

УДК 616.12-005.4-089.843-089.5:612.592

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.2028>**С.Р. Маруняк^{1, 2}, О.А. Лоскутов^{1, 2}, О.М. Дружина^{1, 2}, І.Р. Малиш^{1, 3},
Н.В. Коротчук²**¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ³ Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії на динаміку анексину V у плазмі крові хворих, яким виконують кардіохірургічні втручання

Мета роботи – проаналізувати вплив анестезіологічного забезпечення на динаміку рівня анексину V під час проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу (ШК), а також дослідити залежність безпосередніх клінічних результатів від експресії анексину V.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким виконували аортокоронарне шунтування з накладанням 2-3 аортокоронарних анастомозів в умовах ШК. Відповідно до методики анестезіологічного забезпечення пацієнтів розділили на дві групи: група дослідження – 13 хворих, у яких застосовували малоопіоїдну мультимодальну схему анестезіологічного забезпечення; контрольна група – 17 хворих, у яких проводили анестезію за стандартною схемою. Рівень анексину V у крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу до початку ШК та після зведення груднини.

Результати. Застосування малоопіоїдної схеми анестезіологічного забезпечення асоціювалося зі статистично значуще нижчим (в 1,5 разу) рівнем анексину V та на 28,38 % нижчим рівнем інтерлейкіну-6 наприкінці оперативного втручання порівняно зі стандартною схемою. Між рівнями анексину V та інтерлейкіну-6 виявлено негативний кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = -0,117$, $p = 0,523$). Проведений однофакторний дисперсійний аналіз показав, що в пацієнтів, у яких у післяопераційний період виникав синдром низького серцевого викиду, спостерігався статистично значуще ($p = 0,001$) вищий рівень анексину V після ШК.

Висновки. Використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії характеризується відносною безпечністю, достатнім рівнем анальгезії та нижчим рівнем анексину V порівняно із застосуванням стандартної схеми анестезіологічного забезпечення.

Ключові слова: аортокоронарне шунтування, малоопіоїдна анестезія, апоптоз, анексин V, інтерлейкін-6.

Посилання: Маруняк С.Р., Лоскутов О.А., Дружина О.М. та ін. Вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії на динаміку анексину V у плазмі крові хворих, яким виконують кардіохірургічні втручання // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2020.– № 4.– С. 20–28.

To cite this article: Maruniak SR, Loskutov OA, Druzhyna OM, Malish IR, Korotchuk NV. Influence of multimodal low-opioid anesthesia on the dynamics of annexin V in blood plasma during cardiac surgery. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2020;4(31): 20-28 (in Ukr.).

Застосування штучного кровообігу (ШК) та перетискання аорти під час кардіохірургічних втручань запускає внутрішній і зовнішній шляхи активації апоптозу за рахунок продукції прозапальних цитокінів та ішемічно-реперфузій-

ного пошкодження, що може призвести до розвитку ранніх післяопераційних ускладнень [10].

Так, з огляду на активацію системної запальної відповіді під час кардіохірургічних втручань, ряд запальних медіаторів можуть активувати

процеси апоптозу, включаючи вільні радикали кисню, фактор некрозу пухлини α , вивільнення цитокінів, рівень оксиду азоту, Fas-ліганди та нейрогуморальні фактори, такі як ангіотензин II і білок p53 [14]. Ці речовини потенціюють каскад клітинних реакцій усього організму. Як зазначають D.R. Meldrum та співавтори, підвищені рівні фактора некрозу пухлини α та Fas-лігандів у сироватці крові, а також індукція апоптозу після ШК зумовлюють вторинне пошкодження міокарда [6]. У клітинному пошкодженні, в якому задіяні вищезгадані механізми, важливу роль відіграють анексин V і фосфатидилсерин.

У нормальних здорових клітинах фосфатидилсерин міститься на внутрішньому листку плазматичної мембрани, однак під час раннього апоптозу та запальної активації клітин переходить з внутрішньої на зовнішню поверхню мембрани в результаті дії активованого протейолітичного ферменту каспази-3, де він функціонує як сигнал «з'їж мене» для забезпечення раннього розпізнавання і фагоцитозу [12]. При цьому в організмі активуються «захисні» механізми гомеостазу. Як повідомляють R. Matsuda та співавтори, при розвитку ішемії міокарда спостерігається зростання ендogenous анексину V у плазмі крові, який поглинається в зоні ішемії [5]. Це положення підтверджується і в дослідженні H. Kenis та співавторів, які вважають, що анексин V, зв'язуючись з фосфатидилсерином, перешкоджає поглинанню клітин макрофагами і зупиняє розвиток апоптозу [3].

Анексини – це сімейство фосфоліпід-зв'язувальних білків, зокрема анексин V оборотно, специфічно та з високою спорідненістю зв'язується з клітинами, що експресують фосфатидилсерин [9]. Крім виявлених антитромботичних ефектів анексину V, також відомо, що він може мати діагностичні властивості при візуалізації загибелі клітин [4, 13].

М.М. Ewing та співавтори зауважили, що після введення анексину V спостерігалось зниження запальної реакції, що мало потенційний терапевтичний ефект щодо запобігання гіперплазії інтими судин [2]. Більше того, на моделі інфаркту міокарда в мишей R.C.M. de Jong та співавтори показали, що введення екзогенного анексину V характеризувалося статистично значущим зменшенням зони інфаркту міокарда (на 27 %) та зростанням фракції викиду лівого шлуночка на 29 % порівняно з контролем [1].

