

УДК 616-002

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Р.Р. Аджигалиев¹ ✉, А.Е. Баутин², В.В. Пасюга¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Покровская Роцца, 4, Астрахань, Российская Федерация, 414011; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

Основные положения

- Современные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что анестетики обладают противовоспалительными свойствами, которые могут снизить проявления системного воспалительного ответа (СВО) после хирургических вмешательств.

Резюме

Системный воспалительный ответ (СВО) является грозным осложнением хирургических вмешательств, увеличивающий заболеваемость и смертность пациентов. Известно, что анестетики обладают способностью влиять на иммунную систему и проявление СВО. Знание механизмов подобного влияния является клинически важным условием правильного выбора и применения анестетика с целью снижения проявления СВО и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова

Анестезия • Воспаление • Иммунная система • Системный воспалительный ответ

Поступила в редакцию: 25.08.19; поступила после доработки: 21.09.19; принята к печати: 15.10.19

EFFECTS OF GENERAL ANESTHESIA ON SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE DURING CARDIAC SURGERY WITH EXTRACORPOREAL CIRCULATION

R.R. Adzhigaliev¹ ✉, A.E. Bautin², V.V. Pasyuga¹

¹Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, Russian Federation, 414011; ²Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341

Highlights

- Recent experimental and clinical studies have reported that anesthetics possess anti-inflammatory properties that can reduce the manifestations of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after surgery.

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is a severe complication in surgical patients associated with increased morbidity and mortality. Anesthetics are known to produce certain effects on the immune system and the manifestation of SIRS. The understanding of these beneficial mechanisms allows selecting optimal anesthetics in order to reduce the manifestation of SIRS and infectious complications in the postoperative period.

Keywords

Anesthesia • Inflammation • Immune system • Systemic inflammatory response syndrome

Received: 25.08.19; received in revised form: 21.09.19; accepted: 15.10.19

Для корреспонденции: Аджигалиев Руслан Рафаэлевич, e-mail: adgigaliev@gmail.com, тел. +7 (8512) 478-518, +7 (960) 851-25-10; адрес: 414011, Россия, г. Астрахань, ул. Покровская Роцца, 4

Corresponding author: Adzhigaliev Ruslan R., e-mail: adgigaliev@gmail.com, phones +7 (8512) 478-518, +7 (960) 851-25-10; address: Russian Federation, 414011, Astrakhan, 4, Pokrovskaya Roctha

Список сокращений

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота	НФ-кБ – нуклеарный фактор каппа Б
ИК – искусственное кровообращение	СВО – системный воспалительный ответ
ИЛ – интерлейкин	ФНО – фактор некроза опухоли
ЛПС – липополисахарид	

Введение

Системный воспалительный ответ (СВО) является одним из неблагоприятных эффектов хирургических вмешательств, развивающийся в результате комбинации хирургического стресса, ишемически-реперфузионных повреждений, колебаний артериального давления, трансфузий компонентов крови, эндотоксинемии, гипергликемии, гипотермии и пр. [1]. В свою очередь проявление воспалительной реакции может привести к развитию послеоперационных органных и полиорганных дисфункций, а также летальному исходу [2]. Наиболее часто СВО развивается после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением (ИК), в результате контакта компонентов крови с экстракорпоральным контуром [3].

Поскольку в основе СВО лежит активация различных компонентов клеточного и гуморального иммунитета, существует ряд методик, направленных на предотвращение и противодействие воспалительной реакции в ходе операций. Данные методики разделяют на технологические, использующие, например, различные модификации ИК [4], и фармакологические, применяющие различные фармакологические агенты. Во время операций подобными агентами могут выступить анестетики, обладающие противовоспалительными свойствами. Компоненты анестезии могут влиять на воспаление как опосредованно, подавляя ответную реакцию организма на стресс, так и напрямую, влияя на иммунные механизмы [5–8]. Изучение и применение подобных эффектов анестетиков, особенно в отношении ИК индуцированного СВО, является перспективной и актуальной проблемой.

