

Показатели оксидативного стресса в периоперационном периоде кесарева сечения

В. А. Бурлев¹, А. В. Бурлев², Н. А. Ильясова¹, Е. М. Шифман³

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

² Родильный дом № 11 Департамента здравоохранения города Москвы

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель исследования: оценить состояние про- и антиоксидательной активности у беременных на системном уровне в периоперационном периоде плановой операции кесарева сечения при регионарной (комбинированной спинально-эпидуральной) и общей анестезии.

Дизайн: обсервационное аналитическое исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. Под наблюдением находились 62 беременные женщины, родоразрешенные путем операции кесарева сечения. У пациенток определяли показатели оксидативного стресса: содержание супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, редуцированного глутатиона, активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, а также общую антиоксидательную активность.

Результаты. Показано различное влияние регионарной и общей анестезии на оксидативный стресс в интра- и раннем послеоперационном периоде кесарева сечения.

Заключение. Выделение критических этапов в периоперационном периоде позволяет своевременно выявлять их отрицательную динамику и тем самым прогнозировать осложнения.

Ключевые слова: оксидативный стресс, периоперационный период, кесарево сечение.

Cesarean Section: Oxidative-Stress Parameters in Perioperative Period

V. A. Burlev¹, A. V. Burlev², N. A. Ilyasova¹, E. M. Shifman³

¹ V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

² Maternity Hospital No. 11, Moscow Department of Healthcare

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objective: To assess systemic pro-oxidative and anti-oxidative activity in the perioperative period in pregnant women who had an elective cesarean section under regional anesthesia (combined spinal and epidural anesthesia) or general anesthesia.

Study Design: This was an observational, analytical, case-control study.

Materials and Methods: We observed 62 pregnant women who gave birth by cesarean section. The following oxidative-stress parameters were measured: levels of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, reduced glutathione, and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), and total antioxidant activity.

Study Results: The study showed that regional and general anesthesia provided for cesarean section have different impact on oxidative stress in the intraoperative and immediate postoperative periods.

Conclusion: Identifying critical phases in the perioperative period helps timely detect negative changes and, through this, predict possible complications.

Keywords: oxidative stress, perioperative period, cesarean section.

Окислительная теория повреждения тканей гласит, что патогенез основных патологических состояний связан с прогрессивным накоплением в организме активных форм кислорода (АФК) [11]. В свою очередь, образование свободных радикалов вызывает физиологическую дисфункцию — необратимое клеточное повреждение [13]. Эта теория повреждения тканей постулирует положительный механизм обратной связи, когда свободные радикалы, образованные митохондриями, изменяют транспортную цепь электронов, вызывая их повреждения и дальнейшее накопление АФК [7]. Известно, что митохондрии являются основным источником образования свободных радикалов [20].

Молекулярный кислород не вступает в неконтролируемые химические реакции внутри организма. Его активация осуществляется ферментативными системами, а именно фер-

ментами метаболизма кислорода: оксидазами и оксигеназами. В каталитических центрах этих ферментов кислород включается в конечные соединения, не выделяясь в среду и не взаимодействуя с органическими макромолекулами клеток [19].

Окислительный, или оксидативный, стресс — состояние, характеризующееся повышенными уровнями внутриклеточных АФК. АФК включают супероксидный радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные (свободные) радикалы (O^-), синглетные формы кислорода (1O_2), ионы HO_2^- . Все эти вещества способны к реакциям, приводящим к разрушению ДНК, белков и липидов [20]. При физиологических условиях АФК нивелируются в клетках воздействием супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатиона [16].

Низкие уровни внутриклеточных АФК были идентифицированы как регуляторы сигналов транскрипционных процес-

Бурлев Алексей Владимирович — врач операционно-анестезиологического отделения ГБУЗ «РД № 11» ДЗМ. 127549, г. Москва, ул. Костромская, д. 3. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Бурлев Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, д. 4. E-mail: vbourlev@mail.ru

Ильясова Наталья Александровна — научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, д. 4. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Шифман Ефим Муневич — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФGAOU ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: redaktor@rusmg.ru

сов, изменяющиеся в зависимости от деления клеток или их гибели. Высокие дозы АФК приводят к разобщению этих процессов [6]. Оксидативный стресс активизирует многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, такие как Akt, NFkB, p53, Jak/Stat и MAPK, приводя к генетическим повреждениям или апоптозу. Экспрессия Bcl-2 аннулирует активацию свободнорадикальных реакций, вызывая апоптоз [5].

