большей степени расходовался и как субстрат перекисидации, и как антиоксидант. Кроме того, нельзя также исключить его потребление при усилении синтеза глюкокортикоидных гормонов.

ВЫВОДЫ

1. Даларгин в применяемых дозах сдерживает развитие лактатемии в реперфузионном периоде после аортокоронарного шунтирования, что свидетельствует о его антигипоксическом действии.
2. Использование даларгина в комплексе общей анестезии ограничивает активацию перекисного окисления липидов, о чем свидетельствуют достоверно более низкие значения малонового диальдегида в реперфузионном периоде.
3. Применение даларгина предупреждает потери холестерина на этапах операции и в раннем послеоперационном периоде, что может способствовать стабилизации клеточных мембран и защите их от перекисного повреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М.: Наука, 1972. 232 с.
2. Владимиров Ю.А. *Биологические мембраны и мембраноактивные соединения*. Ташкент: ФАН, 1985. С. 14–28.
3. Дементьева И.И. // *Клин. лаб. диагностика*. 1997. № 1. С. 21–27.
4. Дудаев В.А., Горин В.В., Шингирей М.В., Ключникова Ж.И. // *Тер. архив*. 1985. № 12. С. 42–45.
5. Какурин Ф.Ф., Ситников А.В. *Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии*. М., 1991. С. 48–49.
6. Кличханов Н.К., Исмаилова Ж.Г., Эмирбеков Э.З. // *Бюл. экспер. биол. и мед*. 2001. Т. 131, № 3. С. 281–283.
7. Львова С.П., Горбунова Т., Абаева Е.М. // *Вопр. мед. химии*. 1993. № 3. С. 21–24.
8. Милютин Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С. // *Бюл. эксперим. биол. и мед*. 1990. № 9. С. 263–265.
9. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Щербакова Л.Н. и др. // *Анест. и реаниматол*. 2001. № 6. С. 4–6.
10. Мороз В.В., Бессекеев А.А., Молчанова Л.В. и др. // *Анест. и реаниматол*. 2003. № 6. С. 4–7.

11. Сергеева Г.И., Князькова Л.Г., Цветовская Г.А. и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2003. № 2. С. 17–21.
12. Слепушкин В.Д. // Анест. и реаниматол. 1997. № 6. С. 59–62.
13. Фомченков Е.П., Смирнова В.И., Короткина Р.Н. и др. // Рос. мед. журнал. 1992. № 4. С. 52–54.
14. Цветовская Г.А., Сергеева Г.И., Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В. // Патология кровообр. и кардиохир. 2003. № 3. С. 41–45.
15. Чесноков Д.Н. Использование даларгина для защиты головного мозга при интракраниальных вмешательствах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
16. Шлозников Б.М., Лихванцев В.В., Кузнецов А.Ю. и др. // Анест. и реаниматол. 1989. № 4. С. 21–24.
17. Gordon B.R., Parker Th.S., Levine D.M. et al. // Crit. Care Med. 2001. V. 29, № 8. P. 1563–1568.
18. Hearse D.J. // Amer. J. Med. 1991. V. 91. P. 3c1185–3c1215.
19. Marecaux G., Pinsky M.R., Dupoint E. et al. // Intens. Care Med. 1996. V. 22. P. 404–408.
20. Munoz R., Laussen P.C., Palacio G. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000. V. 119. P. 155–162.
21. Stachon A., Boning A., Weisser H. et al. // Clin. Chem. 2000. V. 46. P. 1114–1120.
22. Starkopf J., Zilmer K., Vihalemm T. et al. // Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995. V. 29. № 4. P. 181–186.