

## СОСТОЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕЦЕПЦИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРУЕМЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЛЕГКОГО

Поляков И.С.<sup>1,3</sup>, Большаков А.А.<sup>2,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>АНО «НИМЦ «Геронтология».

---

**Повреждающий эффект стресс-гормонов определяется не только их высоким содержанием в крови, но и активностью стресс-лимитирующих систем организма. Стресс-реализующие и стресс-лимитирующие механизмы иммунной системы проявляются активностью рецепторов, расположенных на поверхностной мембране лимфоцитов, при этом глюкокортикоидные рецепторы II типа (ГКР II) реализуют эффект стресс-гормонов, а III типа (ГКР III) ингибируют его. Именно баланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов определяет реализацию эффекта стресс-гормонов в организме. В этом аспекте 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. В статье изложены результаты исследования стресс-реализующих и стресс-лимитирующих факторов, определяемых при оперативном лечении рака легкого, что имеет огромное значение при оперативном лечении рака легкого.**

---

Ключевые слова: онкология, анестезиология, рак легкого.

## THE GLUCOCORTICOID RECEPTION IN PATIENTS OPERATED FOR LUNG CANCER

Polyakov I.S.,<sup>1,3</sup> Bolshakov A. A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital № 1. 350029, Krasnodar, street. May 1, 167. kkb1.priemnaya@gmail.com.

<sup>2</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. 197110, St.-Petersburg, str. Dynamo 3. info@gerontology.ru.

<sup>3</sup>ANO «Research medical center of Gerontology».

---

**Damaging effect of stress hormones is determined not only by their high content in the blood, but also activity-limiting stress body systems. Stress-implement and stress-limiting mechanisms of the immune system are active receptors located on the surface membrane of lymphocytes, the glucocorticoid receptor type II (GKR II) implement the effect of stress hormones, and type III (GKR III) inhibit it. It is the balance of stress-implement and stress-limiting mechanisms defines the implementation effect of stress hormones in the body. In this aspect, the influence of the operating level of anesthetic and injury protection on the level of stress that particularly stress-limiting mechanisms play a major role in the incidence of postoperative complications. The article describes the results of the study stress that implement and stress constraints defined in surgical treatment of lung cancer. That is of great significance in surgical treatment of lung cancer.**

---

Keywords: oncology, anesthesiology, lung cancer.

**Актуальность.** Рак лёгкого прочно занимает лидирующую позицию в структуре онкологической смертности – на это заболевание приходится почти каждый третий летальный исход от злокачественной патологии. Подавляющее большинство карцином лёгкого выявляются на неоперабельных стадиях, это приводит к тому, что средняя продолжительность жизни при раке легкого измеряется месяцами [3,4,5,6,7].

Ежегодно число новых случаев выявления рака во всех странах мира составляет около 6 млн. человек. Уровни заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в разных

странах и даже регионах этих стран переменны. Поэтому роль исследований в области диагностики и лечения данной патологии очень велика [1,2,3,4,7,6].

**Цель исследования** – изучить изменение состояния глюкокортикоидной рецепции при анестезиологическом обеспечении симультанных операций в онкопульмонологии. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: проведен анализ периоперационной защиты симультанных операций в онкопульмонологической и кардиохирургической практике при применении тотальной внутривенной анестезии и высокой грудной эпидуральной анестезии.

**Материалы и методы исследования.** Определение уровня плазменного кортизола радиоиммунными методами. Исследования показателей проводились на следующих семи этапах: 1-й – при поступлении в стационар (исходный уровень); 2-й – утром в день операции при проведении премедикации; 3-й – при поступлении в операционную; 4-й – во время проведения разреза; 5-й – во время наиболее травматических моментов операции; 6-й – по окончании операции на стадии ушивания раны; 7-й – через 6 часов после операции. В исследование был включен 181 пациент. Из них 148 (82%) были прооперированы в один этап, 33 пациента в два этапа (табл.1).

