

лезней с курсом эпидемиологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-06-39, e-mail: foges@gambler.ru.

Стальнова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-06-39, e-mail: infect.samgmu@mail.ru.

Константинова Елена Александровна, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-06-39, e-mail: infect.samgmu@mail.ru.

Попов Юрий Дмитриевич, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-06-39, e-mail: infect.samgmu@mail.ru.

УДК 616-089.5+616-006

© М.И. Неймарк, С.З. Танатаров, 2013

М.И. Неймарк¹, С.З. Танатаров²

НЕКОТОРЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ АНЕСТЕЗИИ В ОНКОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

²Региональный онкологический диспансер, г. Семей, Республика Казахстан

Для того чтобы определить наличие и характеристики зависимости функциональных показателей фагоцитарно-макрофагального звена и цитокиновой регуляции у больных со злокачественными новообразованиями от способа интраоперационной анестезии, были обследованы 274 больных с раком органов желудочно-кишечного тракта, подвергавшихся оперативным вмешательствам с использованием различных способов анестезии. Выявлено наличие зависимости показателей фагоцитарного звена иммунитета и цитокиновой регуляции от способа интраоперационной анестезии. В наибольшей степени дисбаланс исследованных фагоцитарных и цитокиновых механизмов проявлялся при тотальной внутривенной анестезии, в наименьшей – при комбинированной анестезии, что служит одним из факторов для рекомендации ее приоритетного использования в онкохирургической практике.

Ключевые слова: онкохирургия, интраоперационная анестезия, фагоцитоз, цитокины.

M.I. Neimark, S.Z. Tanatarov

SOME REGULATORY AND EFFECTORY IMMUNITY MECHANISMS IN VARIOUS WAYS OF ANESTHESIA IN ONCOSURGICAL PRACTICE

To define the existence and characteristics of dependence of functional indicators of phagocyte-macrophagal link and cytokines regulation at patients with malignant tumors from the way of intraoperational anesthesia 274 patients with gastroenteric cancer exposed to operative interventions with the use of various ways of anesthesia were studied. The existence of dependence of indicators of phagocyte link of immunity and cytokines regulation from the way of intraoperational anesthesia was revealed. The most dysbalance of the studied phagocyte and cytokines mechanisms was shown at total intravenous anaesthesia, the smallest – at the combined anesthesia that served as one of factors for the recommendation of its priority use in oncosurgical practice.

Key words: oncosurgery, intraoperational anesthesia, phagocytosis, cytokines.

Введение. Даже не разделяя мнения некоторых исследователей о наличии ведущей роли иммунной системы в защите от злокачественных новообразований, нельзя не согласиться с тем, что иммунные механизмы имеют важнейшее значение в излечении от развившегося онкологического процесса [1]. В то же время есть основания для заключения о наличии подавления противоопухолевых иммунных механизмов в процессе развития новообразования [3]. К сожалению, практически все подходы к лечению рака (хирургический, лучевой, химиотерапевтический) также оказывают угнетающее

действие на различные механизмы иммунной системы [4].

Негативное влияние как самой злокачественной опухоли, так и проводимого лечения, в том числе оперативного, на иммунную систему, не исчерпывается воздействием на клеточный иммунитет, можно и должно оценивать его эффекты в отношении других компонентов, в том числе фагоцитоза и цитокиновой регуляции. Одним из моментов, оказывающих отрицательное воздействие на организм в целом и его отдельные системы, является операционный стресс, другим – различные варианты анестезии, которые хотя и противостоят стрессу, но могут давать непосредственный токсический эффект.

Цель: определить наличие и характеристики зависимости функциональных показателей фагоцитарно-макрофагального звена и цитокиновой регуляции у больных со злокачественными новообразованиями от способа интраоперационной анестезии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на клинической базе Регионального онкологического диспансера г. Семей (Республика Казахстан) с использованием ресурсов клинической базы ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, (г. Барнаул).

Критерии включения в исследование: возраст 40–70 лет; наличие клинически и морфологически верифицированного диагноза злокачественного новообразования; наличие информированного согласия (в письменном виде) на участие в исследовании и проведение наркоза разработанным способом.

