

С.З. Танатаров¹, М.И. Неймарк², Р.К. Жакупов³

¹ Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан

² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

³ Медицинский университет г. Астана, Республика Казахстан

Влияние различных способов анестезии в онкохирургической практике на показатели иммунитета

Целью настоящей работы было установить зависимость показателей фагоцитарно-макрофагального звена и цитокиновой регуляции от способа анестезии у оперированных больных со злокачественными новообразованиями. Были обследованы 274 больных с раком органов желудочно-кишечного тракта, подвергнутых радикальным оперативным вмешательствам с использованием различных способов анестезии (тотальная внутривенная, ингаляционная и внутривенно-эпидуральная). Выявили наличие зависимости показателей фагоцитарного звена иммунитета и цитокиновой регуляции от способа интраоперационной анестезии у онкологических больных. В наибольшей степени дисбаланс исследованных фагоцитарных и цитокиновых механизмов проявлялся при тотальной внутривенной, в наименьшей — при комбинированной внутривенно-эпидуральной анестезии, что может послужить одним из факторов для рекомендации ее приоритетного использования в онкохирургической практике.

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

18

Введение

Развитие злокачественного новообразования оказывает негативное влияние на состояние иммунной системы, что в свою очередь снижает степень ее возможного саногенетического влияния на опухоль в процессе специфической терапии и/или возможность элиминации остаточных клеток новообразования при оперативном лечении [1]. Практически все подходы к лечению опухолей (хирургический, лучевой, химиотерапевтический) также оказывают угнетающее действие на различные механизмы иммунной системы [2, 3].

Хотя основные механизмы противоопухолевой активности иммунной системы заключаются в непосредственном воздействии клеток-киллеров, негативное влияние новообразования и методов его лечения не исчерпывается воздействием на клеточный иммунитет. В его реализации участвуют системы межклеточного

взаимодействия, а также неспецифические механизмы резистентности (компоненты фагоцитарно-макрофагальной системы) [4, 5].

Одним из факторов, оказывающих отрицательное воздействие на организм в целом и систему иммунитета в частности, является операционный стресс, другим — различные варианты проводимой анестезии.

Цель исследования: установить зависимость показателей фагоцитарно-макрофагального звена и цитокиновой регуляции от способа анестезии у оперированных больных со злокачественными новообразованиями.

Пациенты и методы

Работа выполнена на клинической базе Регионального онкологического диспансера г. Семей с использованием ресурсов клинической базы Алтайского государствен-

S.Z. Tanatarov¹, M.I. Neymark², R.K. Zhakupov³

¹ Semey Medical University, Republic of Kazakhstan

² Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation

³ Medical University of Astana, Republic of Kazakhstan

Influence of various types of anesthesia in oncosurgical practice on immune parameters

The aim of investigation is to reveal dependence of indicators of a phagocytes-macrophageal link and cytokine regulation at the operated patients with malignant new growths from a way of anesthesia. 274 patients with a gastroenteric cancer which was exposed to radical operative interventions with use of various ways of anesthesia (total intravenous, inhalation and intravenous-epidural) are surveyed. Existence of dependence of indicators of a phagocytes link of immunity and cytokine regulation from a way of surgical anesthesia at oncological patients is revealed. Most the imbalance of the studied phagocytes and cytokine mechanisms was shown at total intravenous, in the smallest — at combined intravenous epidural anesthesia that serves one of factors for the recommendation of its priority use in oncosurgical practice.

Key words: cancer surgery, intraoperation anesthesia, phagocytosis, cytokines.

ного медицинского университета. Критериями включения в исследование были: 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: наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, выраженной кахексии, тяжелой степени белковой недостаточности (массивный асцит, гидроторакс), хронических или острых инфекционных заболеваний, отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Участники исследования

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

Все больные были распределены на 4 группы в зависимости от проведенного анестезиологического пособия: тотальная внутривенная анестезия (ТВВА, пропофол 50–60 мл/час) — 55 человек; ингаляционная анестезия — изофлуран 1,0–1,5 об.% — 83 пациента; или севофлуран 1,5–2,0% — 85 пациентов и комбинированная внутривенно-эпидуральная анестезия (пропофол, 30–40 мл/ч + эпидуральная анестезия лидокаином, 2% одномоментно в дозе 100–150 мг с последующей инфузией до 300 мг) — 51 больной. Группы обследованных были сопоставимы по гистологической форме опухоли, тяжести состояния в исходном периоде, наличию сопутствующих заболеваний, анестезиологическому и операционному риску.

