

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Поляков И.С.^{1,3}, Большаков А.А.^{2,3}

¹Краснодарская краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского №1. 350029, г. Краснодар, ул. 1 мая, д. 167. kkb1.priemnaya@gmail.com.

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо 3. info@gerontology.ru.

³АНО «НИМЦ «Геронтология».

Заболееваемость раком лёгкого неуклонно возрастает, причём эта тенденция наблюдается во всех странах мира. Существенно, что прорыв в лечении определённых разновидностей рака легкого связан исключительно с успехами молекулярной онкологии. Для уменьшения частоты развития интраоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может быть выбрано анестезиологическое пособие. В статье изложены результаты исследования стресс-реализующих и стресс-лимитирующих факторов, что имеет огромное значение при оперативном лечении рака легкого. Использование оптимальных методов анестезиологического пособия, в частности, тотальной внутривенной анестезии и высокой грудной эпидуральной анестезии позволяет сохранять оптимальное состояние нейроиммуноэндокринной системы у пациентов не только с раком легкого, но и у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, также требующей хирургической коррекции, и может являться фактором интраоперационной фармакологической защиты.

Ключевые слова: онкология, анестезиология, рак легкого.

THE GLUCOCORTICOID RECEPTION IN PATIENTS OPERATED FOR LUNG CANCER

Polyakov I.S.^{1,3}, Bolshakov A. A.^{2,3}

¹Regional Clinical Hospital № 1. 350029, Krasnodar, street. on May 1, 167. kkb1.priemnaya@gmail.com.

²St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. 197110, S.-Petersburg, str. Dynamo 3. info@gerontology.ru.

³ANO « Research medical center of Gerontology»

Lung cancer incidence is steadily increasing, and this trend can be observed in all countries of the world. It is essential that the breakthrough treatment of certain kinds of lung cancer associated exclusively with the successes of Molecular Oncology. To reduce the frequency of intraoperacion complications of circulatory system can be selected anestezeologycal. The article describes the results of the study stress that implement and stress constraints, which is of great significance in surgical treatment of lung cancer. The use of the best methods of anesthesia can benefit, in particular, total vnutrichesnoy anesthesia and high thoracic epidural anesthesia allows you to maintain optimal condition of neyroimmunoendokrinologycal system in patients with lung cancer, but also in patients with severe cardiovascular disease, also requiring surgical correction, and can be a factor of intraoperative pharmaceutical protection.

Keywords: oncology, anesthesiology, lung cancer.

Актуальность. Оперативное лечение рака легкого в современной онкологии наряду с лучевым воздействием и полихимиотерапией является одним из важнейших компонентов лечения. В то же время, выбор анестезиологического пособия во многом влияют на исход и эффективность лечения, т.к. хирургическое вмешательство приводит к нейроиммуноэндокринному дисбалансу [1,3,5]. Поэтому важным является изучение активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих факторов, выявление факторов интраоперационной фармакологической защиты с возможностью выбора оптимального анестезиологического сопровождения [2,4,6].

Цель исследования – оценить механизмы интраоперационной защиты при хирургическом лечении рака легкого.

Задача исследования: провести оценку состояния цитокинового статуса у больных раком легкого путем определения фактора некроза опухолей альфа (ФНО-а), интерлейкина-1(ИЛ-1), интерлейкина - 2 (ИЛ-2), интерлейкина - 6 (ИЛ-6), С-реактивного протеина (ЦРП) на разных этапах лечения при применении различных методов анестезиологического пособия.

Методы и материалы. Для изучения воздействия операционного стресса проводилось исследование цитокинового статуса, в частности, динамика изменения концентрации фактора некроза опухолей альфа (ФНО-а), интерлейкина-1(ИЛ-1), интерлейкина - 2 (ИЛ-2), интерлейкина - 6 (ИЛ-6), С-реактивного протеина (ЦРП). Уровень этих веществ определяли ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Lab system» (Франция), «Harizon» (Канада).

