

# РАЗЛИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ДИНАМИКУ АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р. Р. АДЖИГАЛИЕВ<sup>1</sup>, А. Е. БАУТИН<sup>2</sup>, Н. Н. ИЛОВ<sup>1</sup>, В. В. ПАСЮГА<sup>1</sup>, Д. Г. ТАРАСОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, г. Астрахань, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Согласно экспериментальным данным, морфин обладает противовоспалительными свойствами, которые могут снизить проявления системного воспалительного ответа (СВО) после процедур искусственного кровообращения (ИК).

**Цель:** изучить влияние различных наркотических анальгетиков на активность некоторых маркеров СВО в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК.

**Материалы и методы.** В ходе одноцентрового, рандомизированного, проспективного исследования изучали динамику концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (ФНО) до ИК, через 1, 3 и 24 ч после окончания ИК у 60 пациентов, рандомизированных в две группы. Пациенты 1-й группы ( $n = 30$ ) получали анестезию с использованием фентанила, 2-й ( $n = 30$ ) – с применением морфина. Группы не различались по клинико-демографическим показателям и характеристикам операций у больных.

**Результаты.** Обнаружено выраженное увеличение концентрации всех маркеров воспаления уже через 1 ч после отключения ИК в обеих группах, что свидетельствовало о развитии СВО. В группе морфина активность маркеров была ниже, чем в группе фентанила. Так, концентрация ИЛ-6 через 3 ч после ИК составляла 155 (113; 180) против 178 (102; 236) пг/мл ( $p = 0,006$ ), ИЛ-8 через 1 ч после ИК – 37,4 (25,4; 50,2) против 52,6 (24; 91,4) пг/мл ( $p = 0,03$ ), уровень ФНО через 1 ч достиг 10,7 (8,6; 15,9) против 15,7 (11,4; 23,1) пг/мл ( $p = 0,01$ ), через 3 ч – 9,7 (8,3; 13,8) против 14,1 (9,6; 18,8) пг/мл ( $p = 0,04$ ). Однако различий в показателях клинического течения между группами не было.

**Заключение.** Полученные результаты показывают способность морфина снижать экспрессию провоспалительных маркеров при использовании во время кардиохирургических вмешательств в условиях ИК.

**Ключевые слова:** кардиохирургия; искусственное кровообращение, морфин, фентанил, системный воспалительный ответ

**Для цитирования:** 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 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 34-40. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40

## VARIOUS EFFECTS OF NARCOTIC ANALGESICS ON THE CHANGES IN CYTOKINE ACTIVITIES DURING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

R. R. ADZHIGALIEV<sup>1</sup>, A. E. BAUTIN<sup>2</sup>, N. N. ILOV<sup>1</sup>, V. V. PASYUGA<sup>1</sup>, D. G. TARASOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

According to experimental data, morphine possesses certain anti-inflammatory properties, which can reduce the manifestations of system inflammatory response (SIR) after cardiopulmonary bypass.

**Objective:** to investigate the effect of various narcotic analgesics on the activity of some SIR markers during peri-operative period of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Subjects and methods.** During the one-centered randomized prospective study, the changes in the concentration of interleukin-6, (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor (TNF) were followed up before cardiopulmonary bypass, and in 1, 3 and 24 hours after it in 60 patients, randomly divided into 2 groups. Patients of Group 1 ( $n = 30$ ) received anesthesia with phentanyl, those from Group 2 ( $n = 30$ ) received morphine. The groups did not differ in their clinical and demographic parameters and surgery types, performed in them.

**Results.** The significant increase in the concentration of all inflammatory markers was observed in 1 hour after cardiopulmonary bypass was off, which was the evidence of SIR development. In the Group on morphine, the activity of markers was lower versus the Group on phentanyl. Thus, concentration of IL-6 in 3 hours after cardiopulmonary bypass made 155 (113; 180) versus 178 (102; 236) pg/ml ( $p = 0.006$ ), IL-8 in 1 hour after cardiopulmonary bypass made 37.4 (25.4; 50.2) versus 52.6 (24; 91.4) pg/ml ( $p = 0.03$ ), in 1 hour the level of TNF achieved 10.7 (8.6; 15.9) versus 15.7 (11.4; 23.1) pg/ml ( $p = 0.01$ ), and in 3 hours it made – 9.7 (8.3; 13.8) versus 14.1 (9.6; 18.8) pg/ml ( $p = 0.04$ ). However, there was no difference in the clinical course parameters between the Groups.