Общая (ОА) и регионарная анестезия (РА) может оказывать воздействие на метаболизм кислорода за счет афферентных, соматических и вегетативных нервных стимулов с места повреждения и за счет изменения состава дыхательной смеси. Особое значение имеют и химические вещества, используемые для анестезии. Они способны вызывать как местную, так и общую реакцию организма, сопровождающуюся увеличением содержания АФК и снижением антиоксидантной активности [17].

Повреждающий эффект АФК может затрагивать различные органы и влиять на каскад внутриклеточных и внеклеточных сигналов, воздействуя на состояние ангиогенно-воспалительного стресса, послеоперационную боль и процессы репарации после хирургического вмешательства [15].

В 2003 г. нами была разработана интегральная гемодинамическая номограмма с добавлением показателей транспорта кислорода и ПОЛ. Это была одна из первых попыток оценить в режиме реального времени развитие оксидативного стресса у беременных в условиях ОА при операции кесарева сечения [4].

В настоящее время роль оксидативного стресса у беременных в периоперационном периоде в литературе отражена недостаточно.

Цель исследования: оценить состояние про- и антиоксидантной активности у беременных женщин на системном уровне в периоперационном периоде плановой операции кесарева сечения при РА (комбинированной спинально-эпидуральной анестезии) и ОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 62 беременные женщины в возрасте от 21 года до 37 лет (в среднем — $30,9 \pm 6,2$ года), родоразрешенные путем операции кесарева сечения. Исследование проводили в 2012–2014 гг. на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова». Пациенток разделили на две группы. В *первую группу* были включены 33 женщины, выбором обезболивания у которых при абдоминальном родоразрешении послужила ОА. Их средний возраст составил $29,6 \pm 5,8$ года, средний срок гестации — $38,06 \pm 1,74$ недели. Во *вторую группу* (группу РА) вошли 29 беременных, прооперированных под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией (средний возраст составил $31,1 \pm 6,2$ года, средний срок гестации — $39,01 \pm 1,52$ недели). Паритет родов, возраст, сроки гестации и ростовесовые показатели участниц групп исследования не имели статистически значимых различий.

Все участницы дали письменное информированное согласие на проведение анестезии. ОА и РА выполняли, как описано нами ранее [1, 2].

Про- и антиоксидантный статус. Образцы крови забирали непосредственно после помещения пациентки на операционный стол (T_1), сразу после ушивания операционной раны (T_2), через 12 часов (T_3) и 24 часа (T_4) после взятия первого образца. Для измерения концентрации редуцированного глутатиона (РГ) использовали эритроцитарную массу.

Определение уровня глутатионпероксидазы (ГП) проводили в цельной крови. Плазму, эритроцитарную массу и лизаты эритроцитов сохраняли при -70 °С.

Для определения уровней СОД (МЕ/г Hb), ГП (МЕ/г Hb), РГ (ммоль/л), активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап) (мкмоль/л), а также общей антиоксидантной активности (ОАА) (ммоль/л) использовали стандартизованные реагенты. Концентрации СОД и ГП, ОАА измеряли с помощью коммерческих наборов фирмы Randox (Северная Ирландия), уровень РГ — с применением наборов фирмы Oxis (США). Содержание ТБК-ап определяли с использованием реагентов фирмы «Агат» (Россия). Постановку реакций и учет результатов проводили профессор В. А. Бурлев и Н. А. Ильясова.

Статистический анализ. Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы IBM SPSS Statistics 20. Результаты исследования представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Применяли парный или непарный t-тест или ANOVA, критерий Вилкоксона, U-критерий Манна — Уитни или тест Вилкоксона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операции в группах ОА и РА составила $53,08 \pm 14,44$ и $51,08 \pm 15,32$ минуты соответственно ($p > 0,05$). Суммарная кровопотеря, измеренная гравиметрическим методом, — $696,6 \pm 182,73$ мл в группе ОА и $667,6 \pm 198,79$ мл в группе РА ($p > 0,05$). Состояние новорожденных по шкале Апгар в группах ОА и РА: на первой минуте — $7,7 \pm 0,92$ и $7,6 \pm 0,94$ балла соответственно ($p > 0,05$), на пятой минуте — $8,6 \pm 0,67$ и $8,4 \pm 0,72$ балла соответственно ($p > 0,05$).