Результаты исследования и их обсуждение. Была дана оценка цитокиновому статусу при различных видах анестезиологического пособия при оперативном лечении рака легкого. Данные представлены в табл.1

Таблица 1

Цитокиновый статус в группе пациентов, оперированных с использованием ТВА

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
ФНО-а, пг/мл	78,3 ±3,8	80,4 ±5,3	94,2 ±3,9	150,4 +6,6*	146,2 ±3,9*	142,4 ±4,0*	158,7 ±6,7*
ИЛ-1, пг/мл	319,2 ±19,2	294,3 ±28,4	314,2 ±20,3	315,6 +20,2	601,8 ±18,6*	718,4 ±12,8*	707,7 ±18,8*
ИЛ-2, пг/мл	110,4 ±11,7	118,0 ±16,5	120,5 ±16,4	122,6 +10,2	188,4 ±9,1*	191,6 ±8,4*	190,2 ±7,6*
ИЛ-6, пг/мл	1,7 ±0,5	2,2 ±0,3	2,3 ±0,4	2,6 +0,6	2,6 ±0,5	18,2 ±3,8*	20,8 ±4,6*
ЦРП, мг/л	7,4 ±0,7	7,8 ±0,6	7,7 ±0,6	7,3 +0,3	15,0 ±1,7*	16,2 ±1,2*	20,3 ±1,9*

* - $p < 0,05$ по сравнению с 1-м этапом.

Как видно из табл. 1, при использовании тотальной внутривенной анестезии (ТВА) имело место выраженное повышение ФНО-а на ряде значимых этапах оперативного вмешательства. Уже во время разреза уровень ФНО-а в плазме крови - $150,4 \pm 6,6$ пг/мл - достоверно превышал исходный уровень в $78,3 \pm 3,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции - $146,2 \pm 3,9$ пг/мл, в конце операции - $142,4 \pm 4,0$ пг/мл, а также через 6 часов после операции – $158,7 \pm 6,7$ пг/мл (для указанных этапов $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем).

Изучение динамики интерлейкинов показало следующее. При использовании ТВА имело место достоверное ($p < 0,05$) выраженное повышение ИЛ-1 и ИЛ-2 уже на стадии наиболее

травматичных моментов операции - $601,8 \pm 18,6$ пг/мл (при исходном значении - $319,2 \pm 19,2$ пг/мл) и $188,4 \pm 9,1$ пг/мл (при исходном значении - $110,4 \pm 11,7$ пг/мл) соответственно. Однако и в конце оперативного лечения и через 6 часов после операции уровень ИЛ-1 был достоверно еще выше исходного и равен $718,4 \pm 12,8$ пг/мл и $707,7 \pm 18,8$ пг/мл и соответственно ($p < 0,05$). Такая же тенденция сохранялась и с уровнем ИЛ-2. В конце оперативного лечения и через 6 часов после операции уровень ИЛ-2 равнялся $191,6 \pm 8,4$ пг/мл и $190,2 \pm 7,6$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Непосредственно в ходе операции при использовании ТВА достоверного повышения ИЛ-1 и ИЛ-2 не наблюдалось: уровень ИЛ-1 на этом этапе составил $315,6 \pm 20,2$ пг/мл, ИЛ-2 - $122,6 \pm 10,2$ пг/мл. При использовании ТВА выраженное достоверное повышение ИЛ-6 имело место только к концу операции на стадии ушивания операционной раны ($p < 0,05$) и равнялось $18,2 \pm 3,8$ пг/мл (при исходном уровне $1,7 \pm 0,5$ пг/мл). Такая же закономерность наблюдалась через 6 часов после операции, при этом уровень ИЛ-6 был $20,8 \pm 4,6$ пг/мл ($p < 0,05$).

Также в нашем исследовании мы изучали динамику изменения ЦРП. При этом, имело место достоверное ($p < 0,05$) выраженное повышение ЦРП во время наиболее травматических этапах оперативного лечения - $15,0 \pm 1,7$ мг/л (при исходном уровне $7,4 \pm 0,7$ мг/л). Такая же закономерность наблюдалась на стадии окончания операции и через 6 часов после операции, уровень ЦРП составил $16,2 \pm 1,2$ мг/л и $20,3 \pm 1,9$ мг/л соответственно ($p < 0,05$).