Кетамин

Кетамин является антагонистом NMDA-рецепторов, проявляющим иммуномодулирующие свойства на разных уровнях воспаления [9]. Впервые на данный эффект кетамина обратили внимание после ранних наблюдений, описывающих благоприятные исходы у тяжелых больных, получавших кетамин, и экспериментальных работ, изучавших септический шок [10]. Противовоспалительные свойства кетамина связывают с его влиянием на иммунокомпетентные клетки, продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления. В недавнем исследовании данный эффект частично объясняется способностью подавлять транскрипцию фактора активатора протеин-1 и нуклеарного фактора

каппа Б (НФ-кБ), регулирующих продукцию ряда противовоспалительных медиаторов [11]. Так, в экспериментальных работах, моделировавших сепсис у крыс, при использовании кетамина наблюдали снижение смертности и концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) [9, 12]. При этом кетамин в терапевтических дозировках снижал липополисахарид (ЛПС) индуцированное повреждение печени, уменьшая продукцию циклооксигеназы (ЦОГ-2), индуцированную синтазой оксида азота (NO-синтаза) и взаимодействуя с НФ-кВ [9,12]. В больших дозировках кетамин подавляет продукцию супероксидного радикала и оказывает влияние на фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов [13]. Кроме работ, демонстрирующих противовоспалительный эффект кетамина *in vitro*, существуют и клинические подтверждения данного эффекта. Так, в ряде исследований кетамин снижал выраженность повышения концентрации ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) во время и после коронарного шунтирования с ИК, а также нейтрофильную инфильтрацию миокарда в ходе ишемии и реперфузии [14].

Мидазолам

Мидазолам – бензодиазепин, взаимодействующий с ГАМК-рецепторами и повышающий их чувствительность к медиатору гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Известно, что мидазолам способен влиять на функцию иммунной системы, связываясь с периферическими рецепторами макрофагов и модулируя метаболическое окисление [15]. Предполагается также, что мидазолам, взаимодействуя с данными рецепторами, ингибирует продукцию макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО [16]. Результаты клинических исследований косвенно подтверждают влияние агонистов периферических и смешанных ГАМК-рецепторов на функцию фагоцитов в ходе воспалительного ответа [15].

В ряде работ продемонстрирована важная роль мидазолама в ЛПС индуцированной экспрессии ЦОГ и NO-синтазы и снижении секреции ИЛ-8 нейтрофилами [17]. В другом исследовании использование мидазолама уменьшало постишемическую проницаемость коронарных артерий для нейтрофилов в ходе ишемии и реперфузии миокарда [18]. Мидазолам обладает минимальным подавляющим эффектом на кислородный взрыв нейтрофилов, нейтрофильный фагоцитоз и клиренс *Escherichia coli* [19]. Мидазолам также *in vitro* уменьшает активацию

тучных клеток, запускаемую ФНО, и снижает экспрессию матричной РНК ИЛ-6 в человеческих мононуклеарных клетках [20]. В то же время в отношении септических пациентов мидазолам не проявил достоверного снижения продукции цитокинов [15].

Тиопентал

Тиопентал – барбитурат, взаимодействующий с ГАМК рецепторами, влияние которого на неспецифический иммунитет довольно хорошо изучено. Описана высокая частота развития инфекционного процесса у пациентов с повышенным внутричерепным давлением, получавших длительную инфузию тиопентала [7, 21]. В терапевтических концентрациях тиопентал угнетает бактерицидную функцию лейкоцитов, поляризацию нейтрофилов, фагоцитоз, хемотаксис, адгезию, респираторный взрыв и хемотаксис моноцитов [5]. В высоких дозировках тиопентал подавляет фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов [7]. Недавние исследования свидетельствуют о подавлении тиопенталом активности НФ-кБ [7].