**Conclusion.** The obtained results prove the morphine potential to reduce the expression of pro-inflammatory markers when used during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Key words:** cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, morphine, phentanyl, system inflammatory response

**For citations:** Adzhigaliev R. R., Bautin A. E., Ilov N. N., Pasyuga V. V., Tarasov D. G. Various effects of narcotic analgesics on the changes in cytokine activities during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 34-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40

Известно, что использование искусственного кровообращения (ИК) приводит к инициации системного воспалительного ответа (СВО), который, в свою очередь, ассоциирован с послеоперационным повреждением и развитием полиорганной недостаточности [5, 10]. В последнее время стало появляться все больше публикаций, отражающих возможность применяемого анестезиологического пособия оказывать влияние на воспалительный ответ после вмешательств на сердце в условиях ИК [8, 13, 16, 17]. Так, имеются экспериментальные данные, доказывающие наличие у морфина иммунорегуляторных свойств, ослабляющих СВО после ИК. Показано, что морфин ингибирует воспалительную активацию гранулоцитов и макрофагов, что приводит к редукции фагоцитоза и значительному снижению продукции цитокинов – интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли (ФНО). Считается, что эти свойства морфина опосредованы воздействием на  $\mu$ -3 морфин-селективные рецепторы моноцитов и гранулоцитов [16]. Фентанил – наркотический анальгетик, который часто используется в периоперационном периоде вмешательств на сердце, не имеет сродства с этими рецепторами и по этой причине лишен способности влияния на систему клеточного иммунитета [17]. В одном из исследований продемонстрированы снижение воспалительного высвобождения цитокинов, ингибирование экспрессии молекул адгезии и низкая частота послеоперационной гипертермии при использовании в общей многокомпонентной анестезии морфина [8]. Дано описание более пролонгированной послеоперационной анальгезии при использовании морфина [4], которая также может быть связана с иммунорегуляторными свойствами этого опиоида [9]. Учитывая возможную роль провоспалительных цитокинов в модуляции боли, эти свойства морфина дают ему дополнительные преимущества перед другими наркотическими анальгетиками. Между тем указанные исследования выполнены в малых группах пациентов, авторы изучали преимущественно концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8, что подчеркивает актуальность продолжения научного поиска в этом направлении.

Цель исследования: изучить влияние различных наркотических анальгетиков на динамику активности маркеров системного воспаления в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК.

## Материал и методы

В данное одноцентровое, рандомизированное, проспективное, клиническое исследование включено 60 пациентов (22 женщины и 38 мужчин, средний возраст  $56,3 \pm 8,1$  года), которым в 2013–2016 гг. выполнены операции на сердце в Астраханском Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦССХ» (г. Астрахань).

Критерии включения в исследование: планируемое вмешательство на сердце в условиях ИК, возраст от 18 до 70 лет, подписанное добровольное информированное согласие на участие. Критерии не включения: повторные вмешательства на сердце, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30%, хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л), легочная гипертензия более I ст. по данным дооперационной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), непереносимость фентанила или морфина, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, перенесенный менее 1 мес. до вмешательства, использование на дооперационном этапе баллонной аортальной контрпульсации и/или инотропных препаратов, аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы в активной фазе, прием глюкокортикостероидов до операции.

Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были рандомизированы методом конвертов в две группы. Пациенты 1-й группы ( $n = 30$ ) получали анестезию с инфузией фентанила в дозе  $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , 2-й группы ( $n = 30$ ) – с инфузией морфина в дозе  $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ .

**Анестезия.** Премедикация включала прием внутрь  $0,02 \text{ мг/кг}$  феназепама накануне и за 1 ч до поступления пациента в операционную, а также введение  $0,05 \text{ мг/кг}$  мидозалама внутривенно за 30 мин до операции. После начала мониторинга пяти отведений ЭКГ и пульсоксиметрии под местной анестезией устанавливали периферический венозный катетер и катетеризировали периферическую артерию для измерения инвазивного артериального давления. Индукция анестезии предполагала использование пропофола ( $1\text{--}2 \text{ мг/кг}$ ), пипикурония ( $0,07\text{--}0,1 \text{ мг/кг}$ ), морфина в дозе  $0,1\text{--}0,2 \text{ мг/кг}$  (1-я группа) либо фентанила в дозе  $5 \text{ мкг/кг}$  (2-я группа). В условиях общей анестезии катетеризировали правую внутреннюю яремную вену. После индукции анестезии в зависимости от результатов рандомизации проводили инфузию морфина ( $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ) либо фентанила ( $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ) через инфузомат до конца операции. Поддержание анестезии достигалось использованием ингаляционной анестезии севофлураном в дозе  $0,8 \text{ МАК}$ . Обязательным было интраоперационное проведение чреспищеводной ЭхоКГ.

**Протокол искусственного кровообращения.** Всем пациентам выполняли срединную стернотомию и ИК с использованием роликовых насосов в непульсирующем режиме и мембранного оксигенатора. Анестезию во время ИК поддерживали ингаляцией севофлурана в воздушно-кислородную смесь оксигенатора в дозе  $0,7 \text{ МАК}$  и введением пипекурония ( $0,05 \text{ мг/кг}$ ). Целевой уровень антикоагуляции (активированное время свертывания более 450 с) на этапе ИК достигали введением гепарина в дозе  $300 \text{ ед./кг}$ . Среднее давление во время ИК поддерживалось  $50\text{--}85 \text{ мм рт. ст.}$ , скорость потока перфузии –  $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ . Все операции проводили в

условиях нормотермии. Объем первичного заполнения контура аппарата ИК содержал кристаллоидный раствор с добавлением модифицированного желатина, маннита 15%, натрия гидрокарбоната, калия хлорида и гепарина. Гематокрит во время ИК поддерживали выше 22%, после ИК – выше 27%. При необходимости проводили трансфузии донорских эритроцитов. С момента окончания операции и до момента решения о пробуждении пациента в палате реанимации проводили инфузию пропофола.

**Конечные точки исследования.** В обеих группах изучали первичные конечные точки: уровни маркеров системного воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) до ИК, через 1, 3 и 24 ч после остановки ИК. Регистрировали вторичные конечные точки: продолжительность искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в отделении реанимации (ОРИТ) и в стационаре, длительность инфузии симпатомиметиков, осложнения (дыхательная недостаточность; септический процесс; сердечно-сосудистая недостаточность, требующая инотропной или вазопрессорной поддержки; смертельный исход).

**Статистический анализ.** Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовали пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft, США). Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля) при ненормальном распределении и как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) при нормальном распределении. Сравнение в исследуемых группах и анализ связи проводили при помощи непараметрических методов. Критический уровень достоверности нулевой

статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

## Результаты

Полученные после рандомизации группы не различались по основным клинико-демографическим показателям и характеристикам перенесенного оперативного вмешательства (табл. 1).

Исследование выявило признаки развития системной воспалительной реакции после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. Этот факт подтверждался значительным ростом активности всех изучаемых маркеров воспаления. Своего максимального уровня цитокины достигали к 1-му или 3-му ч после прекращения ИК с постепенным снижением концентрации к концу 1-х сут. Из материалов, представленных на рис. 1 и в табл. 2, следует, что активность ИЛ-6 статистически значимо превышала исходные показатели на всех этапах исследования в обеих группах. Аналогичным образом после проведения ИК в точках 1, 3 и 24 ч статистически значимо концентрация ИЛ-8 превышала исходные показатели как в группе фентанила, так и в группе морфина (рис. 2, табл. 2), подобная динамика подтверждена и для ФНО (рис. 3, табл. 2).