Женщины, прооперированные под РА, во всех исследуемых промежутках времени находились на спонтанном дыхании атмосферным воздухом, в то время как у пациенток, перенесших ОА, имели место значительные изменения характеристик дыхания и кислородной нагрузки. При ОА в T_1 -период в течение 3 минут перед индукцией в анестезию осуществляется спонтанное дыхание 100%-м кислородом (фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) = 100%) и затем, в период T_2 , проводится традиционная ИВЛ газовой наркозной смесью с содержанием кислорода до 30% ($FiO_2 = 30\%$). При РА в аналогичные периоды осуществляется спонтанное дыхание атмосферным воздухом ($FiO_2 = 21\%$). В периоды T_3 и T_4 прооперированные не получают дополнительного кислорода.

Показатели оксидативного стресса в крови в периоперационном периоде плановой операции кесарева сечения в зависимости от вида анестезии представлены в *таблице*.

Как следует из приведенных данных, активность СОД при ОА статистически значимо возросла после ушивания послеоперационной раны (T_1 против T_2) и затем снижалась к интервалам T_3 и T_4 (по отношению к интервалу T_2 , $p < 0,05$). При РА активность СОД достоверно увеличивалась в периоды T_2 – T_4 по сравнению с T_1 ($p < 0,05$). Сравнение групп анестезии показало, что до нее у беременных обеих групп активность СОД не различалась. В интервалах T_3 и T_4 она была статистически значимо ниже при ОА, чем при РА.

Активность ГП при ОА достоверно возросла в T_2 -период по сравнению с периодом T_1 (в 3,0 раза) и затем снижалась в T_3 - и T_4 -периоды по отношению к интервалу T_2 (в 4,4 и 3,2 раза соответственно, $p < 0,05$). При РА отмечалось увеличе-

ние активности ГП в период T_2 по сравнению с периодом T_1 (в 2,2 раза, $p < 0,05$) без статистически значимых изменений в последующей динамике. До проведения анестезии активность ГП в группах исследования была сходной, однако при ОА в сравнении с РА она была в 1,5 раза выше в период T_2 ($p < 0,05$) и в 2,2 и 1,8 раза ниже в периоды T_3 и T_4 соответственно ($p < 0,05$).

Содержание РГ при ОА в период T_2 максимально снижалось по сравнению с исходным (в 1,8 раза, $p < 0,05$) и было достоверно снижено также в периоды T_3 и T_4 . При РА достоверных изменений концентрации РГ не было. В периоды T_1 и T_2 различий между группами в зависимости от вида анестезии не отмечено, но в периоды T_3 и T_4 имело место достоверное снижение уровня РГ в группе ОА.

Различий в ОАА в пределах изученных интервалов (T_1-T_4) и в зависимости от вида анестезии у обследованных пациенток не зафиксировано.

Содержание ТБК-ап в крови при ОА статистически значимо возрастало в интервале T_2 и оставалось повышенным в интервалах наблюдения T_3 и T_4 . У пациенток, находившихся под РА, уровень ТБК-ап в крови в интервалах T_1-T_4 не менялся. Сравнение между группами ОА и РА по различным интервалам установило отсутствие достоверных различий в период T_1 и достоверное увеличение концентрации ТБК-ап в интервалах T_2-T_4 при ОА.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что при любом патологическом состоянии наблюдаются отклонения в показателях биохимического статуса организма. В 1992 г. В. А. Бурлеву впервые удалось доказать, что акушерская патология сопровождается изменением транспорта кислорода к плоду, гипоксемией, метаболическим ацидозом и что эти процессы индуцируют оксидативный стресс. Проявления оксидативного стресса наблюдаются при невынашивании беременности, преждевременных родах, плацентарной

недостаточности, гипоксии плода, гестозе (преэклампсии и эклампсии), слабости родовой деятельности [3].

В то же время проблема оценки состояния больного после хирургического вмешательства и сопряженного с ним анестезиологического пособия, в том числе после операции кесарева сечения, выполняемого по медицинским показаниям, обусловленным тяжестью акушерской патологии, многие годы остается значимой ввиду разнообразия как клинических проявлений в этот период, так и вариантов прогноза [9, 14]. Воздействие анестезиологического пособия испытывает и плод [10].