Водночас S. Ravassa та співавтори повідомляють, що в пацієнтів із серцевою недостатністю вищий вихідний рівень анексину V у плазмі крові пов'язаний з нижчою фракцією викиду лівого шлуночка [7]. Важливо зазначити, що

рівні анексину V у плазмі та міокарді тісно корелюють та зростають дозозалежно [8].

На сьогодні немає жодних досліджень, котрі б вивчали динаміку ендogenous анексину V при аортокоронарному шунтуванні, що проводиться в умовах ШК, та його безпосередній вплив на клінічні результати.

Мета роботи – проаналізувати вплив анестезіологічного забезпечення на динаміку рівня анексину V під час проведення аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу, а також дослідити залежність безпосередніх клінічних результатів від експресії анексину V.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» виконували аортокоронарне шунтування з накладанням 2-3 аортокоронарних анастомозів в умовах ШК. Вік пацієнтів (медіана (нижній; верхній квартилі)) становив 59,0 (55,0; 62,0) року (від 54 до 63 років). Середня маса тіла – $(92,1 \pm 17,2)$ кг (від 79 до 112 кг). Чоловіків було 23 (76,7 %), жінок – 7 (23,3 %). Операційний ризик за EuroSCORE II дорівнював 3,45 (2,15; 4,05) %.

Відповідно до схеми анестезіологічного забезпечення всіх пацієнтів розділили на дві групи. До групи дослідження увійшли 13 хворих, в яких застосовували малоопіoidну мультимодальну схему анестезіологічного забезпечення. Індукція складалася з внутрішньовенного введення пропофолу в дозі 1,5 мг/кг по 40 мг з інтервалом 15–20 с. Після введення гіпнотиків усі хворі внутрішньовенно отримували фентаніл у дозі 1–1,5 мкг/кг. Після досягнення адекватного рівня анестезії м'язової релаксації досягали внутрішньовенним введенням піпекуронію броміду в дозі 0,1 мг/кг, після чого проводили інтубацію трахеї. Для підтримання анестезії використовували інгаляцію севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно з віковим показником мінімальної альвеолярної концентрації (МАК). Цільову концентрацію севофлурану розраховували за формулою:

$$MAK_{awake} = 0,34 \times MAK_{табл.} \times 2,$$

де MAK_{awake} – мінімальна альвеолярна концентрація у видихуваному пацієнтом повітрі, а $MAK_{табл.}$ – табличне значення МАК відповідно до віку. Перед початком оперативного втручання внутрішньовенно додавали субнаркологічну дозу кетаміну (0,5 мг/кг) і лідокаїн у дозі 1 мг/кг болюсно, з одночасним налагодженням безперервної інфузії останнього в

Таблиця 1

Характеристика вихідного стану пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група дослідження (n = 13)	Контрольна група (n = 17)
Вік, роки	62 (57; 63)	58 (54; 61)
Чоловіки	10 (76,92 %)	13 (76,47 %)
Жінки	3 (23,08 %)	4 (23,53 %)
Маса тіла, кг	90,8 ± 9,7	95,9 ± 18,1
Функціональний клас за NYHA		
II	5 (38,46 %)	4 (23,53 %)
III	8 (61,54 %)	13 (76,47 %)
Фракція викиду лівого шлуночка, %	46,92 ± 8,13	44,94 ± 9,61
Кінцеводіастолічний об'єм, мл	136,76 ± 18,93	151,58 ± 21,70
Інфаркт міокарда в анамнезі	1 (7,69 %)	2 (11,76 %)
Артеріальна гіпертензія	7 (53,84 %)	8 (47,06 %)
Гемоглобін, г/л	119,46 ± 11,92	123,06 ± 11,65

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (нижній; верхній кватилі) або як $M \pm SD$.

дозі 1,5–2 мг · кг⁻¹ · год⁻¹ і дексметомідину 0,7 мкг · кг⁻¹ · год⁻¹. Інфузію лідокаїну продовжували під час усієї операції до переведення пацієнта в палату інтенсивної терапії. Анальгезію під час оперативного втручання підтримували введенням фентанілу. Середня доза фентанілу, яка була використана за весь час анестезіологічного забезпечення, дорівнювала 1,0 мкг · кг⁻¹ · год⁻¹.

До контрольної групи увійшло 17 пацієнтів, яким анестезію виконували за стандартною схемою. Індукція в анестезію у хворих цієї групи була аналогічна до такої в пацієнтів групи дослідження. Підтримання анестезії – севофлуран 1,5–2 МАК, анальгезію забезпечували фентанілом (20–25 мкг/кг на весь час операції), релаксацію – піпекуронієм бромідом у дозі 0,1 мг/кг.

Штучну вентиляцію легень у обстежених пацієнтів обох груп проводили повітряно-кисневою сумішшю з фракцією кисню у суміші (FiO₂) 50 % у режимі нормовентиляції під контролем газового складу крові (середнє значення насичення артеріальної крові вуглекислим газом (pCO₂) становило 35–40 мм рт. ст.).