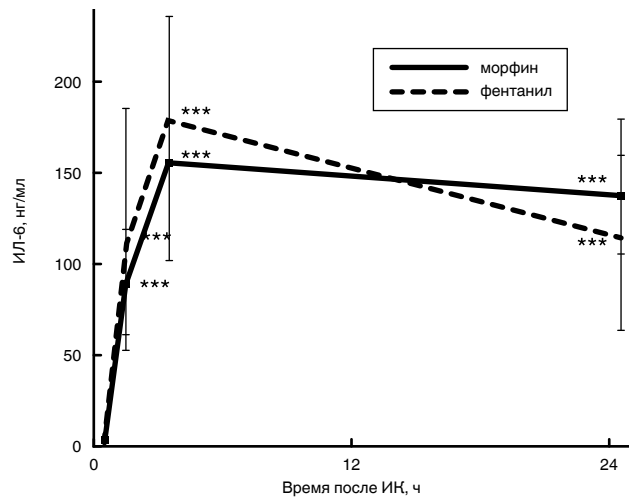
Показано, что в случаях использования морфина рост активности цитокинов был выражен в меньшей степени, чем при применении фентанила. Как следует из данных табл. 2, через 1 и 3 ч после прекращения ИК имелась тенденция к меньшему содержанию маркеров воспаления в группе морфина в сравнении с группой фентанила. Статистическое подтверждение противовоспалительное влияние морфина получило при анализе различий активности ИЛ-6 в точке 3 ч,

**Таблица 1.** Клинико-демографические показатели пациентов и характеристика выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль)

**Table 1.** Clinical and demographic parameters of the patients and characteristics of surgeries performed in the Groups, median (25th and 75th percentiles)

Показатели	Группа «Фентанил» (n = 30)	Группа «Морфин» (n = 30)	p
Клинико-демографическая характеристика			
Пол, муж/жен	18/12	20/10	0,5
Возраст, лет	60 (51,5; 62)	55 (52; 58)	0,3
ИМТ	29 (28; 32)	29 (26; 34)	0,2
ХОБЛ, абс. (%)	15 (50%)	15 (50%)	0,4
ФВ ЛЖ, %	53 (45; 59)	51 (47; 59)	0,6
Объем оперативного вмешательства			
Коронарное шунтирование, абс. (%),	23 (77%)	25 (83%)	0,5
Протезирование клапанов сердца, абс. (%)	2 (7%)	0	0,2
Коронарное шунтирование в сочетании с протезированием клапанов сердца, абс. (%)	4 (13%)	2 (7%)	0,3
Коронарное шунтирование в сочетании с пластикой аневризмы ЛЖ, абс. (%)	1 (3%)	3 (10%)	0,3
Длительность ИК, мин.	94 (77; 104)	81 (73; 107)	0,5
Продолжительность операции, мин	175 (155; 185)	165 (155; 195)	0,5

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИК – искусственное кровообращение



**Рис. 1.** Динамика концентрации интерлейкина-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с исходными значениями

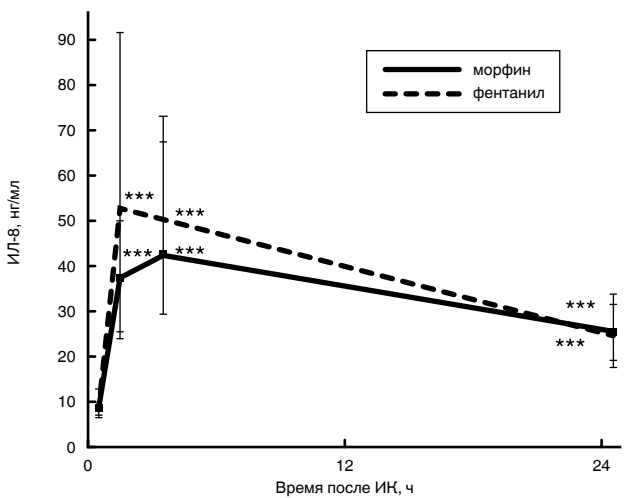
**Fig. 1.** Changes in interleukin-6 concentration in blood plasma of the patients enrolled into the study; \*\*\* –  $p < 0.001$  versus initial values

ИЛ-8 в точке 1 ч, ФНО в точках 1 и 3 ч. Кроме того, обнаружена тенденция к меньшему значению площади под кривой концентрации интерлейкинов при использовании морфина, а для ФНО это различие было статистически значимым (табл. 2).

