

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 617-089.5-035:616-006.04-089]-078.33

С. З. Танатаров¹, М. И. Неймарк², Е. В. Черепкова^{3,4}, А. Е. Горбатенко¹**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНГАЛЯЦИОННОГО И КОМБИНИРОВАННОГО НАРКОЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

¹Государственный медицинский университет г. Семей, 071400, Семей, Республика Казахстан; ²ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, 656038, Барнаул; ³НИИ физиологии СО РАМН, 630117, Новосибирск; ⁴НОУ (ВУЗ) Сибирский независимый институт, 630082, Новосибирск

Цель исследования — дать сравнительную характеристику влияния ингаляционной и ингаляционно-эпидуральной анестезии на состояние клеточных механизмов противоопухолевого иммунитета у больных со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта.

Обследованы больные раком желудка, раком поджелудочной железы (n = 181), подвергавшиеся радикальным оперативным вмешательствам, в возрасте от 40 до 70 лет. Исследованы показатели клеточного звена иммунной системы в зависимости от анестезиологического пособия — ингаляционной анестезии севофлюраном или сочетания ингаляционной и эпидуральной анестезии — через 3 и 7 сут после операции.

В результате исследования выявлено уменьшение степени негативного воздействия оперативного вмешательства и анестезии на показатели клеточного звена иммунной системы при применении комбинированного способа ингаляционной анестезии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования желудка и поджелудочной железы, оперативное лечение, анестезия, клеточный иммунитет.

COMPARATIVE IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INHALATION AND COMBINED ANESTHESIA IN CANCER PATIENTSS.Z. Tanatarov¹, M.I. Neimark², E.V. Cherepkova^{3,4}, A.E. Gorbatenko¹

¹State Medical University Semey, 071400, Semey, Republic of Kazakhstan; ²The Altay state of medical university, 656038, Barnaul, Russian Federation; ³Physiology research institute, 630117, Novosibirsk, Russian Federation; ⁴Siberian Independent Institute, 630082, Novosibirsk, Russian Federation

The purpose of research is a comparative characterization of inhalation and inhalation-epidural anesthesia influence on the state of the cellular mechanisms of antitumor immunity in patients with malignant tumors of the gastrointestinal tract.

The study included 181 patients with gastric cancer, pancreatic cancer, who received radical surgery aged 40-70 years. Indices of immune system cellular component in relation to anesthesia - inhalation anesthetic sevoflurane or a combination of inhalation and epidural anesthesia - at 3 and 7 days after surgery were evaluated.

The study revealed the Reduction of negative effects of surgery and anesthesia on cell component of the immune system during the application of the combined method of inhalation anesthesia.

Key words: malignant neoplasms of the stomach and pancreas, surgery, anesthesia, cellular immunity.

Функциональные и патофизиологические механизмы наркоза подвергаются исследованию и переосмыслению до настоящего времени. Согласно современным теориям, анестетики аналогично влияют на все клетки организма, и основные клинические проявления наркоза связаны с особенностями клеток нервной системы, а не с тропностью препаратов к ней.

Взаимодействия между клетками иммунной системы по своей сложности и многокомпонентности не уступают механизмам нервной системы. В то же время изменения со стороны иммунитета при общей анестезии малоизучены.

В современной онкологической практике большое внимание уделяется состоянию системы иммунитета у

больных и влиянию на него различных факторов специфического противоопухолевого лечения [1—3]. В то же время оперативное вмешательство также является важным фактором, способным существенно модифицировать иммунный статус больных, особенно в случае его угнетения в предоперационном периоде [4], которое практически неизбежно у больных со злокачественными новообразованиями [5].

Одним из существенных моментов подавления механизмов иммунной реактивности при оперативном вмешательстве является действие анестезиологического пособия. С другой стороны, предотвращение операционного стресса при адекватной анестезии, как показывают данные патофизиологических исследований, эффективно предупреждает негативные моменты вмешательства, в том числе связанные с дисфункцией иммунной системы [6].