Критерии исключения из исследования: наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, выраженной кахексии, тяжелых степеней белковой недостаточности (массивный асцит, гидроторакс), хронических или острых инфекционных заболеваний; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

В исследование вошли пациенты с онкологическими заболеваниями, подлежащие хирургическому лечению и требующие сопоставимых по объему оперативных вмешательств на органах брюшной полости: рак желудка, рак поджелудочной железы и рак толстой кишки (исключая терминальный отдел).

Все больные были распределены на 4 группы в зависимости от проведенного анестезиологического пособия: тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) (пропофол) – 55 человек; комбинированная анестезия (изофлюран+ пропофол) – 83 пациента; комбинированная анестезия (севофлюран + пропофол) – 85 пациентов и комбинированная внутривенно-эпидуральная анестезия (пропофол + эпидуральная анестезия) – 51 больной. По форме опухоли, тяжести состояния в исходном периоде, наличию сопутствующих заболеваний, анестезиологическому и операционному риску все группы обследованных были репрезентативны.

Осуществлено исследование фагоцитарного звена иммунной системы (процент фагоцитирующих клеток, фагоцитарное число – ФЧ, тест с нитросиним тетразолием – НСТ-тест) и содержания в крови больных ряда иммунорегуляторных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО, интерлейкины IL-2, IL-10, IL-12 – методом ИФА).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием параметрических и непараметрических методов. Численные (непрерывные) величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента (t), для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента (t). Ограничения использования параметрических методов включали анализ распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, а также критерий равенства дисперсий.

При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использованы непараметрические методы анализа – в независимых выборках – по критерию Манна-Уитни, в динамике наблюдения – по критерию Вилкоксона.

В ходе анализа наличие возможности применения параметрического критерия статистической значимости исключало дальнейшее использование непараметрических критериев. В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты, полученные в отношении фагоцитарных механизмов системы иммунитета, представлены в таблице 1.

Как и следовало ожидать, было отмечено значимое превышение показателей фагоцитоза у больных в послеоперационном периоде над средним значением, определенным в контрольной группе. В то же время была зарегистрирована определенная зависимость степени этих отклонений от использованного анестезиологического пособия. Так, в частности, процент фагоцитирующих клеток у больных, получавших анестезию севофлюран + пропофол и пособие с включением эпидуральной анестезии, был ниже, чем в двух остальных группах.

**Особенности показателей фагоцитарных механизмов в послеоперационном периоде
в зависимости от способа интраоперационной анестезии**

Показатель	Контрольная группа, n = 40	ТВВА, n = 55	р	Комбинированная анестезия (изофлюран + пропофол), n = 83	р	Комбинированная анестезия (севофлюран + пропофол), n = 85	р	Внутривенно-эпидуральная анестезия, n = 51	р
Фаг, %	25,6 ± 1,7	38,1 ± 3,0	< 0,05	37,0 ± 2,8	< 0,05	33,6 ± 2,4	< 0,05	34,2 ± 2,0	< 0,05
ФЧ1	4,4 ± 0,2	5,6 ± 0,3	< 0,05	5,7 ± 0,3	< 0,05	5,3 ± 0,3	< 0,05	5,5 ± 0,2	< 0,05
ФЧ2	0,9 ± 0,1	3,3 ± 0,4	< 0,01	2,1 ± 0,3	< 0,05	1,7 ± 0,2	< 0,05	1,4 ± 0,1	< 0,05
ФЧ2/ ФЧ1, %	20,5 ± 1,7	58,9 ± 5,9	< 0,01	36,8 ± 3,5	< 0,05	32,1 ± 2,9	< 0,05	25,5 ± 1,8	> 0,05
НСТ спонт., %	17,5 ± 1,4	47,5 ± 4,6	< 0,01	43,4 ± 4,0	< 0,01	39,5 ± 3,4	< 0,01	27,8 ± 1,9	< 0,05
НСТ стим., %	26,2 ± 1,8	53,2 ± 4,4	< 0,01	51,6 ± 4,0	< 0,01	50,8 ± 3,8	< 0,01	43,4 ± 2,6	< 0,01
ИС, %	49,7 ± 3,5	12,0 ± 1,0	< 0,01	18,9 ± 1,5	< 0,01	28,6 ± 2,2	< 0,01	56,1 ± 3,4	> 0,05

Примечание: р – значимость различия показателя в сравнении с контрольной группой.