**Таблица 2.** Динамика концентрации цитокинов в плазме крови в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль)

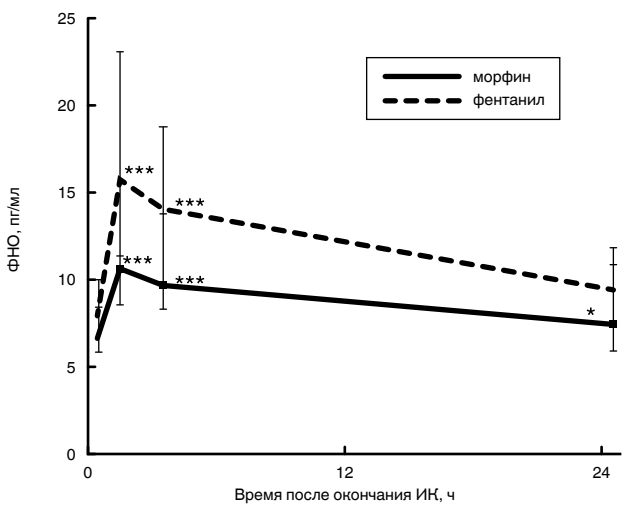
**Table 2.** Changes in cytokine' concentration in blood plasma in the Groups, median (25th and 75th percentiles)

Уровень цитокинов	Группа «Фентанил» (n = 30)	Группа «Морфин» (n = 30)	p
ИЛ-6, пг/мл			
Исходно	2,91 (2; 4,28)	2,86 (2; 7,06)	> 0,1
через 1 ч	111 (53,1; 185)	88,5 (61,2; 119)	> 0,1
через 3 ч	178 (102; 236)	155 (113; 180)	0,006
через 24 ч	114,5 (63,1; 160)	137 (106; 179)	> 0,1
Площадь под кривой, пг/мл/24ч	3 510,1 (3 079,3; 4 427,4)	3 347 (2 464,1; 4 740,4)	> 0,1
ИЛ-8, пг/мл			
Исходно	9,1 (6,51; 12,8)	8,49 (7,2; 9,95)	> 0,1
через 1 ч	52,6 (24; 91,4)	37,4 (25,4; 50,2)	0,033
через 3 ч	50, 25 (29,7; 73)	42,3 (29,4; 67,4)	> 0,1
через 24 ч	24,65 (19,2; 33,9)	25,5 (17,7; 31,6)	> 0,1
Площадь под кривой, пг/мл/24 ч	1 062,4 (830,4; 1 372,5)	807 (536; 1 161,2)	
ФНО, пг/мл			
Исходно	8,02 (6,64; 9,99)	6,59 (5,88; 8,36)	> 0,1
через 1 ч	15,7 (11,4; 23,1)	10,7 (8,6; 15,9)	0,014
через 3 ч	14,05 (9,59; 18,8)	9,66 (8,32; 13,8)	0,04
через 24 ч	9,5 (6,81; 10,9)	7,53 (6,02; 11,8)	> 0,1
Площадь под кривой, пг/мл/24 ч	276,3 (222,9; 350,8)	216,7 (172,9; 295,2)	0,01



**Рис. 2.** Динамика концентрации интерлейкина-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с исходными значениями

**Fig. 2.** Changes in interleukin-8 concentration in blood plasma of the patients enrolled into the study; \*\*\* –  $p < 0.001$  versus initial values



**Рис. 3.** Динамика концентрации фактора некроза опухоли в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с исходными значениями

**Fig. 3.** Changes in tumor necrosis factor concentration in blood plasma of the patients enrolled into the study; \* –  $p < 0.05$ , \*\*\* –  $p < 0.001$  versus initial values

Противовоспалительное воздействие морфина не повлияло на клиническое течение послеоперационного периода. Статистически значимых различий между группами в продолжительности респираторной поддержки и сроках использования инотропных и вазоактивных препаратов не выявили. Как следует из данных, представленных в табл. 3, исследуемые группы не различались по частоте развития осложнений раннего послеоперационного периода. Несмотря на обнаруженные противовоспалительные эффекты морфина, сроки пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре не различались между группами.