В результате к анестезии в онкологической практике предъявляются наиболее жесткие требования как по эф-

Для корреспонденции: Танатаров Саят Замамбекович — канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии Государственного медицинского университета г. Семей; 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103; e-mail: sayat68@mail.ru

Показатели иммунитета у больных, получавших ингаляционную анестезию севофлюраном

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Ингаляционная анестезия (севофлюран) (n = 69)				
		через 3 сут после наркоза	p_1	через 7 сут	p_1	p_2
Лимф. общ., · 10 ⁹ /л	2,10±0,09	1,70±0,08	< 0,05	1,66±0,05	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ , · 10 ⁹ /л	1,45±0,06	1,11±0,05	< 0,05	1,13±0,03	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ , %	69,0±2,4	65,3±2,5	> 0,05	68,1±4,0	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,89±0,05	0,70±0,04	< 0,05	0,67±0,04	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,4±1,9	41,2±2,0	> 0,05	40,4±3,6	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,39±0,02	0,29±0,02	< 0,05	0,30±0,01	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	18,6±1,1	17,1±1,1	> 0,05	18,1±1,0	> 0,05	> 0,05
CD19 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,17±0,02	< 0,05	0,19±0,01	< 0,05	> 0,05
CD19 ⁺ , %	11,4±0,6	10,0±0,6	> 0,05	11,4±0,6	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,12±0,01	< 0,05	0,12±0,01	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	8,1±0,6	7,1±0,7	> 0,05	7,2±0,6	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,12±0,01	0,10±0,01	> 0,05	0,10±0,01	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	5,7±0,4	5,9±0,7	> 0,05	6,0±0,3	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,14±0,01	0,13±0,01	> 0,05	0,15±0,01	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	6,7±0,4	7,6±0,7	> 0,05	9,0±0,4	< 0,05	> 0,05
CD3/HLA-DR, · 10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,15±0,02	< 0,05	0,14±0,01	< 0,05	> 0,05
CD3/HLA-DR, %	10,0±0,8	8,8±0,5	> 0,05	8,4±0,5	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD69 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,17±0,02	> 0,05	0,16±0,01	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD69 ⁺ , %	7,1±0,6	10,0±1,3	0,05	9,6±0,7	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,21±0,01	> 0,05	0,22±0,02	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	9,0±0,7	12,4±1,1	< 0,05	13,3±1,4	< 0,05	> 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — статистическая значимость различий с контрольной группой (в зависимости от срока обследования); p_2 — статистическая значимость различий между показателями через 3 и 7 сут.

фективности, так и по безопасности. В качестве одного из ведущих факторов оценки таковых показателей может выступать динамика состояния иммунной системы в первые дни после оперативного вмешательства, поскольку именно в этот период влияние иммунитета на исходы онкологического лечения является максимальным.

Цель исследования — дать сравнительную характеристику влияния ингаляционной и ингаляционно-эпидуральной анестезии на состояние клеточных механизмов противоопухолевого иммунитета у больных со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

Обследован 181 больной со злокачественными новообразованиями верхнего отдела ЖКТ (рак желудка, рак поджелудочной железы), подвергавшийся радикальным оперативным вмешательствам, в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст 61,4±2,1 года), в том числе 64 женщины и 117 мужчин.

Включение больных в исследование определялось следующими критериями: наличие операбельной стадии злокачественного новообразования желудка или поджелудочной железы; возраст от 40 до 70 лет; наличие информированного согласия на оперативное вмешательство и проведение наркоза рекомендуемым способом (в том числе с особым указанием на возможность комбинированного наркоза с эпидуральным введением препарата). Критерии исключения: наличие верифицированного диагноза первичного или вторичного иммунодефицита (кроме обусловленного основным заболеванием); невозмож-

ность получения информированного согласия или отказ больного от участия в исследовании на любом этапе.