ШК проводили на апараті System 1 (Terumo, США) з використанням одноразових мембранних оксигенаторів Affinity (Medtronic, США) в умовах помірної гіпотермії (+32 °C). Під'єднання апарата ШК і перфузію проводили в ламінарному режимі з подальшим переходом у режим пульсування ШК (серцевий індекс підтримували на рівні 2,4–2,5 л · хв⁻¹ · м⁻²). Під час ШК використовували нормоволемічну гемодилуцію при середньому рівні гематокриту 25–30 % та гемоглобіну 80–90 г/л. Зсідання крові оцінювали за

часом активованого зсідання, підтримуючи його в межах 500–600 с.

Забір біохімічних проб крові виконували з центрального венозного доступу до початку ШК та наприкінці операції (під час зведення грудни). Зразки сироватки та плазми крові зберігали при –20 °C.

Анексин V у плазмі крові вимірювали за допомогою комерційно доступного ІФА-аналізу Apexin V (Zymutest Annexin V, Nyphen BioMed, Франція) із стандартним діапазоном 0,5–10,7 пг/мл та чутливістю 0,1 пг/мл. При статистичному опрацюванні значення анексину V, що виходили за нижню межу чутливості методу, приймалися за 0,05 пг/мл.

Отримані результати статистично оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (M) за результатами кожного дослідження ± стандартне відхилення (SD). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ (95,5 %). Дисперсійний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistics.

Результати

Характеристику вихідного стану пацієнтів порівнюваних груп наведено в *табл. 1*.

Групи пацієнтів статистично значуще не відрізнялися за показниками вихідного стану пацієнтів ($p > 0,1$). Також між групами не виявлено статистично значущої різниці періопераційних показників, таких як тривалість операції ($p = 0,859$), анестезії ($p = 0,458$), ШК ($p = 0,458$)

Таблиця 2

Порівняння періопераційних показників у досліджуваних групах

Показник	Група дослідження (n = 13)	Контрольна група (n = 17)
Тривалість операції, хв	204,15 ± 19,90	205,35 ± 16,85
Тривалість анестезії, хв	220,62 ± 17,19	225,12 ± 15,47
Кількість анастомозів		
Два	5 (38,46 %)	7 (41,18 %)
Три	8 (61,54 %)	10 (58,82 %)
Тривалість ШК, хв	85,77 ± 12,92	83,88 ± 10,99
Тривалість перетискання аорти, хв	23,23 ± 3,78	26,00 ± 5,06
Потреба в еритроцитарній масі		
1 одиниця	9 (69,23 %)	8 (47,06 %)
> 1 одиниці	3 (23,07 %)	5 (29,41 %)

та перетискання аорти ($p = 0,061$), кількість накладених анастомозів ($p = 0,631$), інтраопераційна потреба в еритроцитарній масі ($p = 0,121$) (табл. 2).

Застосування анестезіологічного забезпечення в обох групах дослідження характеризувалося відносною гемодинамічною стабільністю. Зокрема, як у групі дослідження, так і в контрольній групі, коливання артеріального тиску під час оперативного втручання не перевищувало 20 % від вихідного рівня. Хоча варто зазначити, що на етапі інтубації в пацієнтів контрольної групи спостерігалось статистично значуще зростання рівня середнього артеріального тиску

(САТ) на 32,81 % порівняно з етапом індукції ($p = 0,041$) (рис. 1).

Частота серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів групи дослідження на всіх етапах статистично значуще не відрізнялася від вихідного показника (рис. 2). Водночас у пацієнтів контрольної групи ЧСС була статистично значуще вищою на етапі інтубації (на 28,78 %; $p = 0,043$) порівняно з вихідним рівнем, хоча показник був у межах референтних значень.

Результати визначення рівня анексіну V показали зростання цього показника наприкінці оперативного втручання порівняно з вихідними значеннями (табл. 3).