**Таблица 3. Показатели клинического течения послеоперационного периода в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль)****Table 3. Characteristics of clinical course of the post-operative period in the Groups, median (25th and 75th percentiles)**

Вторичные конечные точки	Группа «Фентанил» (n = 30)	Группа «Морфин» (n = 30)	p
Продолжительность респираторной поддержки, мин	420 (275; 540)	408 (304; 544)	0,2
Длительность инфузии симпатомиметиков, ч	4,08 (1,86; 6,3)	3,78 (2,1; 5,9)	0,4
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	23 (19; 50)	23 (20; 29)	0,4
Продолжительность пребывания в стационаре, ч	267 (213; 307)	245 (214; 302)	0,4
Осложнения: дыхательная недостаточность, абс. (%)	5 (17%)	4 (13%)	0,6
Осложнения: септический процесс, абс. (%)	0	0	0,5
Осложнения: сердечно-сосудистая недостаточность, требующая инотропной поддержки, абс. (%)	7 (23%)	8 (27%)	0,8
Летальность, абс. (%)	0	1 (3%)	0,5

## Обсуждение

Проведенное исследование указало на признаки развития системной воспалительной реакции при кардиохирургических вмешательствах, выполняемых в условиях ИК. Генерализованный воспалительный ответ подтверждался выраженным (многократным для ИЛ-6 и ИЛ-8) увеличением концентрации цитокинов в течение 1-х сут после завершения ИК. В то же время обнаружено, что, несмотря на сопоставимые факторы, оказывающие влияние на развитие СВО (характер вмешательства, длительность ИК и пережатия аорты, продолжительность операции) и исходно одинаковый уровень исследуемых цитокинов, в группе морфина показатели ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО были статистически значимо меньше, чем в группе фентанила.

Рядом авторов было показано, что применение морфина может уменьшить ответную реакцию иммунокомпетентных клеток на стимуляцию и снизить выброс медиаторов воспаления [8, 12]. Экспериментальные данные демонстрируют, что при использовании морфина наблюдается значительное подавление хемотаксиса, фагоцитоза, окислительной активности и способности отвечать на стимуляцию медиаторов воспаления моноцитов и гранулоцитов [14, 18]. При использовании морфина наблюдается снижение продукции ряда цитокинов. В исследованиях с применением мононуклеарных клеточных культур мышей и человека показана способность морфина угнетать продукцию ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 [1, 11, 15]. В свою очередь, имеются данные, указывающие на то, что фентанил, в отличие от морфина, не обладает противовоспалительными свойствами [2, 6, 7] и не влияет на продукцию медиаторов воспаления [3, 17]. Данное отличие связано с отсутствием способности фентанила влиять на морфин-селективные  $\mu$ 3-рецепторы, которые определены на гра-

нулоцитах, моноцитах и эндотелиальных клетках [6, 16, 18].

В 2007 г. G. S. Murphy et al. продемонстрировали в клинических условиях противовоспалительные эффекты морфина при вмешательствах на сердце в условиях ИК. Авторы обнаружили меньшую концентрацию ИЛ-6 через 3 и 24 ч после операции при применении морфина в сравнении с фентанилом [8]. Данное исследование показало подобные результаты, кроме того, подтверждены противовоспалительные свойства морфина на более широком наборе цитокинов (включая ИЛ-8 и ФНО). В отличие от вышеуказанной работы, противовоспалительное действие морфина в нашем случае было короче, через сутки после ИК различия между группами уже не обнаруживались.

## Ограничения исследования

В настоящем исследовании изучено ограниченное число медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО), не оценивали другие цитокины, адгезивные молекулы и систему комплемента. Не определяли концентрацию морфина в плазме, что позволило бы провести более точный анализ противовоспалительных эффектов этого наркотического анальгетика. Наконец, увеличение числа включенных в исследование пациентов, возможно, позволило бы не только продемонстрировать противовоспалительные свойства морфина, но и доказать влияние этих эффектов на клиническое течение раннего послеоперационного периода.