В зависимости от способа анестезии больные были распределены на 2 группы. В 1-й из них (69 пациентов) осуществлялась ингаляционная анестезия препаратом "Севофлюран". Во 2-й группе (106 больных) проводилась ингаляционная анестезия севофлюраном в сочетании с эпидуральной анестезией. Основные клинические показатели, включая возрастно-гендерную характеристику, локализации имеющихся злокачественных новообразований, их стадию по каждой из нозологий, степень лимфогенного распространения, а также исходную иммунологическую характеристику по исследованным параметрам, не имели существенных различий в исходном периоде исследования.

В качестве контрольной группы по показателям иммунной системы обследованы 36 практически здоровых лиц в возрасте от 37 до 66 лет.

Методика ингаляционной анестезии. Вводный наркоз осуществляли пропофолом в виде медленной внутривенной болюсной инъекции с интервалом 10 с в дозе 1,5—2,5 мг на 1 кг массы тела. Поддержание основного наркоза проводилось севофлюраном в дозе 1,5—2,5 об. % в полузакрытом контуре.

Методика комбинированной анестезии. Устанавливали катетер в эпидуральное пространство на уровне Th_v—Th_{vi}. Вводный наркоз осуществляли пропофолом по вышеуказанной схеме. Основной наркоз проводили севофлюраном в дозе 1,0—1,5 об. % в полузакрытом контуре. В эпидуральное пространство вводили раствор лидокаина 2% в суммарной дозе 250—300 мг.

Таблица 2

Показатели иммунитета у больных, получавших комбинированную анестезию

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Ингаляционная + эпидуральная анестезия (n = 106)				
		через 3 сут после наркоза	p_1	через 7 сут	p_1	p_2
Лимф. общ., · 10 ⁹ /л	2,10±0,09	1,84±0,07	< 0,05	1,82±0,05	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ , · 10 ⁹ /л	1,45±0,06	1,25±0,04	< 0,05	1,21±0,03	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ , %	69,0±2,4	67,9±2,0	> 0,05	66,5±3,4	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,89±0,05	0,77±0,04	> 0,05	0,75±0,04	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,4±1,9	41,8±1,6	> 0,05	41,2±1,3	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,39±0,02	0,31±0,01	< 0,05	0,34±0,02	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	18,6±1,1	16,8±0,9	> 0,05	18,7±1,2	> 0,05	> 0,05
CD19 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,21±0,02	> 0,05	0,21±0,01	> 0,05	0
CD19 ⁺ , %	11,4±0,6	11,4±0,5	> 0,05	11,5±0,7	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,13±0,01	> 0,05	0,15±0,02	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	8,1±0,6	7,1±0,6	> 0,05	8,2±0,3	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,12±0,01	0,10±0,01	> 0,05	0,13±0,01	> 0,05	< 0,05
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	5,7±0,4	5,4±0,5	> 0,05	7,1±0,4	< 0,05	< 0,05
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,14±0,01	0,12±0,01	> 0,05	0,19±0,01	< 0,05	< 0,05
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	6,7±0,4	6,5±0,4	> 0,05	10,4±0,8	< 0,05	< 0,05
CD3/HLA-DR, · 10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,18±0,02	> 0,05	0,18±0,01	> 0,05	> 0,05
CD3/HLA-DR, %	10,0±0,8	9,8±0,7	> 0,05	9,9±0,5	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD69 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,14±0,01	> 0,05	0,16±0,01	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD69 ⁺ , %	7,1±0,6	7,6±0,8	> 0,05	8,8±0,5	< 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,22±0,02	> 0,05	0,24±0,02	> 0,05	> 0,05
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	9,0±0,7	12,0±0,9	< 0,05	13,2±1,0	< 0,05	> 0,05

Иммунологические исследования: определялись кластеры лимфоцитов, по современным представлениям обеспечивающие противоопухолевые реакции организма, и активированные лимфоциты на разных стадиях активации (CD3⁺CD8⁺ — Т-киллеры (Beckman Coulter A07757); CD3⁺CD56⁺CD16⁺ — НКТ-клетки (Beckman Coulter A07415); CD3⁺CD56⁺CD16⁺ — естественные киллеры (Beckman Coulter A07735); CD3⁺CD25⁺ (Beckman Coulter IM3486U), CD3/HLA-DR (Beckman Coulter IM1390), CD3⁺CD69⁺, CD3⁺CD95⁺ — активированные Т-лимфоциты (Beckman Coulter IM1504)). Исследование проводится через 3 сут после оперативного вмешательства.