Пропофол

Внутривенный гипнотик пропофол в экспериментальных работах так же продемонстрировал ряд противовоспалительных свойств [22]. На клеточном уровне пропофол ингибирует перекисное окисление липидов, увеличивает высвобождение эндотелием оксида азота, защищает эндотелий от повреждающего действия свободных радикалов, снижая реперфузионные повреждения [23, 24]. К. Mikawa и соавт. показали, что пропофол в клинических дозировках может подавлять хемотаксис нейтрофилов, фагоцитоз и образование свободных радикалов [25]. Во время проведения ИК пропофол способен сохранять гепатоспланхнический кровоток, тем самым поддерживая слизистый барьер [26]. Пропофол также нарушает баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, повышая концентрацию противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и антагониста рецептора ИЛ-1 [27] и снижая концентрацию ИЛ-8 [28]. Часть таких эффектов пропофола, как подавление респираторного взрыва нейтрофилов, возможно, связана с действием растворителя интралипида [7, 29]. Способность же снижать образование свободных радикалов принадлежит непосредственно пропофолу [27].

Дексмететомидин

Дексмететомидин – селективный агонист $\alpha 2$ -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют снижение дексмететомидином уровня провоспалительных

цитокинов [15]. Предположительные механизмы противовоспалительного влияния дексмететомидина объясняются влиянием на макрофаги и моноциты, опосредованное стимуляцией $\alpha 2$ -адренорецепторов, угнетением апоптоза, центральным симпатолитическим эффектом и антиноцицептивным действием [30]. Дексмететомидин достоверно снижал концентрацию СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО и уровень лейкоцитов у критических и послеоперационных больных [30]. Для более точного объяснения данных механизмов требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

Ингаляционные анестетики

Ингаляционные анестетики обладают способностью снижать функцию нейтрофилов, пролиферацию лейкоцитов и угнетать продукцию цитокинов ИЛ-1 β и ФНО мононуклеарными клетками крови [5, 6, 8]. Так, описывают уменьшение продукции провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками крыс в ответ на воздействие галогеновых анестетиков [7]. В то же время исследователи наблюдали стимуляцию ингаляционными анестетиками экспрессии генов провоспалительных цитокинов [8].

Севофлуран

Иммуномодулирующее действие севофлурана преимущественно основано на эффекте прекондиционирования. Использование севофлурана может обеспечить защиту организма от эндотоксинемии и ишемически-реперфузионных повреждений миокарда и других органов [31]. Севофлуран уменьшает активацию НФ-кБ и последующую экспрессию провоспалительных медиаторов через толл-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptor, TLRs) [8]. Данный эффект более выражен у севофлурана по сравнению с изофлураном и энфлураном. Кроме этого, севофлуран предотвращает дисфункцию сосудистого эндотелия, вызванную окислительными процессами и воспалением в ответ на дисрегуляцию функции эндотелиальной синтазы оксида азота [8].

Изофлуран

При использовании изофлурана исследователи выявили снижение уровня лейкоцитов и провоспалительных цитокинов, а также уменьшение активации и поляризации макрофагов [8]. Изофлуран также уменьшает свободнорадикальное повреждение миокарда, угнетает фагоцитоз и бактерицидную функцию альвеолярных макрофагов. Механизм данного эффекта связывают с влиянием изофлурана на протеинкиназу С и ингибированием НФ-кБ [8].

В то же время применение изофлурана у крыс вызывало когнитивные расстройства, увеличение ИЛ-1 β и уровня каспазы 3 как у молодых, так и у пожилых особей. В другом исследовании наблюдали

воздействие изофлурана на человеческую нейроглиому, сопровождавшееся активацией НФ-кБ и увеличением продукции провоспалительных цитокинов [32]. Данные результаты свидетельствуют о возможном индуцировании изофлураном нейровоспаления.

Опиоиды

Об иммуносупрессивных свойствах опиоидов косвенно известно с начала 19 века. Различные опиоидные препараты оказывают подобное влияние в разной степени в зависимости от многих факторов, в том числе от длительности применения [33]. Множественный противовоспалительный эффект опиоидов связан как с непрямым действием через центральную нервную систему, так и за счет прямого влияния на клеточный иммунитет [34]. Иммуномодулирующие свойства опиоидов также связывают с центральными нейро-эндокринными, нейро-парокринными и периферическими механизмами [35]. Существуют доказательства влияния опиоидов на циркадный ритм адренкортикотропного гормона и кортизола, сопровождающееся повышением продукции данных гормонов и иммуносупрессией [35]. Известно также, что на поверхности ряда иммунных клеток обнаружены высокоаффинные (или высокоаффинные?) μ , δ , κ опиоидные рецепторы [36].