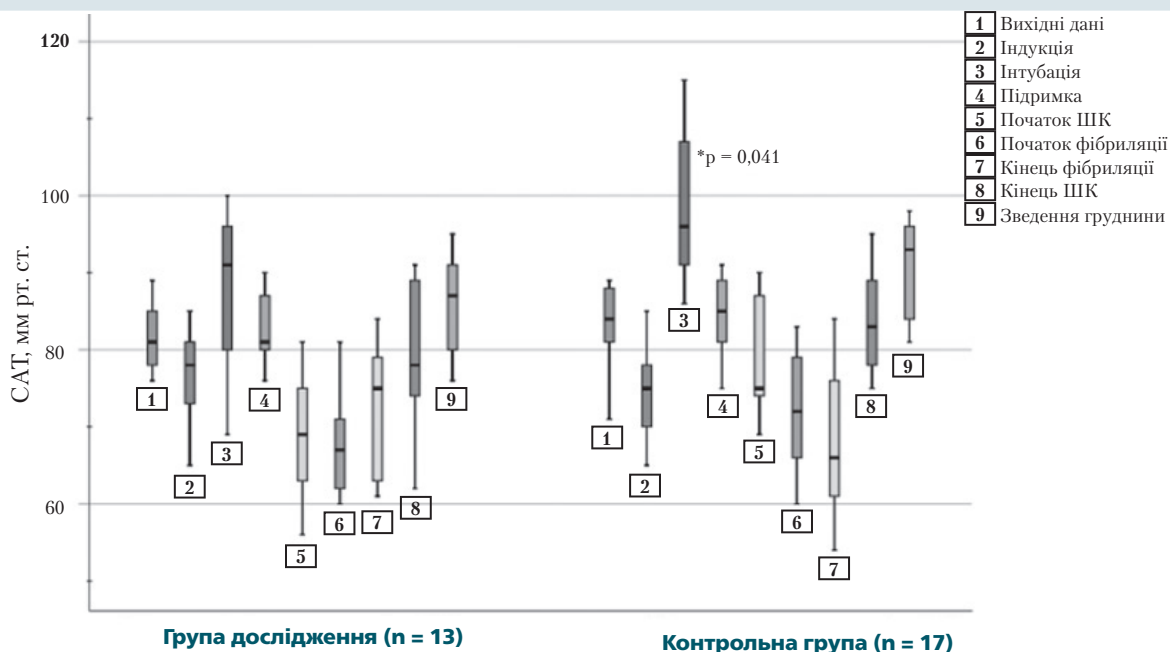
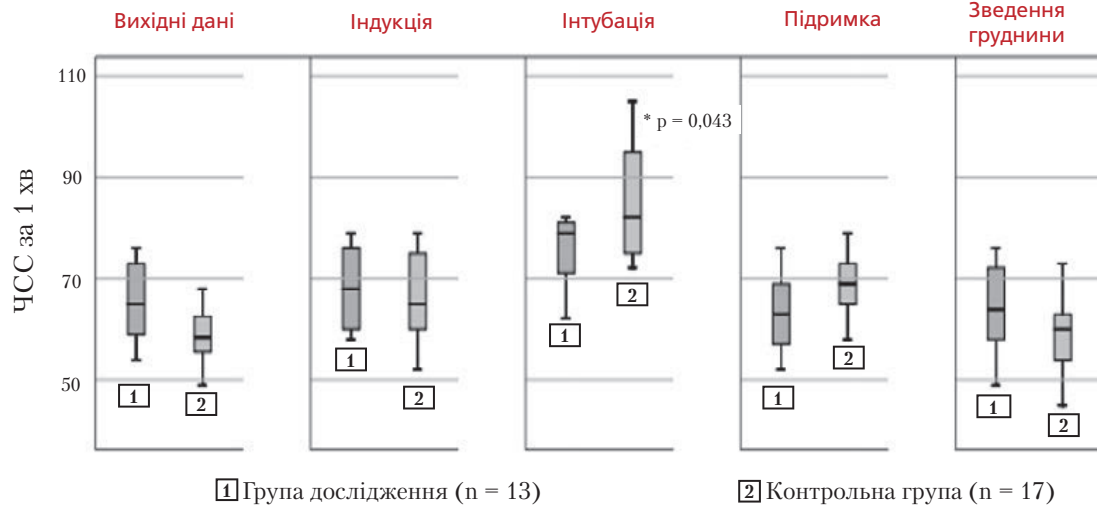


Рис. 1. Динаміка рівня середнього артеріального тиску при аортокоронарному шунтуванні в пацієнтів залежно від схеми анестезіологічного забезпечення (малоопіюдна чи стандартна). * – порівняно з показником на етапі індукції

Таблиця 3

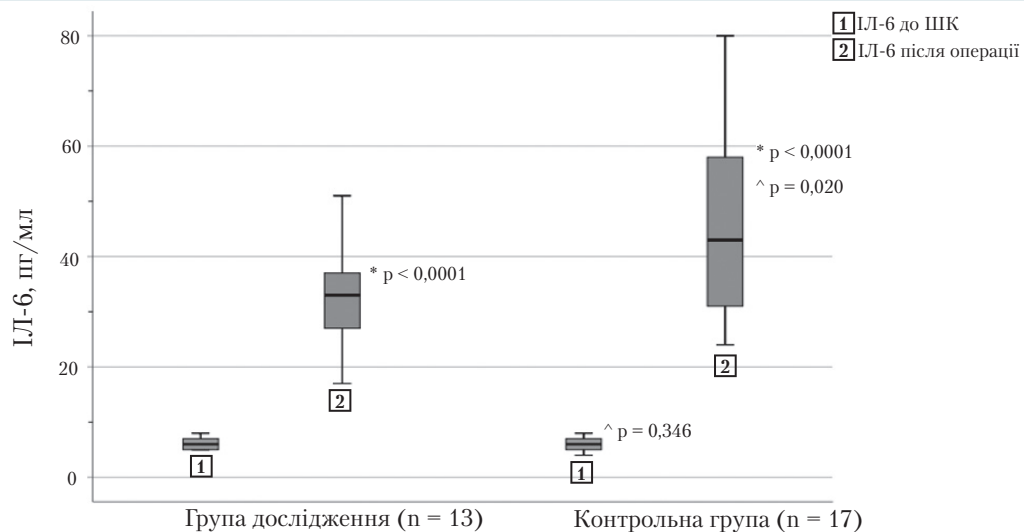
Динаміка рівня анексину V залежно від схеми анестезіологічного забезпечення