У пациентов при использовании тотальной внутривенной анестезии в сочетании с высокой грудной эпидуральной анестезией (ТВА+ВГЭА) уже во время разреза уровень ФНО-а в плазме крови - $138,2 \pm 3,1$ пг/мл - достоверно превышал исходный уровень в $90,3 \pm 4,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции - $144,3 \pm 3,2$ пг/мл, в конце операции - $138,4 \pm 4,2$ пг/мл, а также через 6 часов после операции - $140,2 \pm 3,0$ пг/мл (для указанных этапов $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой ТВА) (табл.2).

Таблица 2

Цитокиновый статус в группе пациентов, оперированных с использованием ТВА+ВГЭА

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
ФНО-а, пг/мл	$90,3 \pm 4,2$	$78,4 \pm 3,2$	$92,8 \pm 4,3$	$138,2 \pm 3,1^{*,**}$	$144,3 \pm 3,2^*$	$138,4 \pm 4,2^{*,**}$	$140,2 \pm 3,0^{*,**}$
ИЛ-1, пг/мл	$297,2 \pm 8,4$	$299,4 \pm 14,5$	$303,7 \pm 15,2$	$308,2 \pm 16,2^{**}$	$370,4 \pm 23,2^{**}$	$724,8 \pm 21,3^*$	$716,5 \pm 22,4^*$
ИЛ-2, пг/мл	$108,3 \pm 9,6$	$112,7 \pm 13,9$	$119,2 \pm 11,7$	$124,6 \pm 9,5$	$186,9 \pm 12,3$	$189,7 \pm 9,4$	$192,2 \pm 8,1$
ИЛ-6, пг/мл	$1,8 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,3$	$16,4 \pm 4,1$	$18,5 \pm 3,8$
ЦРП, мг/л	$7,0 \pm 0,8$	$7,6 \pm 0,5$	$8,2 \pm 0,7$	$8,4 \pm 0,4$	$12,0 \pm 0,3^{*,**}$	$13,1 \pm 0,6^{*,**}$	$16,4 \pm 1,1^{*,**}$

* - $p < 0,05$ по сравнению с 1-м этапом;
** - $p < 0,05$ по сравнению с группой ТВА.

Изучение интерлейкинового статуса у больных показало следующее. У пациентов при использовании ТВА+ВГЭА имело место достоверное выраженное повышение ИЛ-1 уже на стадии наиболее травматичных моментов операции, в конце операции и через 6 часов после окончания операции и были равны $370,4 \pm 23,2$ пг/мл, $724,8 \pm 21,3$, $716,5 \pm 22,4$ пг/мл соответственно (при исходном значении $-297,2 \pm 8,4$ пг/мл) ($p < 0,05$). Достоверной динамики уровня ИЛ-2 и ИЛ-6 не наблюдалось.

Исследование ЦРП показало следующее. У пациентов при использовании ТВА+ВГЭА имело место достоверное ($p < 0,05$) выраженное повышение ЦРП во время наиболее травматических моментов операции- $12,0 \pm 0,3$ мг/л (по сравнению с исходным уровнем- $7,0 \pm 0,8$ мг/л). Такая же закономерность наблюдалась на стадии окончания операции ($13,1 \pm 0,6$ мг/л) и через 6 часов после операции ($16,4 \pm 1,1$ мг/л) (для указанных этапов $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой ТВА).