## Выводы

1. Кардиохирургические вмешательства в условиях ИК сопровождаются выраженным увеличением концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО.
2. Использование морфина в составе многокомпонентной анестезии при вмешательствах на сердце в условиях ИК снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bencsics A., Elenkov I. J., Vizi E. S. Effect of morphine on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in vivo: involvement of the sympathetic nervous system // *J. Neuroimmunol.* – 1997. – Vol. 73, № 1–2. – P. 1–6.
2. Bilfinger T. V., Fimiani C., Stefano G. B. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl // *Int. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 64 (Suppl. 1). – P. 61–66.
3. Brix-Christensen V., Tonnensen E., Sorensen I. J. et al. Effects of anesthesia based on high versus low doses of opioids on cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1998. – Vol. 42, № 1. – P. 63–70.
4. Claxton A. R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 84, № 3. – P. 509–514.
5. Hennein H. A., Ebba H., Rodriguez J. L. et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 108, № 4. – P. 626–635.
6. Krumholz W., Demel C., Jung S. et al. The influence of fentanyl and alfentanil on functions of human polymorphonuclear leukocytes in vitro // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1993. – Vol. 37, № 4. – P. 386–389.
7. Krumholz W., Endrass J., Knecht J. et al. The effects of midazolam, droperidol, fentanyl, and alfentanil on phagocytosis and killing of bacteria by polymorphonuclear leukocytes in vitro // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1995. – Vol. 39, № 5. – P. 624–627.
8. Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. et al. 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. – Vol. 104, № 6. – P. 1334–1342.
9. Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. et al. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 2. – P. 311–319.
10. Patrick D. A., Moore F. A., Moore E. E. et al. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure // *Am. J. Surg.* – 1996. – Vol. 172, № 5. – P. 425–431.
11. Roy S., Barke R. A., Loh H. H. MU-opioid receptor-knockout mice: role of opioid receptor in morphine mediated immune functions // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 1998. – Vol. 61, № 1–2. – P. 190–194.
12. Sayed S., Maghraby H., Momen S. et al. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery // *Anesth. Clin. Res.* – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 412–420.
13. Schneemilch C. E., Schilling T., Bank U. (2004) Effects of general anaesthesia on inflammation // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 493–507.
14. Stefano G. B., Kushnerik V., Rodriguez M. et al. Inhibitory effect of morphine on granulocytes stimulation by tumor necrosis factor and substance P // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1994. – Vol. 16, № 4. – P. 329–334.
15. Stefano G. B., Rodriguez M., Glass R. et al. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 36, № 1. – P. 25–30.
16. Stefano G. B., Scharrer B., Smith E. M. et al. Opioid and opiate immunoregulatory processes // *Crit. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 16, № 2. – P. 109–144.
17. Taylor N. M., Lacoumenta S., Hall G. M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery // *Anaesthesia*. – 1997. – Vol. 52, № 2. – P. 112–115.
18. Welters I. D., Menzebach A., Goumon Y. et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and  $\mu$ 3 opiate receptor-dependent mechanism // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – Vol. 111, № 1–2. – P. 139–145.