Морфин

Существуют экспериментальные данные, доказывающие наличие у морфина иммунорегуляторных свойств, ослабляющих СВО после ИК [37]. Выявлено, что морфин ингибирует воспалительную активацию гранулоцитов и макрофагов, что приводит к редукции фагоцитоза и значительному снижению продукции цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО. Считается, что эти свойства морфина опосредованы воздействием на μ -3 морфин-селективные рецепторы моноцитов и гранулоцитов [37]. G.S. Murphy et al. продемонстрировали снижение уровней цитокинов, ингибирование экспрессии молекул адгезии и низкую частоту послеоперационной гипертермии после кардиохирургических вмешательств с ИК при использовании в общей многокомпонентной анестезии морфина [38]. Дано описание более пролонгированной послеоперационной анальгезии при использовании морфина [39], которая также может быть связана с иммунорегуляторными свойствами этого опиоида [40].

Фентанил

Фентанил – наркотический анальгетик, широко используемый интраоперационно. Известно, что фентанил усиливает цитотоксичность натуральных киллеров (НК-клеток), увеличивая их количество. В то же время продукция супероксида полиморф-

ноядерными лейкоцитами и количество В и Т лимфоцитов оставались неизменными у здоровых добровольцев, получавших фентанил [7, 41]. Данные свойства фентанила опосредованы его центральным действием и не связаны с прямым влиянием на иммунные клетки. В отличие от морфина фентанил не имеет сродства с μ -3 опиоидными рецепторами и по этой причине лишен способности прямого влияния на систему клеточного иммунитета [42].

Местные анестетики

Местные анестетики влияют напрямую на функцию полиморфонуклеарных лейкоцитов, макрофагов и моноцитов. Предполагается, что лидокаин и ропивакаин подавляют экспрессию адгезивных молекул CD11b/CD18 на поверхности полиморфонуклеарных лейкоцитов, регулируемую ФНО [43]. Возможно, этим объясняется снижение агрегации, миграции и аккумуляции в очаге воспаления при использовании местных анестетиков. При этом возможно увеличение восприимчивости организма к инфекции и уменьшение контроля бактериальной пролиферации [44].

В то же время описан антибактериальный эффект местных анестетиков как *in vitro*, так и *in vivo*, однако лишь в больших концентрациях. Так, в одном из исследований лидокаин подавлял рост *Escherichia coli* и *Streptococcus pneumoniae*. В другом исследовании лидокаин также снижал рост *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Таким образом, местные анестетики в обычных дозировках теоретически увеличивают риск развития инфекции, в то время как антибактериальный и противовирусный эффект развивается при использовании больших дозировок [5, 6, 43, 44].

Клиническое применение противовоспалительных свойств анестетиков

Противовоспалительные свойства анестетиков могут сыграть как положительную, так и отрицательную роль в послеоперационном ведении пациентов. Для большинства стабильных пациентов с сохранной функцией иммунной системы иммуносупрессивное влияние анестетиков незначимо [45]. Однако для пациентов со сниженным иммунитетом, тяжелой сопутствующей патологией, пожилого возраста данный эффект анестетиков может способствовать развитию в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, увеличению заболеваемости и смертности [46]. Поскольку количество подобных пациентов возрастает с каждым годом, анестезиолог-реаниматолог должен тщательно подходить к выбору и использованию анестетиков.