Показник	Група дослідження (n = 13)	Контрольна група (n = 17)
Рівень анексину V до ШК, пг/мл	0,74 ± 0,53	0,71 ± 0,56
Рівень анексину V після ШК, пг/мл	0,85 ± 0,52	1,28 ± 0,75*

* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким до ШК ($p = 0,047$).**Рис. 2. Динаміка частоти серцевих скорочень при аортокоронарному шунтуванні в пацієнтів залежно від схеми анестезіологічного забезпечення (малоопіюдна чи стандартна). * – порівняно з вихідними даними**

Так, у пацієнтів зі стандартною схемою анестезіологічного забезпечення спостерігалось статистично значуще зростання рівня анексину V в 1,8 разу ($p = 0,047$) порівняно з вихідним рів-

нем. Водночас у пацієнтів групи дослідження виявлялася лише тенденція до зростання рівня анексину V порівняно з вихідними значеннями ($p = 0,736$) (див. табл. 3). Аналіз вихідного рівня

**Рис. 3. Динаміка рівня інтерлейкіну-6 при проведенні аортокоронарного шунтування зі штучним кровообігом залежно від схеми анестезіологічного забезпечення (малоопіюдна чи стандартна). * – порівняно з вихідним значенням; ^ – порівняно з показником у пацієнтів групи дослідження**

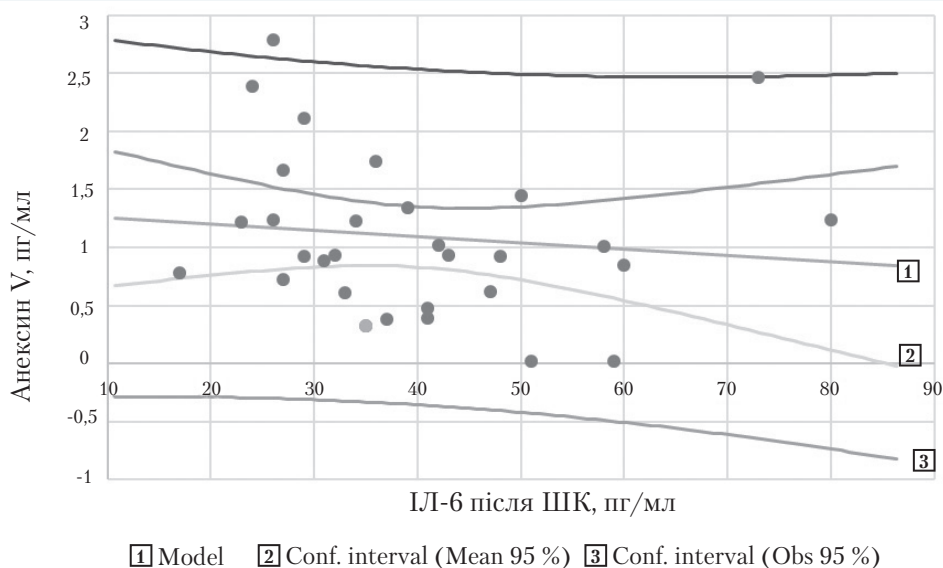


Рис. 4. Залежність рівня анексіну V від рівня інтерлейкіну-6 після штучного кровообігу в пацієнтів досліджуваних груп

цього показника засвідчив відсутність статистично значущої різниці між групами ($p = 0,854$). Однак уже наприкінці оперативного втручання рівень антиапоптотичного анексіну V виявлявся статистично значуще нижчим (у 1,5 разу) у пацієнтів, в яких застосовували малоопіїдну схему анестезіологічного забезпечення, порівняно з хворими, у яких використовували стандартну схему (див. табл. 3).

Крім періопераційних факторів, також у дослідженні важливо було оцінити асоціативні взаємозв'язки між рівнями інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та анексіну V безпосередньо після оперативного втручання.

Загалом, у пацієнтів обох груп спостерігалося статистично значуще зростання рівнів ІЛ-6 безпосередньо наприкінці операції: у 5,2 разу ($p < 0,0001$) при застосуванні малоопіїдної схеми анестезіологічного забезпечення та в 7,8 разу ($p < 0,0001$) при використанні стандартної схеми (рис. 3).

Крім того, в пацієнтів, у яких застосовували малоопіїдну схему анестезіологічного забезпечення, рівень ІЛ-6 наприкінці оперативного втручання виявився статистично значуще (на 28,38%; $p = 0,020$) нижчим порівняно з таким у хворих контрольної групи (див. рис. 3).