Сравнительный анализ цитокинового статуса при применении различных видов анестезии представлен на рис. 1

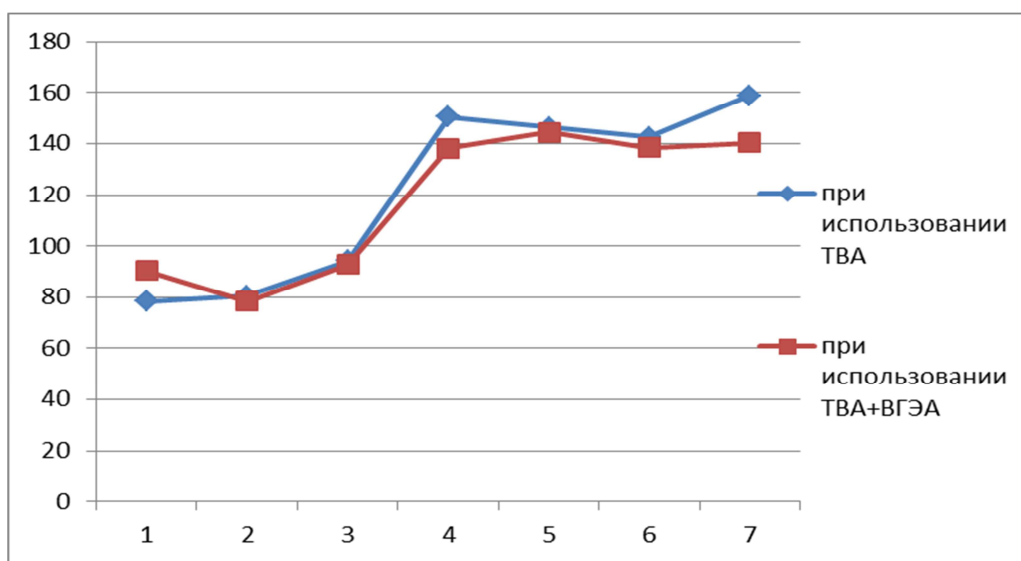


Рис.1. Сравнительный анализ динамики ФНО-а при различных видах анестезиологического пособия.

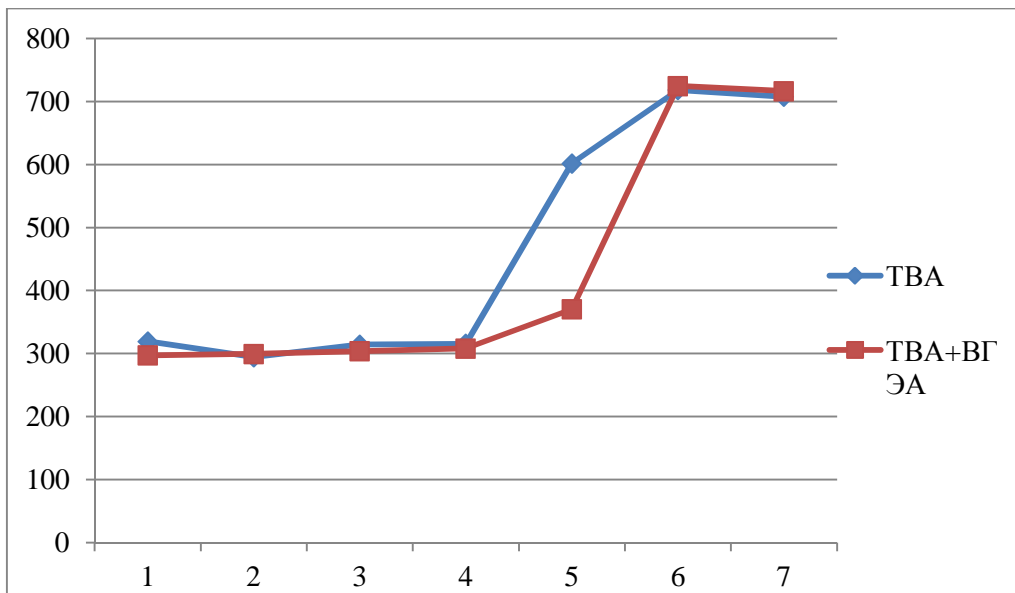


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики ИЛ-1 при различных видах анестезиологического пособия.