В последние годы предложены разнообразные маркеры для оценки оксидативного стресса при операции кесарева сечения [12], однако вариабельность показателей и неоднородность пациенток, включенных в исследования, не позволяют проводить сравнение между различными данными [8]. К числу наиболее значимых показателей для оценки неблагоприятных состояний в периоперационный период следует отнести повышение уровней ангиогенных факторов роста, белков острого воспаления, проинфламаторных цитокинов [2].

Изменение активности СОД, ГП, РГ и ТБК-ап в условиях ОА следует рассматривать как ответ на оксидативный стресс. Однако при наличии мощного антиокислительного пула и управляемой тактики проведения ОА эти изменения не достигают критического уровня и не оказывают значительного влияния в периоды T_3 и T_4 .

Снижение количества РГ и увеличение содержания окисленного глутатиона непосредственно связаны с процессом активации оксидативного стресса, поскольку под действием экзогенного кислорода редокс-равновесие глутатиона изменяется с тенденцией к его окислению в процессе ОА [18].

Недостаток РГ и повышение уровней СОД, ГП или ТБК-ап в предоперационном периоде могут приводить к избыточному проявлению оксидативного стресса и тем самым оказывать воздействие на периоперационный период.

Таблица

Показатели оксидативного стресса в крови у обследованных пациенток при общей и регионарной анестезии в периоперационном периоде плановой операции кесарева сечения ($M \pm SD$)

Показатели		Периоды наблюдения			
		T_1	T_2	T_3	T_4
Супероксиддисмутаза, МЕ/г Hb	ОА	1038 ± 71**	1556 ± 115***, #	836 ± 107#	917 ± 113#
	РА	1097 ± 56*	1306 ± 102	1274 ± 115	1255 ± 121
Глутатионпероксидаза, МЕ/г Hb	ОА	61,3 ± 21,1**	182,4 ± 23,3***, #	41,1 ± 22,5#	56,4 ± 24,4#
	РА	54,3 ± 22,7*	118,4 ± 25,4	92,5 ± 25,9	99,4 ± 23,1
Редуцированный глутатион, ммоль/л	ОА	1,36 ± 0,21*	0,76 ± 0,34***	0,91 ± 0,17#	1,11 ± 0,19#
	РА	1,29 ± 0,18	1,37 ± 0,15	1,14 ± 0,22	1,44 ± 0,23
Общая антиокислительная активность, ммоль/л	ОА	1,11 ± 0,12	1,12 ± 0,11	0,90 ± 0,08	0,89 ± 0,10
	РА	1,10 ± 0,09	1,11 ± 0,10	1,12 ± 0,07	1,12 ± 0,11
Активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, мкмоль/л	ОА	3,4 ± 0,10*	4,9 ± 0,08#	5,3 ± 0,07#	4,7 ± 0,11#
	РА	3,2 ± 0,09	3,3 ± 0,05	3,1 ± 0,10	3,2 ± 0,06

Примечания.

1. ОА — общая анестезия, РА — регионарная анестезия.
2. Статистическая проверка гипотезы о достоверности межгрупповых различий средних величин в исследуемых временных промежутках периоперационного периода проводилась с помощью ANOVA.
3. Знаками (*) и (#) отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$): (*) — между периодом T_1 и интервалами T_2-T_4 ; (**) — между периодами T_1 и T_2 ; (***) — между периодом T_2 и интервалами T_3 и T_4 ; (#) — между группами ОА и РА.

Определение показателей оксидативного стресса, в первую очередь концентрации РГ, позволяет устанавливать его патологические границы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на различное влияние регионарной (РА) (комбинированной спинально-эпидуральной) или общей анестезии (ОА) на оксидативный стресс в интра- и раннем послеоперационном периоде при кесаревом сечении. Под действием оксигенации 100%-м кислородом, который использовали у пациенток перед началом ОА в T_1 -период, и затем при проведении традиционной ИВЛ газовой наркозной смесью с содержа-