*Таблица 1*

*Распределение пациентов с симультанными операциями оперированных из полного, продольного стернотомного доступа*

Характеристика больных	Абс. (n)	%
Рак легких	129	71,0
Mts в легкие	21	13,0
Туберкулома	14	8,0
Хондрома	9	5,0
Невринома заднего средостения	2	1,0
Загрудинный зоб	1	0,5
Тимома	3	1,5
Лейомиома пищевода	2	1,0

**Результаты исследования и их обсуждение.** Все пациенты, которые были прооперированы, в зависимости от варианта анестезиологического обеспечения были поделены на 2 группы. У пациентов с доброкачественной патологией выполнено: при туберкуломах – 4 прецизионных удаления, у 5 – сегментарные атипичные резекции; все хондромы были энуклеированы; удалены невринома грудной стенки и энуклеировано 2 лейомиомы пищевода, справа и слева с последующей пластикой пищевода (обе операции из стернотомного доступа).

У пациентов 1-ой группы анестезиологическое обеспечение проводилось методом тотальной внутривенной анестезии (ТВА). У пациентов второй группы ТВА дополнялась высокой грудной эпидуральной анестезией (ВГЭА).

Премедикация для больных обеих групп была стереотипной. За 10-15 мин. до вводной анестезии больным в/в вводили атропина сульфат в дозе 0,01 мг/кг, димедрол в дозе 0,3 мг/кг, промедол в дозе 0,2-0,3 мг/кг и диазепам в дозе 0,1-0,2 мг/кг, в ряде случаев клофелин 0,001+0,0002 мг/кг. Общая анестезия у пациентов 1-й группы осуществлялась следующим образом. Вводный наркоз осуществляли внутривенным введением тиопентала натрия в дозе 4-7 мг/кг. После введения дитилина (2 мг/кг) производили интубацию трахеи и начинали ИВЛ воздушно-кислородной смесью ( $FiO_2 = 0,5$ ) в режиме умеренной гипервентиляции. Миоплегию поддерживали дробным введением ардуана в общепринятых дозах. Перед кожным разрезом вводили фентанил в дозе 4-6 мкг/кг и дроперидол в дозе 0,1-0,2 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли в/в капельным введением пропофола в дозе 2,0-3,2 мг/кг/час и в/в фракционным введением тиопентала натрия в дозе 1,8-3,5 мг/кг/час, фентанила в дозе 2,4-3 мкг/кг/час, дроперидола в дозе 0,1 мг/кг и в ряде случаев морфина 0,09-0,12 мг/кг и клофелина в дозе 0,001+0,0003 мг/кг.

Во второй группе ТВА дополняли ВГЭА. После стабилизации параметров вентиляции начинали дробное введение 0,375% раствора бупивакаина в эпидуральный катетер. Первоначально за 20-30 минут до хирургического пневмоторакса вводилась нагрузочная доза бупивакаина 0,05-0,1 мл/кг, но не более 10 мл 0,375% раствора (в среднем 21,1+2,4 мг/кг), затем путем инфузии бупивакаин вводился перфузором со скоростью от 3 до 10 мл/ч. Выбранная концентрация бупивакаина подбиралась для создания симпатической и анальгетической сегментарной блокады на уровне иннервации корня легкого, органов средостения, париетальной и висцеральной плевры. Общая доза использованного бупивакаина не превышала максимально допустимую и составила 1,22+0,05 мг/кг (0,22+0,02 мг/кг/ч).

Глюкокортикоидную рецепцию изучали с позиций исследования стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов. Исследования стресс-реализующей системы включали: а) определение уровня плазменного кортизола радиоиммунными методами, б) определение «истинных» глюкокортикоидных рецепторов II типа, реализующих эффект кортизола. Оценка стресс-лимитирующих механизмов иммунокомпетентных клеток включала исследование активности глюкокортикоидных рецепторов III типа, ингибирующих эффект кортизола.