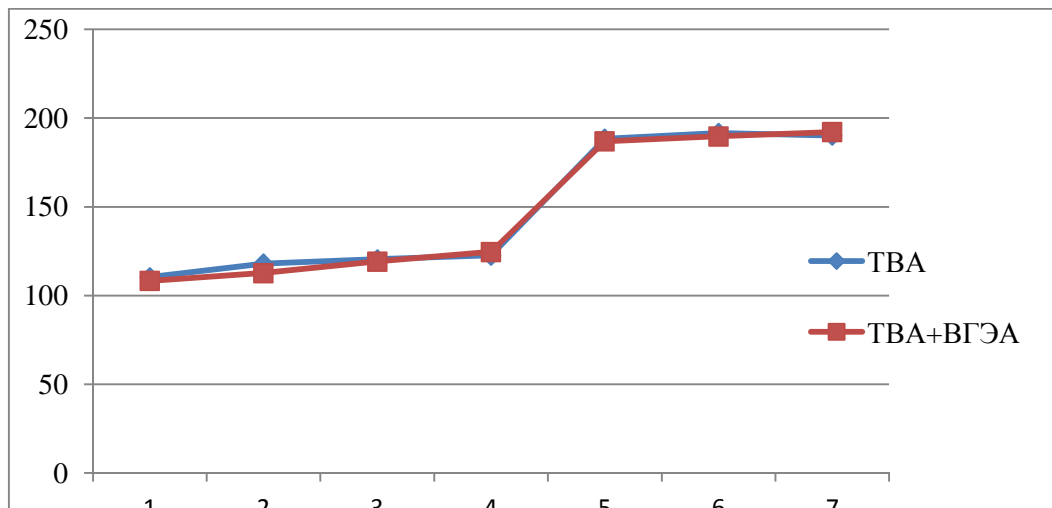


Рис.3. Сравнительный анализ динамики ИЛ-2 при использовании ТВА и ТВА+ВГЭА.

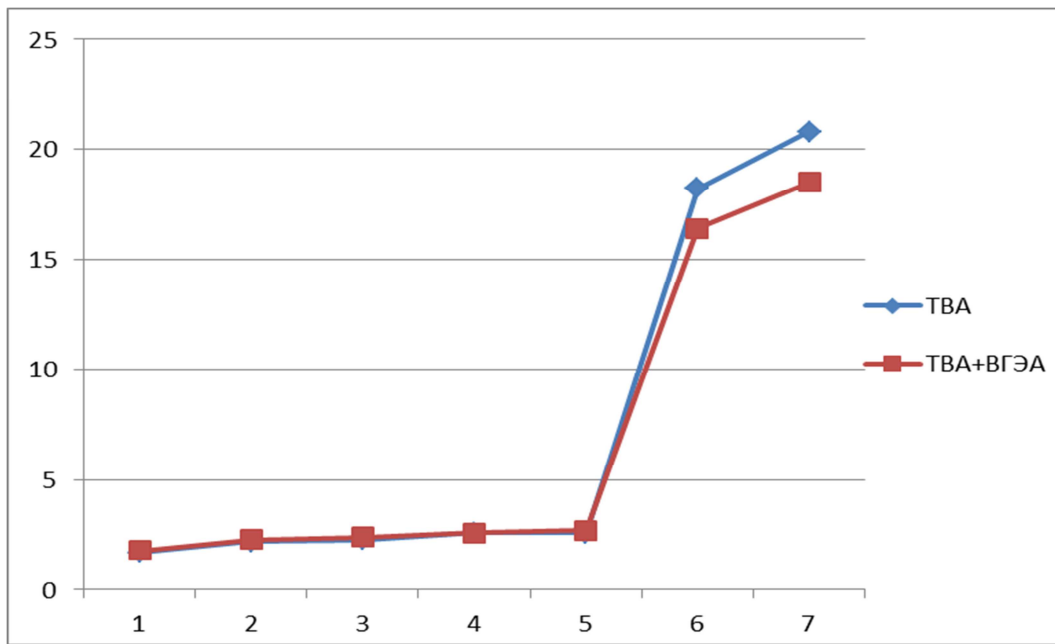


Рис.4. Сравнительный анализ уровня ИЛ-6 при использовании ТВА и ТВА+ВГЭА.