Статистический анализ результатов осуществлен путем сравнения средних величин показателей между группами с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие состояние иммунной системы в сравниваемых группах, представлены в табл. 1 и 2.

Даже показатель содержания общих лимфоцитов в крови имел определенную зависимость от проведенного анестезиологического пособия. Степень различий по нему у больных, оперированных при ингаляционной анестезии севофлюраном, по сравнению с контрольной группой составила 19,0%, а при комбинированной анестезии — 12,4% ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

Параллельно показателю числа лимфоцитов в группах оперированных больных снижалось число CD3⁺-лимфоцитов. Степень снижения абсолютного показателя составила в среднем 23,4 и 13,8% ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

По относительному показателю статистически значимых различий с контрольной группой не было.

Уменьшение числа Т-лимфоцитов у больных со злокачественными новообразованиями органов ЖКТ, оперированных и включенных в наше исследование, происходило как за счет CD4⁺-клеток, так и за счет CD8⁺-клеток.

В задачи нашего исследования не входила подробная иммунологическая характеристика пациентов с оценкой значимости того или иного параметра для формирования противоопухолевого иммунитета. Тем не менее следует отметить, что как CD4⁺-клетки (Т-хелперы, по крайней мере, в грубом приближении общей структуры кластера дифференцировки), так и CD8⁺-лимфоциты, часть из которых относят к клеткам противоопухолевого иммунитета, являются важными компонентами, обеспечивающими регуляцию и эффекторную активность иммунной системы.

Не следует думать, что резервная мощность иммунной системы настолько высока, что в случае злокачественного новообразования может, как считают многие авторы, основываясь на закономерностях развития инфекционного процесса, обеспечить адекватный результат при существенном снижении численности и функциональной активности клеточных элементов или других механизмов. Простое соотношение числа клеток опухоли и лимфоцитов во всем организме свидетельствует о невозможности подавления новообразования иммунной системой без элиминации практически всей массы опухолевой ткани, что достигается в результате хирургического лечения, эффективной лучевой и химиотерапии.

Более выраженное снижение абсолютного числа как CD4⁺-, так и CD8⁺-клеток было зарегистрировано в

группе ингаляционной анестезии. Использование комбинированного способа определило отсутствие статистически значимых различий с контрольной группой по концентрации CD4⁺-клеток. Статистически значимым было также снижение абсолютно числа В-лимфоцитов, но только в группе ингаляционной анестезии севофлюраном (на 29,2%) по отношению к контрольной группе.

Отмечалось также статистически значимое снижение содержания CD19⁺-лимфоцитов в крови (на 37,3%; $p < 0,05$) в группе больных, подвергавшихся ингаляционной анестезии, но не комбинированной.

При ингаляционной анестезии также отмечалось значительное уменьшение абсолютного содержания клеток, выполняющих функции элементов противоопухолевой защиты (Т-киллеры, естественные киллеры). Заметно также, что в динамике, через 7 сут после оперативного вмешательства не прослеживалось никаких изменений данных показателей.

При комбинированной анестезии картина была несколько иной. Даже через 3 сут после наркоза не было зарегистрировано статистически значимого снижения числа Т-киллеров и естественных киллеров, а через 7 сут эти показатели практически нормализовались.

Определенный интерес при онкологической патологии и хирургическом лечении представляет динамика содержания активированных лимфоцитов. Нами исследованы показатели лимфоцитов четырех градаций активации — от ранней до преапоптотических клеток.