Наиболее значительные различия были выявлены по величине фагоцитарного числа при длительной интубации субстратом. Так, превышение над показателем контрольной группы при применении ТВВА достигало 266,7 % ($p < 0,01$), в группе, получавшей изофлюран + пропофол, эти различия были вдвое меньшими, а при комбинированной анестезии составили только 55,6 % ($p < 0,05$).

Несмотря на определенное повышение ФЧ1 значимо увеличивалась средняя величина соотношения ФЧ2/ФЧ1, а различия с контролем в группе ТВВА составили 187,5 % ($p < 0,01$) и были меньшими при ингаляционной и комбинированной анестезии: изофлюран + пропофол – 79,7 %, севофлюран + пропофол – 56,5 % и внутривенно-эпидуральная анестезия – 24,2 % ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p > 0,05$, соответственно).

Активация клеток фагоцитарно-макрофагального ряда проявлялась также повышением величины спонтанного НСТ-теста. Известно, что при воспалении, связанном с инфекционным процессом, наблюдается повышение, в первую очередь, показателя стимулированного НСТ-теста, тогда как в случае обследованных больных преобладало увеличение спонтанного, что отражалось статистически значимым снижением индекса стимуляции, достигавшем 75,9 % в группе ТВВА, 62,0 % – анестезии изофлюраном и пропофолом, 42,4 % – севофлюраном и пропофолом ($p < 0,01$ во всех случаях), и только в группе внутривенно-эпидуральной анестезии по данному показателю не было значимых различий с контролем.

Анализ изменений параметров фагоцитарного звена иммунной системы в послеоперационном периоде достаточно четко определил различия между группами обследованных, получавших разные анестезиологические пособия, и наличие преимущества комбинированной анестезии.

При проведении всех методов анестезии отмечалось резкое превышение содержания в крови больных ФНО, что связано с наличием злокачественного новообразования. Однако различия между группами в зависимости от способа анестезии были наиболее значительными среди всех исследованных иммунологических показателей. Так, при проведении анестезии изофлюран + пропофол концентрация ФНО была на 31,9 % ниже, чем в группе ТВВА, севофлюран + пропофол – на 44,1 % и при внутривенно-эпидуральной анестезии – на 53,7 % ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

**Особенности содержания цитокинов в крови у больных в послеоперационном периоде
в зависимости от способа интраоперационной анестезии**

Показатель	Контрольная группа, n = 40	ТВВА, n = 55	р	Комбинированная анестезия (изофлюран + пропофол), n = 83	р	Комбинированная анестезия (севофлюран + пропофол), n = 85	р	Внутривенно-эпидуральная анестезия, n = 51	р
ФНО α , пг/мл	4,4 ± 0,3	37,6 ± 3,1	< 0,01	25,6 ± 2,0	< 0,01	21,0 ± 1,6	< 0,01	17,4 ± 1,0	< 0,01
IL-2, пг/мл	11,3 ± 0,5	29,4 ± 1,6	< 0,01	23,7 ± 1,2	< 0,01	18,6 ± 0,9	< 0,01	18,1 ± 0,7	< 0,01
IL-10, пг/мл	8,5 ± 0,4	6,6 ± 0,4	< 0,05	5,3 ± 0,3	< 0,01	7,4 ± 0,4	< 0,05	8,0 ± 0,3	> 0,05
IL-12, пг/мл	2,3 ± 0,2	3,5 ± 0,4	< 0,05	3,8 ± 0,4	< 0,05	4,1 ± 0,4	< 0,05	4,7 ± 0,4	< 0,01

Примечание: р – значимость различия показателя в сравнении с контрольной группой.