нием кислорода до 30% (фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) = 30%) в T_2 -период на фоне ОА при операции кесарева сечения наблюдаются лабораторные изменения, характерные для оксидативного стресса. При РА в аналогичные периоды осуществляется спонтанное дыхание атмосферным воздухом (FiO_2 = 21%) и проявления оксидативного стресса отсутствуют. Изменения изученных показателей при ОА в периоды T_1 и T_2 за счет оксигенации 100%-м кислородом являются основой для проявления оксидативного стресса. Выделение критических этапов в периоперационном периоде позволяет своевременно выявлять их отрицательную динамику и тем самым прогнозировать осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев А. В., Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Сокологорский С. В. и др. Ангиогенные факторы роста в спинномозговой жидкости беременных при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при плановой операции кесарева сечения // *Анестезиология и реаниматология*. 2012. № 6. С. 39–44.
2. Бурлев А. В., Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Шифман Е. М. и др. Таргетные эффекты ангиогенно-воспалительного стресса у пациенток в периоперационном периоде при регионарной и общей анестезии плановой операции кесарева сечения // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 8–2. С. 33–41.
3. Бурлев В. А. Свободнорадикальное окисление в системе мать-плацента-плод при акушерской патологии: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1992. С. 50.
4. Сокологорский С. В., Бурлев В. А., Ковалев В. Ф., Ланшина И. И. Компьютерный мониторинг, отражающий взаимосвязь показателей доставки кислорода и перекисного окисления липидов // *Анестезиология и реаниматология*. 2003. № 3. С. 37–40.
5. Adler V., Yin Z., Tew K. D., Ronai Z. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling // *Oncogene*. 1999. Vol. 18. N 45. P. 6104–6111.
6. Cuzzocrea S., Riley D. P., Caputi A. P., Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury // *Pharmacol. Rev.* 2001. Vol. 53. N 1. P. 135–159.
7. Ehlers R. A., Hernandez A., Bloemendal L. S., Ethridge R. T. et al. Mitochondrial DNA damage and altered membrane potential in pancreatic acinar cells induced by reactive oxygen species // *Surgery*. 1999. Vol. 126. N 2. P. 148–155.
8. Fassoulaki A., Petropoulos G., Staikou C., Siafaka I. et al. General versus neuraxial anaesthesia for caesarean section: impact on the duration of hospital stay // *Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 29. N 1. P. 25–30.
9. Fassoulaki A., Staikou C., Melemani A., Kottis G. et al. Anaesthesia preference, neuraxial vs general, and outcome after caesarean section // *Obstet. Gynaecol.* 2010. Vol. 30. N 8. P. 818–821.
10. Fogel I., Pinchuk I., Kupferminc M. J., Lichtenberg D. et al. Oxidative stress in the fetal circulation does not depend on mode of delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193. N 1. P. 241–246.
11. Hatwalne M. S. Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care Indian // *Ind. J. Anesth.* 2012. Vol. 56. N 3. P. 227–233.
12. Hracsko Z., Safar Z., Orvos H., Novak Z. et al. Evaluation of oxidative stress markers after vaginal delivery or Caesarean section // *In Vivo*. 2007. Vol. 21. N 4. P. 703–706.
13. Lawler J. M., Powers S. K. Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm // *Can. J. Appl. Physiol.* 1998. Vol. 23. N 1. P. 23–55.
14. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review // *Can. J. Anesth.* 2004. Vol. 51. N 6. P. 586–609.
15. Malik E., Buchweitz O., Müller-Steinhardt M., Kressin P. et al. Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy // *Surg. Endosc.* 2001. Vol. 15. N 5. P. 463–466.
16. Mutlu B., Aksoy N., Cakir H., Celik H. et al. The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011. Vol. 24. N 11. P. 1367–1370.
17. Ortolani O., Conti A., De Gaudio A. R., Masoni M. et al. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome // *Shock*. 2000. Vol. 13. N 1. P. 14–18.
18. Rajmakers M. T., Roes E. M., Steegers E. A., van der Wildt B. et al. Umbilical glutathione levels are higher after vaginal birth than after cesarean section // *J. Perinat. Med.* 2003. Vol. 31. N 6. P. 520–522.
19. Schoonover L. L. Oxidative stress and the role of antioxidants in cardiovascular risk reduction // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 2001. Vol. 16. N 1. P. 30–32.
20. Wang C. H., Wu S. B., Wu Y. T., Wei Y. H. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013. Vol. 238. N 5. P. 450–460. **D**

Библиографическая ссылка:

Бурлев В. А., Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Шифман Е. М. Показатели оксидативного стресса в периоперационном периоде кесарева сечения // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 1 (102). С. 48–51.