В то же время иммуносупрессивный эффект анестетиков может быть терапевтически полезен, снижая выраженность воспалительной реакции

при ишемически-реперфузионных повреждениях, развитии СВО и острым респираторным дистресс-синдромом (остром респираторном дистресс-синдроме?). Так, ряд авторов наблюдали иммунорегуляторные свойства у некоторых анестетиков, ослабляющие проявления СВО во время кардиохирургических вмешательств с ИК. В 2007 г. G. S. Murphy et al. продемонстрировали в клинических условиях противовоспалительные эффекты морфина при вмешательствах по поводу реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Авторы обнаружили меньшую концентрацию ИЛ-6 и адгезивных молекул CD 11b и CD 18 после операции при применении морфина в сравнении с фентанилом [38]. Подобные результаты с более широким спектром цитокинов получены в другом исследовании в 2017 г. [47]. S. Sayed et al. также показали способность компонентов анестезии снижать проявления СВО во время кардиохирургических вмешательств по поводу приобретенных пороков сердца [48]. Однако большинство имеющихся исследований, посвященных влиянию анестетиков на воспалительный ответ, получены в экспериментальных условиях *in vitro*.

В то время как в операционной введение анестетиков ограничено по времени, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при необходимости пациенты могут длительно получать анестетики с целью седации. В таких условиях иммуносупрессивные свойства анестетиков могут оказать выраженное отрицательное влияние. Так, описаны частые инфекционные осложнения у пациентов, длительно получавших инфузию тiopентала [7, 21]. В настоящее время препаратами

выбора с целью седации в отделении реанимации и интенсивной терапии являются пропофол и бензодиазепины, также обладающие иммуносупрессивными свойствами. С целью снижения риска развития неблагоприятных эффектов данных препаратов необходимо использовать минимально возможные дозировки и длительность введения.

Заключение

Влияние различных компонентов общей анестезии на иммунную систему пациента может быть разнонаправленным. В условиях кардиохирургического оперативного вмешательства с высоким риском развития СВО эти свойства препаратов, используемых для анестезии, могут как благоприятно воздействовать на течение послеоперационного периода, так и способствовать развитию осложнений. Механизм данного влияния объясняется, с одной стороны, подавлением реакции организма на стресс, с другой – прямым действием анестетиков на иммунокомпетентные клетки. Практическое использование противовоспалительных свойств анестетиков мало изучено и требует проведения дальнейших клинических исследований.

Конфликт интересов

Адджигалиев Р.Р. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Баутин А.Е. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Пасюга В.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Адджигалиев Руслан Рафаэлевич, врач высшей категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация;

Баутин Андрей Евгеньевич, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, доктор медицинских наук, доцент, врач высшей категории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Пасюга Вадим Владимирович, заведующий отделения анестезиологии-реаниматологии, кандидат медицинских наук, врач высшей категории Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

APP – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Author Information Form

Adzhigaliev Ruslan R., anesthesiologist and intensivist at the Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation;

Bautin Andrei E., PhD, Head of the Intensive Care Research Laboratory, Associate Professor at the Department of Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Pasyuga Vadim V., PhD, Head of the Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation

Author Contribution Statement

ARR – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BAE – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