Полученные данные свидетельствуют о наличии умеренного снижения абсолютных показателей содержания CD3⁺CD25⁺, CD3⁺/HL-DR в группе больных, получавших ингаляционную анестезию. Концентрация CD3⁺CD69⁺ и CD3⁺CD95⁺, напротив, была несколько увеличена в сравнении с контрольной группой. Динамика данных показателей была крайне умеренной, и на 7-е сутки выявленные в раннем послеоперационном периоде показатели иммунитета оставались практически без изменений.

При проведении комбинированной анестезии была выявлена значительная динамика роста показателя содержания CD3⁺CD25⁺.

Таким образом, в последнем случае прослеживалась более значительная тенденция к активации Т-лимфоцитов, что в свою очередь может служить при-

знаком более раннего восстановления иммунного статуса после оперативного вмешательства.

Заключение

Потенцирование нарушений со стороны иммунной системы, имеющих место при злокачественных новообразованиях, отмечается при проведении лечения, в том числе при оперативных вмешательствах [7].

Степень таковых значительно зависит от уровня операционного стресса. Активация симпатoadренальных механизмов негативно влияет на состояние иммунной системы. Эти эффекты могут быть пролонгированы наличием послеоперационного болевого синдрома.

С другой стороны, само по себе анестезиологическое пособие, в том числе осуществляемое посредством современных ингаляционных анестетиков, также не является индифферентным для отдельных компонентов иммунной системы [5].

Поэтому, как мы полагаем, достигнутое снижение необходимой концентрации ингаляционного анестетика в сочетании с гарантированной блокадой болевой импульсации при комбинированной анестезии дает позитивный иммунологический эффект, что и продемонстрировано данными настоящей работы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. de Souza A. P., Bonorino C. The immune system: endogenous anticancer mechanism. *Front Biosci* (Elite Ed). 2012; 4: 2354—64.
2. Facciabene A., Motz G. T., Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. *Cancer Res*. 2012; 72 (9): 2162—71.
3. Tan P. H., Lota A. S. Interaction of current cancer treatments and the immune system: implications for breast cancer therapeutics. *Expert Opin. Pharmacother*. 2008; 9 (15): 2639—60.
4. Littlewood K. E. The immunocompromised adult patient and surgery. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 2008; 22 (3): 585—609.
5. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth*. 2008; 22 (3): 263—77.
6. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2012; 25 (3): 376—84.
7. Szczesny T., Slotwinski R., Szczesny G. Changes in humoral and cellular immunity in patients operated on due to esophageal cancer. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2005; 18 (106): 478—82.

Поступила 07.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-006.04-031:611.91/93-08

И. Н. Пустынский, М. А. Кропотов, С. И. Ткачев, А. И. Пачес, С. Б. Алиева, А. С. Ягубов, Г. А. Бажутова, С. В. Сланина

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ФБГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 115478, Москва

С целью достижения оптимальных эстетических, функциональных и отдаленных результатов выбор метода лечения больных плоскоклеточным раком кожи головы и шеи должен осуществляться с учетом индивидуальных особенностей и характеристик опухоли, распространенности, локализации, формы роста. На основании данных экспериментальных исследований авторами разработан новый способ лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком кожи, включающий сочетанное криолучевое воздействие на опухоль. Разработаны клинические подходы и определены показания к выбору оптимального способа лечения больных плоскоклеточным раком кожи головы и шеи с использованием различных видов лечения: криохирургического, хирургического, комбинированного, криолучевого. Проведен анализ результатов лечения 76 больных плоскоклеточным раком кожи головы и шеи с использованием разработанных подходов к выбору метода лечения. Отмечены хорошие отдаленные, эстетические и функциональные результаты как в группе пациентов с начальными стадиями заболевания, так и при местно-распространенных формах новообразований.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, криохирургия, криолучевое лечение.