Контрольную группу составили 40 человек, клинически здоровых, без злокачественных новообразований в анамнезе, не страдающих системными и тяжелыми соматическими заболеваниями в возрасте от 40 до 65 лет. Введение контрольной группы определялось для оценки нормальных показателей исследованных звеньев иммунной системы.

Методы исследования

Осуществлено исследование фагоцитарного звена иммунной системы (процент фагоцитирующих клеток, фагоцитарное число, ФЧ; тест с нитросиним тетразолием, НСТ-тест). Фагоцитарное число определялось при кратковременной (30 минут) и продолжительной (6 часов) инкубации гранулоцитов с фагоцитируемым

субстратом, соответственно, ФЧ1 и ФЧ2 [6]. Также определялось содержание в крови большого ряда иммунорегуляторных цитокинов [фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 2, 10, 12] методом иммуноферментного анализа с использованием диагностикумов CytElisa (BCM Diagnostics, USA) TNF α , EL-2, EL-Mu-10, EL-12 Kit.

Статистическая обработка данных

При анализе клинических данных были использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков производили при помощи критерия Стьюдента, для непрерывных переменных — парного критерия Стьюдента. Ограничения использования параметрических методов включали анализ нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова, а также критерий равенства дисперсий. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использованы непараметрические методы анализа (критерий Манна–Уитни). 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 и обсуждение

Результаты, полученные в отношении фагоцитарных механизмов системы иммунитета, представлены в табл. 1.

Как следовало ожидать, отмечалось 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 ингаляционную анестезию севофлураном и комбинированное пособие с включением эпидуральной анестезии, был ниже, чем в 2 остальных группах.

Наиболее значимые различия были обнаружены по показателю ФЧ при длительной интубации субстратом. Так, превышение над показателем контрольной группы при применении ТВВА достигало 266,7% ($p < 0,01$),

Таблица 1. Показатели фагоцитарных механизмов в послеоперационном периоде в зависимости от способа интраоперационной анестезии

Показатель	Контрольная группа, n=40	ТВВА, n=55	p	Ингаляционная анестезия (изофлуран), n=83	p	Ингаляционная анестезия (севофлуран), n=85	p	Комбинированная анестезия, n=51	p
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. p — достоверность различий по сравнению с контрольной группой. ТВВА — тотальная внутривенная анестезия, Фаг — число фагоцитирующих клеток, ФЧ — фагоцитарное число, НСТ — тест с нитрасиним тетразолием, ИС — индекс стимуляции.

Таблица 2. Содержание цитокинов в крови у больных в послеоперационном периоде в зависимости от способа интраоперационной анестезии

Показатель	Контрольная группа, n=40	ТВВА, n=55	p	Ингаляционная анестезия (изофлуран), n=83	p	Ингаляционная анестезия (севофлуран), n=85	p	Комбинированная анестезия, n=51	p
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
ИЛ 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
ИЛ 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
ИЛ 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. p — достоверность различий по сравнению с контрольной группой. ТВВА — тотальная внутривенная анестезия, ФНО — фактор некроза опухолей, ИЛ — интерлейкин.

в группе ингаляционной анестезии изофлураном 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 контрольной группой в группе ТВВА составили 187,5% ($p < 0,01$) и были меньшими при ингаляционной и комбинированной анестезии: изофлуран — 79,7%, севофлуран — 56,5% и комбинированная анестезия — 24,2% ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p > 0,05$, соответственно).

20

Активация клеток фагоцитарно-макрофагального ряда проявлялась также повышением показателя спонтанного НСТ-теста. Известно, что при воспалении, связанном с инфекционным процессом, в первую очередь наблюдается повышение показателя стимулированного НСТ-теста, тогда как в случае обследованных больных преобладало увеличение спонтанного. Данный факт отражал статистически значимым снижением индекса стимуляции, достигавшим 75,9% в группе ТВВА, 62,0% — в группе ингаляционной анестезии изофлураном, 42,4% — в группе севофлурана ($p < 0,01$ во всех случаях), и только в группе комбинированной анестезии не было значимых различий с контролем по данному показателю.