## REFERENCES

1. Bencsics A., Elenkov I. J., Vizi E. S. Effect of morphine on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in vivo: involvement of the sympathetic nervous system. *J. Neuroimmunol.*, 1997, vol. 73, no. 1-2, pp. 1-6.
2. Bilfinger T.V., Fimiani C., Stefano G. B. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *Int. J. Cardiol.*, 1998, vol. 64, suppl. 1), pp. 61-66.
3. Brix-Christensen V., Tonnensen E., Sorensen I.J. et al. Effects of anesthesia based on high versus low doses of opioids on cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1998, vol. 42, no. 1, pp. 63-70.
4. Claxton A.R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 84, no. 3, pp. 509-514.
5. Hennein H.A., Ebba H., Rodriguez J.L. et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, vol. 108, no. 4, pp. 626-635.
6. Krumholz W., Demel C., Jung S. et al. The influence of fentanyl and alfentanil on functions of human polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1993, vol. 37, no. 4, pp. 386-389.
7. Krumholz W., Endrass J., Knecht J. et al. The effects of midazolam, droperidol, fentanyl, and alfentanil on phagocytosis and killing of bacteria by polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1995, vol. 39, no. 5, pp. 624-627.
8. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H. et al. 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, vol. 104, no. 6, pp. 1334-1342.
9. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H. et al. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.*, 2009, vol. 109, no. 2, pp. 311-319.
10. Patrick D.A., Moore F.A., Moore E.E. et al. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am. J. Surg.*, 1996, vol. 172, no. 5, pp. 425-431.
11. Roy S., Barke R.A., Loh H.H. MU-opioid receptor-knockout mice: role of opioid receptor in morphine mediated immune functions. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1998, vol. 61, no. 1-2, pp. 190-194.
12. Sayed S., Maghraby H., Momen S. et al. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery. *Anesth. Clin. Res.*, 2014, vol. 5, no. 6, pp. 412-420.
13. Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U. (2004) Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2004, vol. 18, no. 3, pp. 493-507.
14. Stefano G.B., Kushnerik V., Rodriguez M. et al. Inhibitory effect of morphine on granulocytes stimulation by tumor necrosis factor and substance P. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1994, vol. 16, no. 4, pp. 329-334.
15. Stefano G.B., Rodriguez M., Glass R. et al. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1995, vol. 36, no. 1, pp. 25-30.
16. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M. et al. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit. Rev. Immunol.*, 1996, vol. 16, no. 2, pp. 109-144.
17. Taylor N.M., Lacoumenta S., Hall G.M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia*, 1997, vol. 52, no. 2, pp. 112-115.
18. Welters I.D., Menzebach A., Goumon Y. et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and  $\mu$ 3 opiate receptor-dependent mechanism. *J. Neuroimmunol.*, 2000, vol. 111, no. 1-2, pp. 139-145.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ,  
414011, г. Астрахань, ул. Покровская Роца, д. 4.

**Адджигалиев Руслан Рафаэлевич**

врач анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии-реанимации.  
Тел./факс: (8512) 31-10-69, (8512) 47-85-18.  
E-mail: adgigaliev@gmail.com

**Илов Николай Николаевич**

кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый  
хирург отделения хирургического лечения сложных  
нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.  
Тел./факс: (8512) 31-10-75, (8512) 47-85-18.  
E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

**Пасюга Вадим Владимирович**

врач анестезиолог-реаниматолог,  
заведующий отделением анестезиологии и реанимации.  
Тел./факс: (8512) 31-10-09, (8512) 47-85-18.  
E-mail: vadimpas2000@mail.ru

**Тарасов Дмитрий Георгиевич**

кандидат медицинских наук,  
врач сердечно-сосудистый хирург, главный врач.  
E-mail: fcssh@astra-cardio.ru

**Баутин Андрей Евгеньевич**

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский  
исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, доцент, заведующий  
научно-исследовательской лабораторией анестезиологии  
и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и  
реаниматологии.  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.  
E-mail: abautin@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

Federal Center for Cardiovascular Surgery,  
4, Pokrovskaya Roscha St.,  
Astrakhan, 414011

**Ruslan R. Adzhigaliev**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.  
Phone/Fax: (8512) 31-10-69, (8512) 47-85-18.  
E-mail: adgigaliev@gmail.com

**Nikolay N. Ilov**

Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon of the  
Department for Surgeries of Complicated Disorders of Cardiac  
Rhythm and Pacing.  
Phone/Fax: (8512) 31-10-75, (8512) 47-85-18.  
E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

**Vadim V. Pasyuga**

Anesthesiologist and Emergency Physician, Head  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone/Fax: (8512) 31-10-09, (8512) 47-85-18.  
E-mail: vadimpas2000@mail.ru

**Dmitry G. Tarasov**

Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon,  
Chief Doctor.  
E-mail: fcssh@astra-cardio.ru

**Andrey E. Bautin**

Almazov National Medical Research Center,  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of Research Laboratory of Anesthesiology  
and Intensive Care,  
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
2, Akkuratova St.,  
St. Petersburg, 197341.  
E-mail: abautin@mail.ru