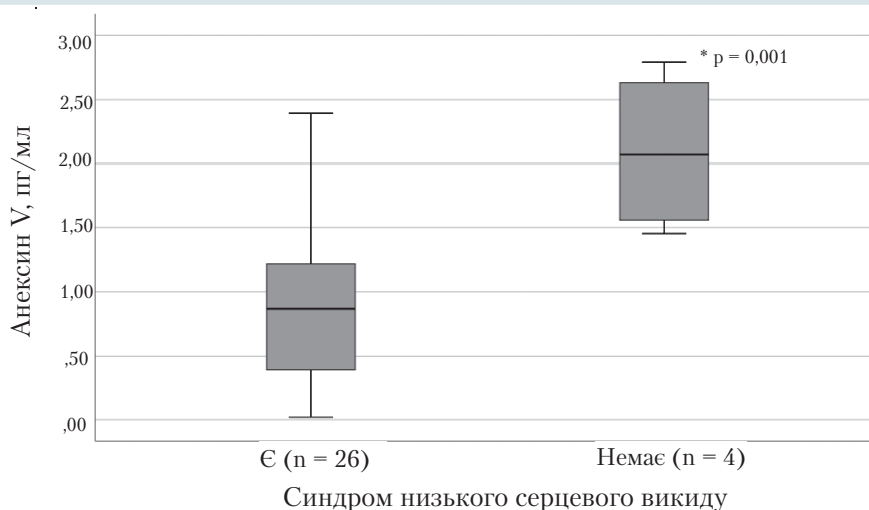


Рис. 5. Рівень анексіну V залежно від наявності синдрому низького серцевого викиду

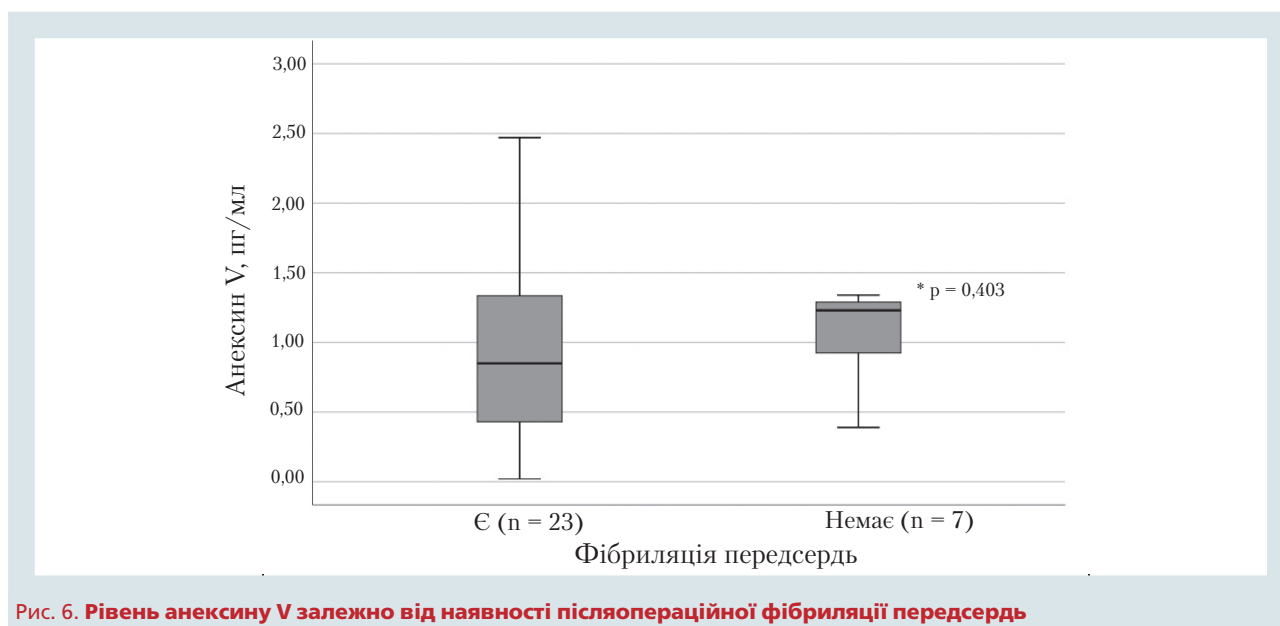


Рис. 6. Рівень анексину V залежно від наявності післяопераційної фібриляції передсердь

Аналіз асоціативних зв'язків між рівнями анексину V та ІЛ-6 (рис. 4) показав зворотну слабку кореляцію ($r = -0,117$; $p = 0,523$).

Аналіз клінічних результатів показав, що в пацієнтів, у яких застосовували малоопіодну схему анестезіологічного забезпечення, значно рідше фіксувався синдром низького серцевого викиду (7,6 % порівняно з 17,6 % у хворих контрольної групи), однак різниця була статистично не значущою ($\chi^2 = 0,632$; $p = 0,427$).

Водночас проведений однофакторний дисперсійний аналіз показав, що в пацієнтів, у яких у післяопераційний період виявлявся синдром низького серцевого викиду, спостерігався статистично значуще ($p = 0,001$) вищий рівень анексину V після ШК (рис. 5).

У пацієнтів, у яких застосовували малоопіодну схему анестезіологічного забезпечення, також значно рідше спостерігали розвиток фібриляції передсердь порівняно з контрольною групою (відповідно у 2 (15,4 %) і 5 (29,4 %) осіб), однак різниця між групами була статистично не значущою ($\chi^2 = 0,810$; $p = 0,368$).

Проведений однофакторний дисперсійний аналіз не встановив статистично значущого зв'язку між рівнем анексину V та частотою виникнення у хворих післяопераційної фібриляції передсердь ($p = 0,403$; рис. 6).

Обговорення

Як показали результати нашого дослідження, застосування малоопіодної схеми анестезіологічного забезпечення характеризувалося статистично значуще нижчими рівнями анексину V та

ІЛ-6 наприкінці оперативного втручання порівняно зі стандартною схемою.