Изучение уровня кортизола в сыворотке крови больных, оперированных с использованием ТВА, на различных этапах оперативного вмешательства показало выраженную

гиперкортизолемию на ряде значимых этапах оперативного вмешательства (табл. 2). У пациентов уже во время разреза уровень кортизола в плазме крови –  $717,5 \pm 16,8$  нмоль/л достоверно превышал исходный уровень при поступлении в стационар в  $451,2 \pm 10,9$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции –  $739,2 \pm 21,2$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). К концу операции уровень кортизола достоверно снижался, но не достигал исходного значения –  $647,2 \pm 14,2$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). И только через 6 часов после операции уровень кортизола возвращался к исходным значениям  $492,2 \pm 29,0$  нмоль/л.

Активность ГКР-2 менялась следующим образом (табл.5.1). Уже во время разреза активность ГКР-2 –  $1,41 \pm 0,02$  у.е. достоверно превышала исходный уровень в  $1,18 \pm 0,09$  у.е. ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции –  $1,39 \pm 0,05$  у.е. ( $p < 0,05$ ). И только к концу операции активность ГКР-2 возвращалась к исходным значениям –  $1,10 \pm 0,10$  у.е. ( $p > 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

Таблица 2

Состояние глюкокортикоидной рецепции в группе пациентов, оперированных с использованием ТВА

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
Кортизол нмоль /л	451,2 $\pm 10,9$	473,3 $\pm 19,5$	499,4 $\pm 18,4$	717,5 $\pm 16,8^*$	739,2 $\pm 21,2^*$	647,2 $\pm 14,2^*$	492,2 $\pm 29,0$
Актив-ность ГКР-2 (у.е.)	1,18 $\pm 0,09$	1,02 $\pm 0,06$	1,07 $\pm 0,06$	1,41 $\pm 0,02^*$	1,39 $\pm 0,05^*$	1,10 $\pm 0,10$	1,02 $\pm 0,15$
Актив-ность ГКР-3 (у.е.)	1,04 $\pm 0,07$	1,01 $\pm 0,07$	1,15 $\pm 0,17$	0,84 $\pm 0,11^*$	1,01 $\pm 0,14$	0,98 $\pm 0,09$	1,04 $\pm 0,13$
ГКР-3/ГКР- 2 (у.е.)	0,85 $\pm 0,09$	0,99 $\pm 0,05$	1,07 $\pm 0,18$	0,61 $\pm 0,04^*$	0,68 $\pm 0,08^*$	0,86 $\pm 0,03$	1,01 $\pm 0,11$

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

Активность ГКР-3 во время разреза, напротив, снижалась – до  $0,84 \pm 0,11$  у.е. по сравнению с исходным уровнем –  $1,04 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ) (табл.5.1). И только через 6 часов после операции возвращалась к исходному уровню –  $1,04 \pm 0,13$  у.е. Соответственно, динамика соотношения ГКР-3/ГКР-2 была таковой: на этапах разреза и во время наиболее травматических моментов операции соотношение ГКР-3/ГКР-2 составило  $0,61 \pm 0,04$  у.е. и  $0,68 \pm 0,08$  у.е. соответственно и было достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем ( $0,85 \pm 0,09$  у.е.).

Таким образом, хирургическая агрессия на фоне ТВА приводила к выраженной активации стресс-реализующих механизмов в начале вмешательства и на наиболее травматических его этапах.

Динамика уровня кортизола в сыворотке крови больных, оперированных с использованием ТВА+ВГЭА, на различных этапах оперативного вмешательства была следующей (табл. 3).

Уже во время разреза уровень кортизола в плазме крови –  $777,8 \pm 17,0$  нмоль/л достоверно превышал исходный уровень в  $486,2 \pm 17,2$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Во время наиболее травматических моментов операции наблюдалась такая же закономерность –  $776,9 \pm 18,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). К концу операции и через 6 часов после окончания операции уровень кортизола снижался, но не достигал исходного значения –  $520,5 \pm 22,4$  нмоль/л и  $506,13 \pm 28,0$  соответственно. В процессе анестезиологического обеспечения и операции у пациентов, оперированных с использованием ТВА+ВГЭА, достоверной динамики активности ГКР-2 не наблюдалось. Также достоверно не изменялась активность ГКР-3. Соответственно, достоверно не изменялось и соотношение ГКР-3/ГКР-2 (табл.3).