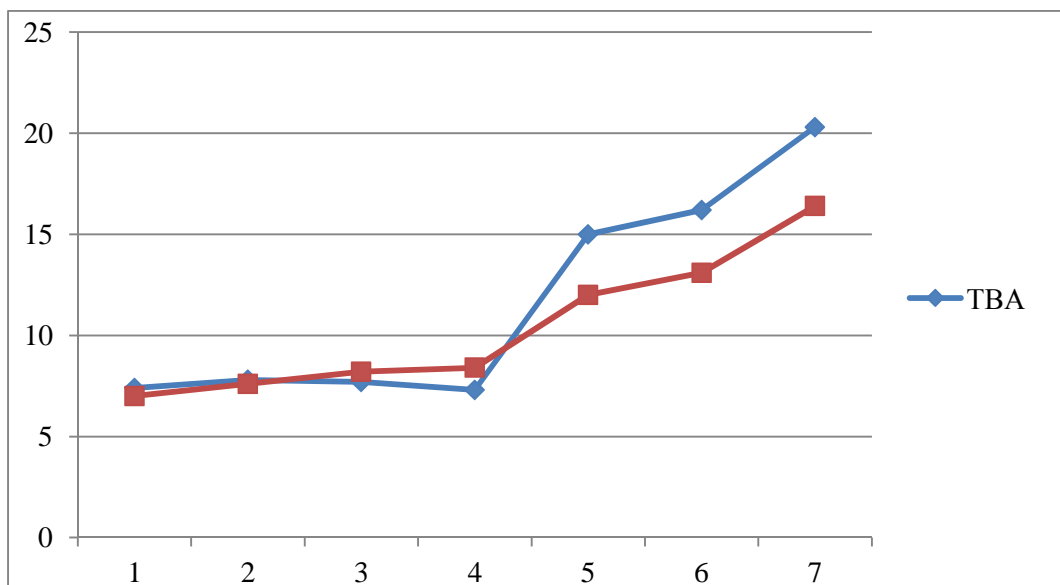


Рис. 5. Сравнительный анализ динамики ЦРП при различных видах анестезиологического пособия.

Анализируя вышеизложенное, можно констатировать, что выбор анестезиологического пособия влияет на уровень ФНО-а, при этом более выраженное повышение уровня ФНО-а отмечается при использовании ТВА, что показывает большее влияние операционного стресса при ТВА, чем при ТВА+ВГЭА на вероятность цитокинового повреждения миокарда и сосудов.

При этом, хирургические вмешательства, выполненные как в условиях ТВА, так и в условиях ТВА+ВГЭА, оказывали выраженный депрессивный эффект на интерлейкиновый статус. Это выражалось в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления

продукции агрессивных провоспалительных ИЛ-1 и ИЛ-6. При этом, при использовании ТВА+ВГЭА воздействие хирургической травмы было менее выраженным. Изменения продукции ИЛ-2 были одинаковыми, что можно объяснить отсутствием влияния анестезиологического обеспечения на механизмы синтеза этого интерлейкина; увеличение продукции ИЛ-2 в этих условиях можно рассматривать как активацию механизмов саногенеза. Кроме того, с учетом данных, полученных в отношении ЦРП, можно считать, что ТВА+ВГЭА в определенной мере способна уменьшать выраженность воспалительного ответа на операционную травму.

Во время оперативного лечения повреждающий эффект стресс-гормонов определяется не только их высоким содержанием в крови, но и активностью стресс-лимитирующих систем организма. Точнее, именно баланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов определяет реализацию эффекта стресс-гормонов в организме. При этом, влияние операционной травмы и уровня анестезиологической защиты на активность стресс-реализующих и особенно стресс-лимитирующих механизмов играет большую роль в связи с частотой послеоперационных осложнений. Учитывая, что стресс-реализующие и стресс-лимитирующие механизмы иммунной системы проявляются активностью рецепторов, расположенных на поверхностной мембране лимфоцитов, нами проведен сравнительный анализ активности не только кортизола, но и ГКР-2 и ГКР-3, а также соотношения ГКР-3/ГКР-2 на различных этапах анестезиологического обеспечения и оперативного вмешательства.