Таким образом, 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 α, что связано с наличием злокачественного новообразования. Однако различия между группами в зависимости от способа анестезии были наибольшими среди всех исследованных иммунологических показателей (табл. 2). Так, при проведении анестезии изофлураном концентрация ФНО α была на 31,9% ниже, чем в группе ТВВА, севофлураном — на 44,1%, при комбинированной анестезии — на 53,7% ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно).

Также во всех случаях имело место резкое превышение концентрации ИЛ 2 ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. При использовании ингаляционной анестезии изо- и севофлураном и тем более в группе комбинированной анестезии величина показателя была существенно меньше, чем при ТВВА. Достоверные отличия с данной группой имели значения в двух последних, составившие 36,7 и 38,4%, соответственно ($p < 0,01$).

В отношении содержания ИЛ 10, обладающего преимущественно противовоспалительными свойствами, было выявлено статистически значимое снижение во всех группах обследованных больных, кроме получавших комбинированную анестезию. Кроме того, статистически значимое превышение по отношению к группе ТВВА также отмечалось при проведении комбинированной анестезии (на 21,2%; $p < 0,05$).

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

Анализируя полученные данные в целом, 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 мы отмечаем как минимум 2 важных момента: зависимость от качества анестезии (севофлуран лучше, чем изофлуран и ТВВА) и 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 периферические механизмы [7, 8].

Заключение

При определении показаний к применению того или иного способа анестезии, в особенности у онкологических больных, следует учитывать его потенциальное влияние на состояние иммунной системы.

REFERENCES

1. Elkord E., Alcantar-Orozco E.M., Dovedi S.J., Tran D.Q., Hawkins R.E., Gilham D.E. T regulatory cells in cancer: recent advances and therapeutic potential. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2010; 10 (11): 1573–1586.
2. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunosuppression and auto-immune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology.* 2006; 119 (2): 254–264.
3. Kopecky J., Slovacek L., Priester P., Slovackova B., Kopecky O. Changes in immune reactivity in cancer patients. *Klin. Onkol.* 2012; 25 (2): 97–102.
4. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N. Sovremennoe predstavlenie o roli neutrofilov v protivopukhlevom immunitete (obzor literatury). *Klin. lab. diagnostika.* 2005; (8): 51–54.
5. Teletaeva G.M. Tsitokiny i protivopukhlevyyi otvet. *Prakt. onkol.* 2007; 8 (4): 211–218.
6. Setdikova N.Kh., Latysheva T.V., Pinegin B.V., Il'ina N.I. Immunodefitsity: printsipy diagnostiki i lecheniya. *M.: Farmarus-Print.* 2006. 20 s.
7. Griffis C.A., Page G., Kremer M., Yermal S. Implications of immune function to anesthesia care. *AANA J.* 2008; 76 (6): 449–454.
8. Sharp B.M. Opioid receptor expression and intracellular signaling by cells involved in host defense and immunity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 521: 98–105.

FOR CORRESPONDENCE

Tanatarov Sayat Zamambekovich, Candidate of Medical Sciences, Head Of Anesthesiology and Resuscitation, Regional Oncology Clinic, Semey; Assistant Lecturer, Chair Of Anesthesiology And Resuscitation, State Medical University, Semey
Address: 014700, Kazakhstan Republic, Semey, Kulzhanova str. 3; **Tel.:** (7222) 77-44-18; **E-mail:** sayat68@mail.ru
Neymark Mikhail Izrailevich, PhD, Professor, Head of a Chair of Anesthesiology and Resuscitation, Altay State Medical University
Address: 656039, Barnaul, Lenin avenue, 40; **Tel.:** (3852) 36-88-48, **Fax:** (3852) 36-60-91; **E-mail:** mineimark@mail.ru
Zhakupov Ramazan Kaliyevich, PhD, Professor, Head of a Chair of Anesthesiology and Resuscitation #1, Medical University, Astana
Address: 010000, Astana, Beybytskylyk avenue, 49A; **Tel.:** (7172) 53-94-24, **Fax:** (7172) 53-94-53; **E-mail:** far_1@mail.ru