Резкое превышение определялось и по концентрации IL-2 ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой во всех исследованных случаях. При использовании комбинированной анестезии с изофлю-

раном и севофлюраном и тем более в группе внутривенно-эпидуральной анестезии величина показателя была существенно меньше, чем при ТВВА. Высокую статистическую значимость с данной группой имели значения в двух последних и составили 36,7 и 38,4 %, $p < 0,01$.

В отношении содержания IL-10, обладающего преимущественно противовоспалительными свойствами, было выявлено статистически значимое снижение во всех группах обследованных больных, кроме получавших внутривенно-эпидуральную анестезию. Вдобавок статистически значимое превышение по отношению к группе ТВВА также отмечалось при проведении внутривенно-эпидуральной анестезии (на 21,2 %, $p < 0,05$).

Содержание IL-12 имело превышение у больных всех клинических групп. Распределение различий с контролем данного параметра имело существенную особенность и было обратным относительно ранее описанных показателей. Степень превышения возрастала от ТВВА к внутривенно-эпидуральной анестезии, причем различия между чисто внутривенной анестезией и последней составили 34,3 % ($p < 0,05$). Последнее может иметь различные объяснения, однако, исходя из общей ситуации и концепции исследования, предполагаем, что более эффективная в плане антиноцицептивной защиты комбинированная анестезия не оказывала угнетающего влияния на выработку IL-12, являющуюся позитивным фактором противоопухолевой защиты в условиях послеоперационного периода.

Заключение. Анализируя полученные данные, следует указать на наличие вполне отчетливой зависимости состояния обоих исследованных компонентов иммунной системы (неспецифического фагоцитарного и механизмов цитокиновой регуляции) от примененного анестезиологического пособия. При этом отмечаем как минимум два момента – как наличие зависимости от качества анестезии (севофлюран лучше, чем изофлюран, лучше, чем ТВВА), так и от степени подавления болевой стимуляции на субцеребральном уровне (наилучший результат получен при проведении внутривенной анестезии в комбинации с эпидуральной).

И тот, и другой феномен может найти объяснение в особенностях нейроэндокринной регуляции иммунной системы. Известно, что выраженный болевой стресс оказывает негативное влияние на различные иммунные механизмы, причем это влияние опосредуется как через центральные, так и через периферические механизмы [2, 5]. При определении показаний к применению того или иного способа анестезии, в особенности у онкологических больных, следует учитывать его потенциальное влияние на состояние иммунной системы.

Список литературы

1. Elkord, E. T regulatory cells in cancer : recent advances and therapeutic potential / E. Elkord, E. M. Alcantar-Orozco, S. J. Dovedi et al. // *Expert Opin Biol Ther.* – 2010. – Vol. 10, № 11. – P. 1573–1586.
2. Griffis, C. A. Implications of immune function to anesthesia care / C. A. Griffis, G. Page, M. Kremer, S. Yermal // *AANA J.* – 2008. – Vol. 76, № 6. – P. 449–454.
3. Kim, R. Cancer immunosuppression and autoimmune disease : beyond immunosuppressive networks for tumour immunity / R. Kim, M. Emi, K. Tanabe // *Immunology.* – 2006. – Vol. 119, № 2. – P. 254–264.
4. Kopecky, J. Changes in immune reactivity in cancer patients / J. Kopecky, L. Slovacek, P. Priester et al. // *Klin Onkol.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 97–102.
5. Sharp, B. M. Opioid receptor expression and intracellular signaling by cells involved in host defense and immunity / B. M. Sharp // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 521. – P. 98–105.

Неймарк Михаил Израилевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40, тел.: (3852) 36-88-48, e-mail: rector@agmu.ru.

Танатаров Саят Замамбекович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезии и реанимации, Региональный онкологический диспансер, г. Семей, Республика Казахстан, 014700, г. Семей, ул. Кульжанова, д. 3. тел.: (7222) 77-44-18, e-mail: sayat68@mail.ru.