PBB – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

BAE – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PVV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kohl B.A., Deutschman C.S. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006; 12: 325–332.
- Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Clin.* 2000; 16: 337–52. doi:10.1016/S0749-0704(05)70113-5.
- Nesher N., Frolkis I., Vardi M., Sheinberg N., Bakir I., Caselman F. et al. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J. Card. Surg.* 2006; 21: 395–402. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00272.x
- Stassano P., Di Tommaso L., Monaco M., Iesu S., Brando G., Buonpane S., Ambrosio G., Di Benedetto G., Pepino P. Myocardial revascularization by left ventricular assisted beating heart is associated with reduced systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 46–52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.098.
- Colucci D.G., Puig N.R., Hernandez P.R. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics.* 2013; 1: 21–38.
- Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth.* 2008; 22: 263–77. doi: 10.1007/s00540-008-0626-2.
- Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 493–507.
- Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:242709. doi: 10.1155/2015/242709.
- Loix S., De Kock M., Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2011; 62: 47–58.
- Kock M., Loix S., Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19: 403–10. doi: 10.1111/cns.12104.
- Welters I.D., Hafer G., Menzebach A., Mühling J., Neuhäuser C., Browning P., Goumon Y.
- Author information et al. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, Interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 934–41. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa.
- Hirota K., Lambert D.G. Ketamine: new uses for an old drug? *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 123–6. doi: 10.1093/bja/aer221.
- Heller A., Heller S., Blecken S., Urbaschek R., Koch T. Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 518–26.
- Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G.M., Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 266–71.
- Memiş D., Hekimoğlu S., Vatan I., Yandım T., Yüksel M. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 550–2. doi: 10.1093/bja/aem017
- Zavala F., Haumont J., Lenfant M. Interaction of benzodiazepines with mouse macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 106: 561–6.
- Kim S.N., Son S.C., Lee S.M., Kim C.S., Yoo D.G., Lee S.K., Hur G.M., Park J.B., Jeon B.H. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology.* 2006; 105: 105–10. DOI: 10.1097/0000542-200607000-00019
- Szekely A., Heindl B., Zahler S., Conzen P.F., Becker B.F. Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postischemic adhesion of neutrophils in the guinea pig heart. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1293–300.
- Heine J., Leuwer M., Scheinichen D., Arseniev L., Jaeger K., Piepenbrock S. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77: 387–92.
- Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Niwa Y. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 159–65. doi: 10.1097/0000539-199801000-00032
- Eberhardt K.E., Thimm B.M., Spring A., Maskos W.R. Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study. *Infection.* 1992; 20: 12–8.
- Corcoran T.B., Engel A., Sakamoto H., O'Callaghan-Enright S., O'Donnell A., Heffron J.A., et al. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18: 592–604. doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.018
- Petros A.J., Bogle R.G., Pearson J.D. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 6–7.
- Mathy-Hartert M., Mouithys-Mickalad A., Kohnen S., Deby-Dupont G., Lamy M., Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia.* 2000; 55: 1066–71.
- Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K., Shiga M., Maekawa N., Obara H. et al. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 695–700.
- Christiansen C.L., Ahlburg P., Jakobsen C.J., Andresen E.B., Paulsen P.K. The influence of propofol and midazolam/halothane anesthesia on hepatic SvO₂ and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1998; 12: 418–21.
- Gilliland H.E., Armstrong M.A., Carabine U., McMurray T.J. The choice of anesthetic maintenance technique influences the anti-inflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 1997; 85: 1394–8.
- Galley H.F., Dubbels A.M., Webster N.R. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1289–93.
- Cleary T.G., Pickering L.K. Mechanisms of intralipid effect on polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1983; 11: 21–6.
- Li B., Li Y., Tian S., Wang H., Wu H., Zhang A., Gao C. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12342. doi: 10.1038/srep12342.
- Louvier N., Lancon J.P. Do halogenated anesthetics protect from ischemic and reperfusion myocardial injuries? *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1994; 13: 690–8.
- Blum F.E., Zuo Z. Volatile anesthetics-induced neuroinflammatory and anti-inflammatory responses. *Med. Gas. Res.* 2013; 3: 16. doi: 10.1186/2045-9912-3-16
- Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat. Med.* 2006; 20: 9–15.

35. Lysle D.T., Hoffman K.E., Dykstra L.A. Evidence for the involvement of the caudal region of the periaqueductal gray in a subset of morphine-induced alterations of immune status. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1996; 277: 1533–40.

36. Al-Hashimi M., Scott W.M., Thompson J.P., Lambert D.G. Editor's choice: Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111: 80–8. doi: 10.1093/bja/aet153.

37. Stefano G.B., Rodriguez M., Glass R., Cesares F., Hughes T.K., Bilfinger T.V. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment. *J. Cardiovasc. Surg.* 1995; 36 (1): 25–30.

38. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M., Hughes T.K. Jr., Magazine H.I., Bilfinger T.V., Hartman A.R., Fricchione G.L., Liu Y., Makman M.H. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit. Rev. Immunol.* 1996; 16 (2): 109–144. doi: 10.1615/critrevimmunol.v16.i2.10

39. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Avram M.J., Vender J.S. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (6): 1334–1342. doi: 10.1213/01.ane.0000264108.47280.f5

40. Claxton A.R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth. Analg.* 1997; 84 (3): 509–514.

41. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Greenberg S.B., Avram M.J., Vender J.S., Sherwani S.S., Nisman M., Doroski V. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (2): 311–319.

doi: 10.1213/ane.0b013e3181a90adc.