Анексин V є одним із факторів, які протидіють розвитку надмірної активації апоптотичних реакцій [11]. У нашому дослідженні при використанні малоопіодної схеми анестезії рівень анексину V виявився статистично значуще нижчим порівняно з контрольною групою, що, на нашу думку, обумовлено позитивним зворотним зв'язком з проапоптотичними факторами – при низькому рівні активації апоптотичних реакцій спостерігається відповідно й нижча продукція анексину V і навпаки.

Також у нашому дослідженні зафіксовано негативний кореляційний зв'язок між рівнями анексину V та ІЛ-6, що може свідчити про протизапальну активність цього фактора. Отримані результати узгоджуються з даними низки досліджень, котрі свідчать про протизапальні властивості анексину V.

Так, у дослідженні на мишах R.C.M. de Jong та співавтори встановили, що введення екзогенного анексину V статистично значуще знижувало продукцію ІЛ-6 макрофагами [1]. Однак точний механізм, за допомогою якого анексин V регулює виробництво ІЛ-6 у цій ситуації, залишається предметом подальших досліджень.

Важливою знахідкою в нашому дослідженні було також виявлення за допомогою дисперсійного аналізу статистично значущої залежності між рівнями анексину V наприкінці операції та частотою виникнення синдрому низького серцевого викиду. Схожі результати щодо ролі анексину V у розвитку серцевої дисфункції були отримані S. Ravassa та співавторами. Зокрема

дослідники виявили, що рівень анексину V у плазмі крові відображає підвищену продукцію анексину V у міокарді. Більше того, в цій роботі показано, що рівень анексину V у плазмі може виступати маркером систолічної дисфункції міокарда [7].

Разом з тим, за даними R. Matsuda та співавторів, високі рівні анексину V в сироватці крові в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, зупинкою серця та серйозною травмою можуть відображати тяжкість ураження міокарда та/або інших вісцеральних органів, причому вимірювання концентрації анексину V у плазмі може допомогти оцінити прогноз пацієнтів [5]. Водночас автори наголошують, що перш ніж робити висновки щодо прогностичної цінності анексину V як сироваткового біомаркера, необхідно провести надійні клінічні випробування.

До основних обмежень нашого дослідження відносимо невелику вибірку пацієнтів, що може обумовлювати недостатню репрезентативність. Крім того, в цій роботі ми вивчали лише анти-

апоптотичні фактори без врахування проапоптотичних.

Висновки

Застосування малоопієдної схеми анестезіологічного забезпечення асоціювалося зі статистично значуще нижчим (в 1,5 разу) рівнем анексину V та на 28,38 % нижчим рівнем інтерлейкіну-6 наприкінці оперативного втручання порівняно зі стандартною схемою.

Між рівнями анексину V та інтерлейкіну-6 виявлено негативний кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = -0,117$, $p = 0,523$), що свідчить про наявність впливу анексину V на показники цитокінового профілю.

Проведений однофакторний дисперсійний аналіз показав, що в пацієнтів, у яких у післяопераційний період виникав синдром низького серцевого викиду, спостерігався статистично значуще ($p = 0,001$) вищий рівень анексину V після штучного кровообігу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, збір матеріалу – С.М.; критичний огляд матеріалу щодо змісту – О.Л., О.Д., І.М.; лабораторні дослідження – Н.К.

Література

- De Jong R.C.M., Pluijmer N.J., de Vries M.R. et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response // *Sci. Rep.*– 2018.– Vol. 8 (1).– P. 6753. doi: 10.1038/s41598-018-25143-y.
- Ewing M.M., de Vries M.R., Nordzell M. et al. Annexin A5 therapy attenuates vascular inflammation and remodeling and improves endothelial function in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2011.– Vol. 31 (1).– P. 95–101. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216747.
- Kenis H., Zandbergen H.R., Hofstra L. et al. Annexin A5 uptake in ischemic myocardium: demonstration of reversible phosphatidylserine externalization and feasibility of radio-nuclide imaging // *J. Nucl. Med.*– 2010.– Vol. 51 (2).– P. 259–267. doi: 10.2967/jnumed.109.068429.
- Laufer E.M., Winkens M.H., Narula J., Hofstra L. Molecular imaging of macrophage cell death for the assessment of plaque vulnerability // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2009.– Vol. 29 (7).– P. 1031–1038. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165522.
- Matsuda R., Kaneko N., Kikuchi M. et al. Clinical significance of measurement of plasma annexin V concentration of patients in the emergency room // *Resuscitation.*– 2003.– Vol. 57 (2).– P. 171–177. doi: 10.1016/s0300-9572(03)00034-0.
- Meldrum D.R., Donnahoo K.K. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome // *J. Surg. Res.*– 1999.– Vol. 85 (2).– P. 185–199. doi: 10.1006/jsre.1999.5660.
- Ravassa S., García-Bolao I., Zudaire A. et al. Cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular reverse remodeling is associated with reduced plasma annexin A5 // *Cardiovasc. Res.*– 2010.– Vol. 88 (2).– P. 304–313. doi: 10.1093/cvr/cvq183.
- Ravassa S., González A., López B. et al. Upregulation of myocardial Annexin A5 in hypertensive heart disease: association with systolic dysfunction // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28 (22).– P. 2785–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehm370.
- Reutelingsperger C.P., van Heerde W.L. Annexin V, the regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis // *Cell. Mol. Life Sci.*– 1997.– Vol. 53 (6).– P. 527–532. doi: 10.1007/s000180050067.
- Ruifrok W.T., Westenbrink B.D., de Boer R.A. et al. Apoptosis during CABG surgery with the use of cardiopulmonary bypass is prominent in ventricular but not in atrial myocardium // *Neth. Heart J.*– 2010.– Vol. 18 (5).– P. 236–242. doi: 10.1007/BF03091769.
- Shojaie M., Sotoodah A., Roozmeh S. et al. Annexin V and anti-Annexin V antibodies: two interesting aspects in acute myocardial infarction // *Thrombosis J.* 2009.– Vol. 7.– P. 13. doi: 10.1186/1477-9560-7-13.
- Van Genderen H.O., Kenis H., Hofstra L. et al. Extracellular annexin A5: functions of phosphatidylserine-binding and two-dimensional crystallization // *Biochim. Biophys. Acta.*– 2008.– Vol. 1783 (6).– P. 953–963. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.030.
- Van Heerde W.L., Sakariassen K.S., Hemker H.C. et al. Annexin V inhibits the procoagulant activity of matrices of TNF-stimulated endothelium under blood flow conditions // *Arterioscler. Thromb.*– 1994.– Vol. 14 (5).– P. 824–830. doi: 10.1161/01.atv.14.5.824.
- Wang X., Guo Z., Ding Z., Mehta J.L. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction // *J. Am. Heart Assoc.*– 2018.– Vol. 7 (9).– P. e008024. doi: 10.1161/JAHA.117.008024.