Таблица 3

**Состояние глюкокортикоидной рецепции в группе пациентов, оперированных с использованием ТВА+ВГЭА**

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
Кортизол нмоль /л	486,2 $\pm 17,2$	488,2 $\pm 16,1$	504,3 $\pm 24,1$	777,8 $\pm 17,0^*$	776,9 $\pm 18,3^*$	520,5 $\pm 22,4$	506,13 $\pm 28,0$
Активность ГКР-2 (у.е.)	1,01 $\pm 0,07$	1,04 $\pm 0,06$	1,13 $\pm 0,12$	1,22 $\pm 0,20$	1,25 $\pm 0,12$	1,00 $\pm 0,08$	1,13 $\pm 0,05$
Активность ГКР-3 (у.е.)	1,01 $\pm 0,07$	1,13 $\pm 0,06$	1,07 $\pm 0,10$	1,12 $\pm 0,09$	1,13 $\pm 0,08$	1,03 $\pm 0,04$	1,08 $\pm 0,05$
ГКР-3/ ГКР- 2 (у.е.)	1,01 $\pm 0,05$	1,08 $\pm 0,06$	0,97 $\pm 0,15$	0,90 $\pm 0,16$	0,91 $\pm 0,14$	1,01 $\pm 0,08$	0,91 $\pm 0,07$

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

Таким образом, хирургическая агрессия с использованием ТВА+ВГЭА приводит к активации стресс-реализующих механизмов в начале вмешательства и на наиболее травматичных его этапах, при этом активность стресс-лимитирующих механизмов достоверно не изменялась.

Нами также проведен сравнительный анализ активности стресс-реализующей системы и стресс-лимитирующих механизмов у больных, оперированных с использованием ТВА и ТВА+ВГЭА на разных этапах исследования (рис.1).

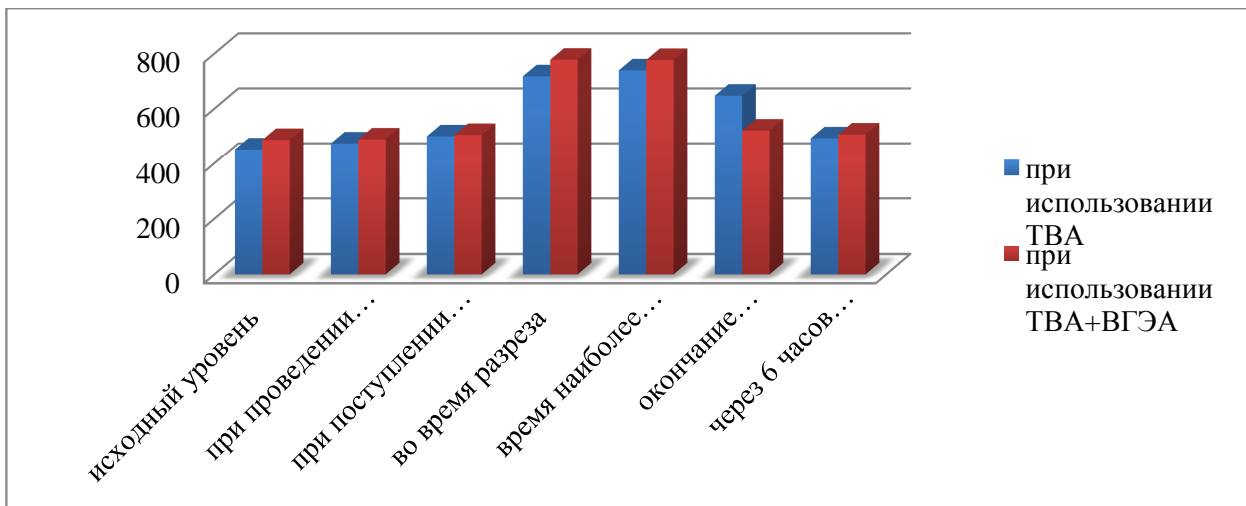


Рис. 1 Сравнительный анализ уровня кортизола в сыворотке крови больных, оперированных при использовании ТВА и ТВА+ВГЭА.