42. Taylor N.M., Lacoumenta S., Hall G.M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia.* 1997; 52 (2): 112–115.

43. Jacobs R., Karst M., Scheinichen D., Bevilacqua C., Schneider U., Heine J., Schedlowski M., Schmidt R.E. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21: 445–54. doi: 10.1016/s0192-0561(99)00025-9

44. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50: 265–82. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x

45. Hahnenkamp K., Herroeder S., Hollmann M.W. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 509–27. doi: 10.1016/j.bpa.2004.01.004

46. Toft P., Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2008; 19: 349–53. doi: 10.1016/j.cacc.2008.07.009

47. Homburger J.A., Meiler S.E. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006; 19: 423–8. doi: 10.1097/01.aco.0000236143.61593.14

48. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Илов Н.Н., Пасюга В.В., Тарасов Д.Г. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2017; 14 (5): 34–40.

49. Sayed S., Maghraby H., Momen S., Hassan L., Asker F., Sayed D., Elgezawi E. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery. *Anesth. Clin. Res.* 2014, 5 (6): 412–20. doi:10.4172/2155-6148.1000412

REFERENCES

1. Kohl B.A., Deutschman C.S. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006; 12: 325–332.

2. Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Clin.* 2000; 16: 337–52. doi:10.1016/S0749-0704(05)70113-5.

3. Neshar N., Frolkis I., Vardi M., Sheinberg N., Bakir I., Caselman F. et al. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J. Card. Surg.* 2006; 21: 395–402. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00272.x

4. Stassano P., Di Tommaso L., Monaco M., Iesu S., Brando G., Buonpane S., Ambrosio G., Di Benedetto G., Pepino P. Myocardial revascularization by left ventricular assisted beating heart is associated with reduced systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 46–52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.098.

5. Colucci D.G., Puig N.R., Hernandez P.R. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics.* 2013; 1: 21–38.

6. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth.* 2008; 22: 263–77. doi: 10.1007/s00540-008-0626-2.

7. Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 493–507.

8. Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:242709. doi: 10.1155/2015/242709.

9. Loix S., De Kock M., Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2011; 62: 47–58.

10. Kock M., Loix S., Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19: 403–10. doi: 10.1111/cns.12104.

11. Welters I.D., Hafer G., Menzebach A., Mühling J., Neuhäuser C., Browning P., Goumon Y.

12. Author information et al. Ketamine inhibits transcription

factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, Interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 934–41. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa.

13. Hirota K., Lambert D.G. Ketamine: new uses for an old drug? *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 123–6. doi: 10.1093/bja/aer221.

14. Heller A., Heller S., Blecken S., Urbaschek R., Koch T. Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 518–26.

15. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G.M., Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 266–71.

16. Memiş D., Hekimoğlu S., Vatan İ., Yandım T., Yüksel M. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 550–2. doi: 10.1093/bja/aem017

17. Zavala F., Haumont J., Lenfant M. Interaction of benzodiazepines with mouse macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 106: 561–6.

18. Kim S.N., Son S.C., Lee S.M., Kim C.S., Yoo D.G., Lee S.K., Hur G.M., Park J.B., Jeon B.H. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology.* 2006; 105: 105–10. DOI: 10.1097/0000542-200607000-00019

19. Szekeley A., Heindl B., Zahler S., Conzen P.F., Becker B.F. Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postischemic adhesion of neutrophils in the guinea pig heart. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1293–300.

20. Heine J., Leuwer M., Scheinichen D., Arseniev L., Jaeger K., Piepenbrock S. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77: 387–92.

21. Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Niwa Y. The inhibitory effects of thiopental,

- midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 159–65. doi: 10.1097/00000539-199801000-00032
22. Eberhardt K.E., Thimm B.M., Spring A., Maskos W.R. Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study. *Infection.* 1992; 20: 12–8.
23. Corcoran T.B., Engel A., Sakamoto H., O'Callaghan-Enright S., O'Donnell A., Heffron J.A., et al. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18: 592–604. doi: 10.1053/j.vca.2004.07.018
24. Petros A.J., Bogle R.G., Pearson J.D. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 6–7.
25. Mathy-Hartert M., Mouithys-Mickalad A., Kohnen S., Deby-Dupont G., Lamy M., Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia.* 2000; 55: 1066–71.
26. Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K., Shiga M., Maekawa N., Obara H. et al. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 695–700.
27. Christiansen C.L., Ahlburg P., Jakobsen C.J., Andresen E.B., Paulsen P.K. The influence of propofol and midazolam/halothane anesthesia on hepatic SvO₂ and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1998; 12: 418–21.
28. Gilliland H.E., Armstrong M.A., Carabine U., McMurray T.J. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 1997; 85: 1394–8.
29. Galley H.F., Dubbels A.M., Webster N.R. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1289–93.
30. Cleary T.G., Pickering L.K. Mechanisms of intralipid effect on polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1983; 11: 21–6.
31. Li B., Li Y., Tian S., Wang H., Wu H., Zhang A., Gao C. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12342. doi: 10.1038/srep12342.
32. Louvier N., Lancon J.P. Do halogenated anesthetics protect from ischemic and reperfusion myocardial injuries? *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1994; 13: 690–8.
33. Blum F.E., Zuo Z. Volatile anesthetics-induced neuroinflammatory and anti-inflammatory responses. *Med. Gas. Res.* 2013; 3: 16. doi: 10.1186/2045-9912-3-16
34. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat. Med.* 2006; 20: 9–15.
35. Lysle D.T., Hoffman K.E., Dykstra L.A. Evidence for the involvement of the caudal region of the periaqueductal gray in a subset of morphine-induced alterations of immune status. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1996; 277: 1533–40.
36. Al-Hashimi M., Scott W.M., Thompson J.P., Lambert D.G. Editor's choice: Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111: 80–8. doi: 10.1093/bja/aet153.
37. Stefano G.B., Rodriguez M., Glass R., Cesares F., Hughes T.K., Bilfinger T.V. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment. *J. Cardiovasc. Surg.* 1995; 36 (1): 25–30.
38. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M., Hughes T.K. Jr., Magazine H.I., Bilfinger T.V., Hartman A.R., Fricchione G.L., Liu Y., Makman M.H. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit. Rev. Immunol.* 1996; 16 (2): 109–144. doi: 10.1615/critrevimmunol.v16.i2.10
39. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Avram M.J., Vender J.S. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (6): 1334–1342. doi: 10.1213/01.ane.0000264108.47280.f5
40. Claxton A.R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth. Analg.* 1997; 84 (3): 509–514.
41. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Greenberg S.B., Avram M.J., Vender J.S., Sherwani S.S., Nisman M., Doroski V. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (2): 311–319. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a90adc.
42. Taylor N.M., Lacoumenta S., Hall G.M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia.* 1997; 52 (2): 112–115.
43. Jacobs R., Karst M., Scheinichen D., Bevilacqua C., Schneider U., Heine J., Schedlowski M., Schmidt R.E. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21: 445–54. doi: 10.1016/s0192-0561(99)00025-9
44. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50: 265–82. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x
45. Hahnenkamp K., Herroeder S., Hollmann M.W. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 509–27. doi: 10.1016/j.bpa.2004.01.004
46. Toft P., Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2008; 19: 349–53. doi: 10.1016/j.cacc.2008.07.009
47. Homburger J.A., Meiler S.E. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006; 19: 423–8. doi: 10.1097/01.aco.0000236143.61593.14
48. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Илов Н.Н., Пасюга В.В., Тарасов Д.Г. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2017; 14 (5): 34–40.
49. Sayed S., Maghraby H., Momen S., Hassan L., Asker F., Sayed D., Elgezawi E. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery. *Anesth. Clin. Res.* 2014, 5 (6): 412–20. doi:10.4172/2155-6148.1000412

Для цитирования: Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, В.В. Пасюга. Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019; 8 (4): 145–152. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152

To cite: R.R. Adzhigaliev, A.E. Bautin, V.V. Pasyuga. Effects of general anesthesia on systemic inflammatory response during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4): 145–152. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152