В целом, в ходе исследования получены данные о том, что хирургическая агрессия у больных раком легкого, а также у больных с сочетанной патологией легких, грудной стенки, пищевода и сердца, представляющих группу особо высокого операционно-анестезиологического риска приводит к выраженным нарушениям глюкокортикоидной рецепции. При этом, в ходе исследования выявлено, что при оценке воздействия операционного стресса на организм пациента ориентации только на концентрационные показатели кортизола недостаточно. Наши данные показали, что нарушения глюкокортикоидной рецепции более выражены при использовании ТВА, чем при использовании ТВА+ВГЭА. При проведении ТВА баланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов смещается в сторону усиления активности повреждающей стресс-реализующей системы. Поэтому ТВА не обеспечивает адекватной защиты организма от хирургической агрессии. В отличие от этого, ТВА+ВГЭА позволяет сохранять оптимальное состояние стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов иммунокомпетентных клеток.

При сравнительном анализе цитокинового статуса при воздействии операционного стресса у больных, при применении различных вариантов анестезиологического обеспечения показал, что выбор анестезиологического пособия влияет на уровень ФНО-а, при этом более выраженное повышение уровня ФНО-а отмечается при использовании ТВА, что показывает большее влияние операционного стресса при ТВА, чем при ТВА+ВГЭА на вероятность цитокинового повреждения миокарда и сосудов. Что касается интерлейкинового статуса больных, то более выраженный депрессивный эффект оказывают хирургические вмешательства, выполненные под ТВА. Это выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивных провоспалительных ИЛ-1 и ИЛ-6. На фоне ТВА+ВГЭА интерлейкиновый статус менялся в меньшей степени. При этом, методы анестезиологического обеспечения при операционной травме не влияли на механизмы синтеза ИЛ-2, а увеличение продукции ИЛ-2 в этих условиях можно рассматривать как активацию механизмов саногенеза. Кроме того, с учетом данных, полученных в отношении ЦРП, следует отметить, что использование ТВА+ВГЭА в определенной мере даже способно уменьшать выраженность воспалительного ответа на операционную травму.

Вывод: хирургическая агрессия является фактором интраоперационного нейроиммуноэндокринного дисбаланса. При применении ТВА+ВГЭА менее выражены глюкокортикоидный ответ и изменения цитокинового статуса. Следовательно, ТВА+ВГЭА могут трактоваться как метод интраоперационной фармакологической защиты.

Список литературы

1. Клинические аспекты применения клофелина в послеоперационном периоде у пожилых пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией/И.С. Сафонов, А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, И.И. Зарадей //Успехи геронтологии. - 2009. - № 3. -С. 496-498.
2. Особенности диагностики и лечения рака легкого /А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, С.А.Седых //Пульмонология.-2008.-№4.- С. 5-17.
3. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей легкого /В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, О.В. Ликин //Терапевтический архив. - 2004. - № 10. - С. 5-13.
4. Рак легкого. Респираторная медицина / А.Х.Трахтенберг, К. И. Колбанов, С.А. Седых. В кн.: Чучалин А.Е (ред.). - М.: ГЭОТАР - Медиа; 2007; т. 2. - 15-44 с.
5. Терапия рака легкого в пожилом и старческом возрасте и проблемы лечения сопутствующей соматической патологии/А.Н. Полторацкий, К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий,

Г.А. Рыжак, М.А. Чаплыгина, В.В. Люцко //Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8, ч. 2. – С. 392-395.

6. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году /Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. - илл. - 240 с.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «НИМЦ «ГЕРОНТОЛОГИЯ», г. Москва.

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г.Белгород.