Как видно из рис. 2, исходный уровень кортизола у больных обеих групп был примерно одинаков. При разрезе и на этапе наиболее травматических моментов операции уровень кортизола у пациентов обеих групп резко увеличивался и снижался к исходному уровню только через 6 часов после окончания операции. При этом уровень кортизола у пациентов, оперированных с использованием ТВА+ВГЭА, приближался к исходному уже на этапе окончания оперативного лечения.

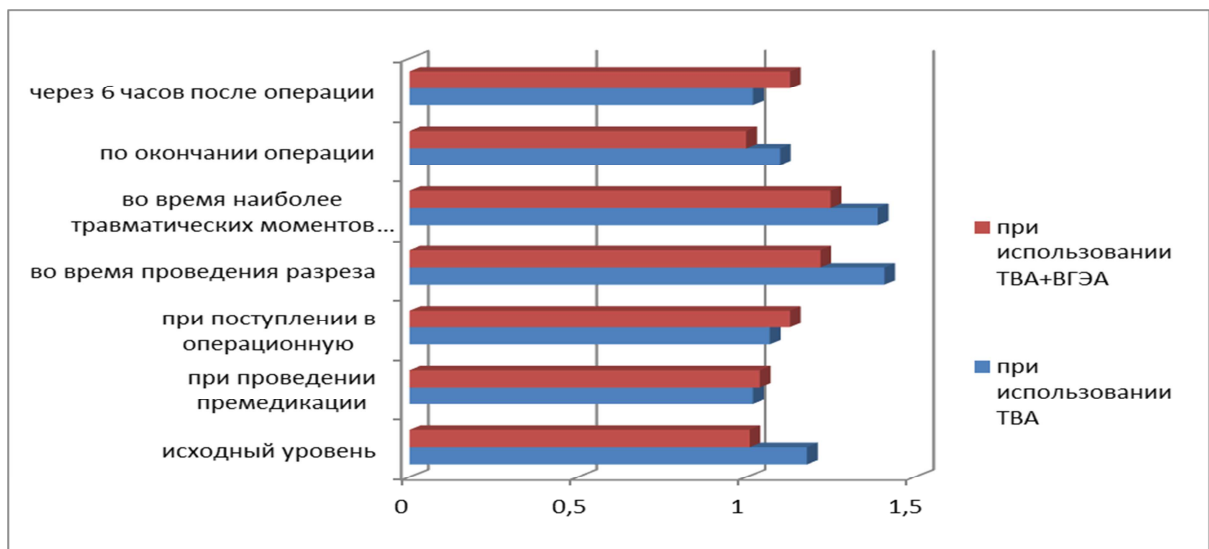


Рис.2. Сравнительный анализ уровня ГКР-2 в сыворотке крови больных, оперированных при использовании ТВА и ТВА+ВГЭА, на разных этапах исследования.

Как видно из рис. 3, уровень «истинных» глюкокортикоидных рецепторов II типа (ГКР-2) увеличивался при разрезе и на этапе наиболее травматических моментов операции, при этом уровень ГКР-2 у пациентов, у которых использовали ТВА, повышался более значительно. Следует отметить, что на этапе окончания операции уровень ГКР-2 у пациентов с использованием ТВА+ВГЭА приближался к исходному уровню, тогда как уровень у пациентов с использованием ТВА на этом же этапе был меньше исходного уровня.