С.Р. Маруняк^{1,2}, О.А. Лоскутов^{1,2}, А.Н. Дружина^{1,2}, И.Р. Малыш^{1,3}, Н.В. Коротчук²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

² ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

³ Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Влияние мультимодальной малоопиоидной анестезии на динамику аннексина V в плазме крови при кардиохирургических вмешательствах

Цель работы – проанализировать влияние анестезиологического обеспечения на динамику уровня аннексина V при проведении аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК), а также исследовать зависимость непосредственных клинических результатов от экспрессии аннексина V.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование с наложением 2-3 аортокоронарных анастомозов в условиях ИК. В зависимости от схемы анестезиологического обеспечения все пациенты были разделены на две группы: группа исследования – 13 больных, у которых применяли малоопиоидную мультимодальную схему анестезиологического обеспечения; контрольная группа – 17 больных, у которых проводили анестезию по стандартной схеме. Уровень аннексина V в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа до начала ИК и после сведения грудины.

Результаты. Применение малоопиоидной схемы анестезиологического обеспечения ассоциировалось со статистически значимо более низким (в 1,5 раза) уровнем аннексина V и на 28,38 % более низким уровнем интерлейкина-6 в конце оперативного вмешательства по сравнению со стандартной схемой. Между уровнем аннексина V и интерлейкина-6 обнаружена отрицательная корреляционная связь слабой силы ($r = -0,117$, $p = 0,523$). Проведенный однофакторный дисперсионный анализ показал, что у пациентов, у которых в послеоперационный период возникал синдром низкого сердечного выброса, наблюдался статистически значимо ($p = 0,001$) более высокий уровень аннексина V после ИК.

Выводы. Использование мультимодальной малоопиоидной анестезии характеризуется относительной безопасностью, достаточным уровнем аналгезии и более низким уровнем аннексина V по сравнению с применением стандартной схемы анестезиологического обеспечения.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, малоопиоидная анестезия, апоптоз, аннексин V, интерлейкин-6.

S.R. Maruniak^{1,2}, O.A. Loskutov^{1,2}, O.M. Druzhyna^{1,2}, I.R. Malish^{1,3}, N.V. Korotchuk²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Kyiv City Clinical Hospital for Emergency Medical Care, Kyiv, Ukraine

Influence of multimodal low-opioid anesthesia on the dynamics of annexin V in blood plasma during cardiac surgery

The aim – to analyze the effect of anesthesia on the dynamics of annexin V during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass (CPB), and the dependence of direct clinical results on the expression of annexin V.

Materials and methods. The study included 30 patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass grafting with application of 2–3 aortocoronary anastomoses with CPB. According to the anesthetic management, all patients were divided into two groups: the first group (13 patients) – low opioid anesthetic scheme; control group (17 patients) – a standard scheme of anesthetic management. The determination of the level of annexin V in the blood was carried out before CPB and after bringing the sternum by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The low-opioid scheme of anesthetic management was associated with significantly (by 1.5 times) lower level of annexin V and by 28.38 % lower level of interleukin-6 at the end of the surgery as compared to the standard scheme. A significant negative correlation ($r = -0.117$, $p = 0.523$) was found between the levels of annexin V and interleukin-6. One-way analysis of variance showed that patients who had low cardiac output syndrome in the postoperative period had a significantly higher level of annexin V after CPB ($p = 0.001$).

Conclusions. The use of multimodal low-opioid anesthesia is characterized by relative safety, a sufficient level of analgesia and lower level of annexin V compared to the control group.

Key words: coronary artery bypass grafting, low-opioid anesthesia, apoptosis, annexin V, interleukin-6.