Что касается ГКР-3, то, как видно из рис. 4, при использовании ТВА уровень ГКР-3, наоборот, во время проведения разреза резко падал и возвращался к исходному только через 6 часов после оперативного лечения. При использовании ТВА+ВГЭА уровень ГКР-3 поднимался уже во время премедикации и имел тенденцию к снижению только во время окончания операции.

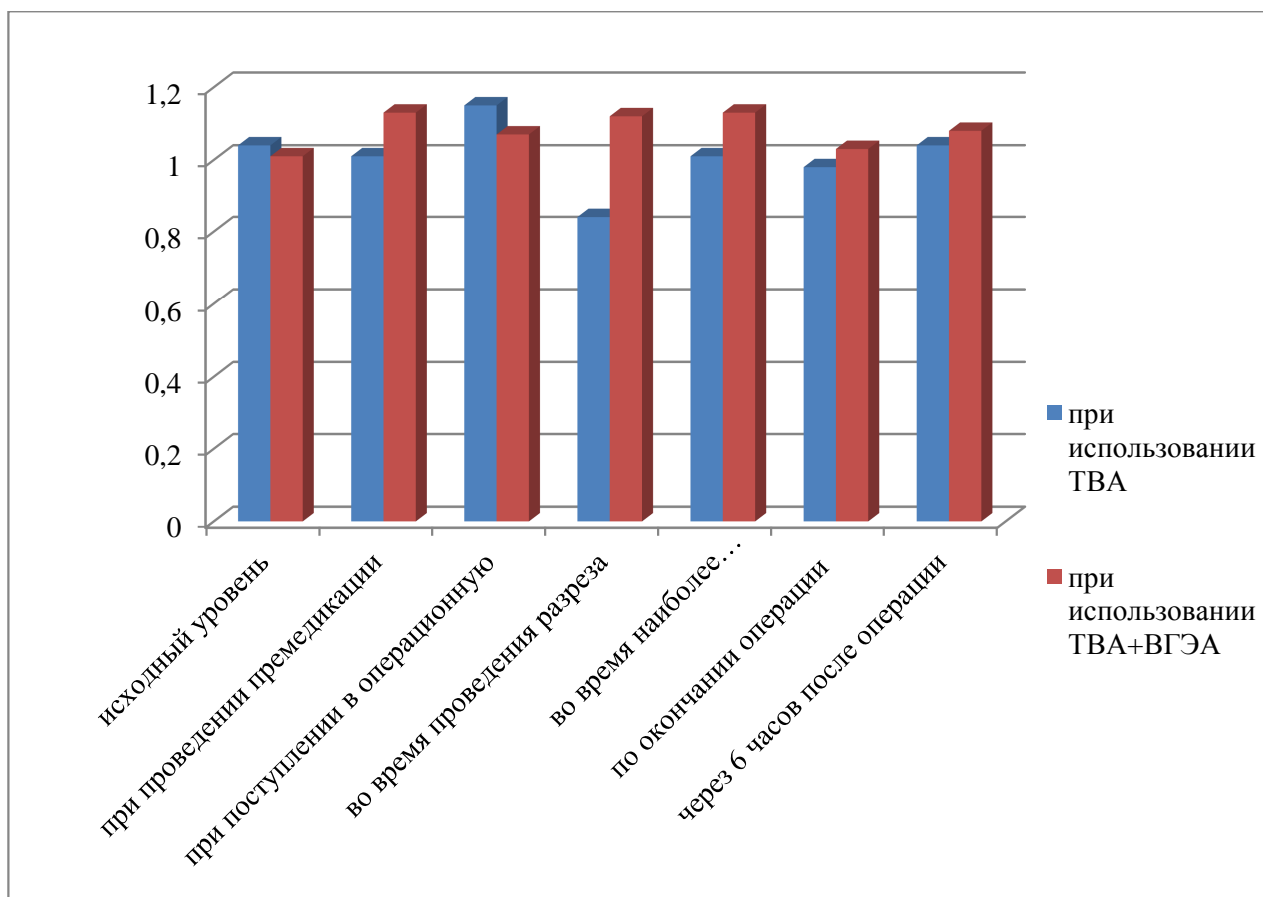


Рис.3 Сравнительный анализ уровня ГКР-3 в сыворотке крови больных, оперированных при использовании ТВА и ТВА+ВГЭА, на разных этапах исследования.

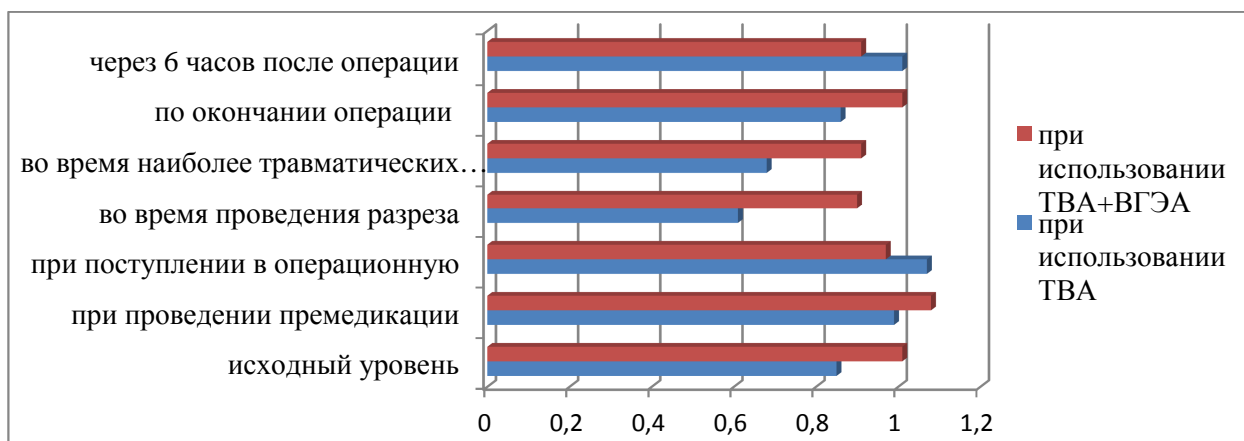


Рис.4 Сравнительный анализ динамики ГКР-2/ГКР-3 у больных, оперированных при использовании ТВА и ТВА+ВГЭА.

Динамика соотношения ГКР-2/ГКР-3 у больных, оперированных при использовании ТВА, показала резкое снижение ГКР-2/ГКР-3 во время проведения разреза и во время наиболее травматических моментов оперативного лечения и возвращение к исходным значениям только по окончании оперативного лечения. При использовании ТВА+ ВГЭА соотношение ГКР-2/ГКР-3 также снижалось во время проведения разреза и во время наиболее травматических моментов операции, но менее чем при использовании ТВА. Также к моменту окончания оперативного лечения при использовании ТВА+ ВГЭА уровень ГКР-2/ГКР-3 возвращался к исходному.

**Вывод:** использование ТВА+ВГЭА позволяет сохранять оптимальное состояние стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов иммунокомпетентных клеток у пациентов не только с раком легкого, но и у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, также требующей хирургической коррекции. Что показывает возможность применения данного вида анестезии у пациентов с сочетанной патологией легких, грудной стенки, пищевода и сердца, представляющих группу особо высокого операционно-анестезиологического риска.

#### Список литературы

1. Авраменко Л.П., Болотнова Т.В. Пульмонологические аспекты гериатрии клинко-функциональные характеристики хронической обструктивной болезни легких у женщин пожилого возраста / Л.П. Авраменко, Т.В. Болотнова // Клиническая геронтология. – 2008.- № 9. – С. 19-22.
2. 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.
3. Особенности диагностики и лечения рака легкого /А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, С.А.Седых // Пульмонология. – 2008.- № 4. – С. 5-17.
4. 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.
5. 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. – С. 15-44.
6. 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.



7. 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.