

ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕЗЕКЦИОННЫЕ ОПЕРАЦИИ НА ЛЕГКИХ

А. О. Соловьев^{1,3}, В. Т. Долгих², О. Н. Новичкова³, Н. В. Говорова³,
О. В. Леонов¹, О. В. Соколова¹

¹ Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

³ Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, Омск, Россия

Цель – на основании изменений концентрации интерлейкинов в сыворотке крови провести сравнительную оценку выраженности воспаления у пациентов со злокачественными новообразованиями легких во время операции и в раннем послеоперационном периоде в условиях различных видов анестезии и аналгезии. **Материал и методы.** Обследованы 24 пациента в возрасте от 45 до 50 лет, составившие основную группу и группу сравнения. В основной группе применяли мультимодальную анестезию-аналгезию с элементами симпатической блокады как во время операции, так и в послеоперационном периоде. В группе сравнения использовали ингаляционно-внутривенную анестезию с последующей системной аналгезией морфином. Были определены четыре исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12 и 24 ч после операции. **Результаты.** В послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, имеются статистически значимые изменения концентрации исследованных цитокинов, что свидетельствует о наличии воспаления. Тяжесть воспалительного процесса в послеоперационном периоде при использовании различных методов обезболивания была различной. У пациентов, имевших в схемах анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, воспаление было более выраженным.

Ключевые слова: злокачественные новообразования легких, воспаление, туморнекротический фактор-альфа, интерлейкины 1 β , 6, 10.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Автор для переписки: Соловьев Андрей Олегович, e-mail: solovevandr@mail.ru

DYNAMICS OF SERUM CYTOKINES AS AN INDICATOR OF INFLAMMATION EXPRESSION IN PATIENTS AFTER LUNGS RESECTION

A. O. Solovlev^{1,3}, V. T. Dolgikh², O. N. Novichkova³, N. V. Govorova³, O. V. Leonov¹, O. V. Sokolova¹

¹ Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

³ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The aim of the study is to take a comparative assessment of the inflammation severity in patients with lung neoplasms based on changes in the concentration of interleukins in serum during surgery and in the early postoperative period in the presence of various types of anaesthesia and analgesia. **Material and methods.** Twenty-four patients aged 45 to 50 years divided into the main group and the comparison group are examined. In the main group, multimodal anaesthesia-analgesia with elements of a sympathetic blockade is used both during the surgery and in the postoperative period. The inhaled-intravenous anaesthesia followed by systemic analgesia with morphine is used in the comparison group. Four research points are identified: before induction of anaesthesia, 1, 12, and 24 hours after surgery. **Results.** In the postoperative period, patients undergoing lungs resection have statistically significant changes in the concentration of the studied cytokines, which indicates the presence of inflammation. The severity of the inflammatory process in the postoperative period using different methods of anaesthesia varies. In patients who had the sympathetic blockade in anaesthesia-analgesia regimens, inflammation is more evident.

Keywords: lung malignancies, inflammation, tumor necrosis factor alpha, TNF- α , interleukins, IL-1 β , IL-6, IL-10.

Code: 14.03.03 – Pathophysiology.

Corresponding Author: Andrey O. Solovlev, e-mail: solovevandr@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования легких занимают одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний [1–2]. Резекционные хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований легких относятся к категории высокого риска с учетом их высокой травматичности. Если сопоставимое с торакотомией повреждение, полученное в «дикой природе», неминуемо ведет к гибели макроорганизма, то применяемые в интра- и послеоперационном периоде технологии позволяют макроорганизму выжить. В первую очередь, это относится к различным методам анестезии-аналгезии [3]. Реализация типовой реакции на повреждение зависит от активации и взаимодействия как минимум двух систем. Одна из них призвана в максимально короткие сроки нейтрализовать эффекты воздействия стрессора на макроорганизм посредством активации оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и является филогенетически более молодой. Через 4–5 мин в месте повреждения начинается еще одна реакция, суть которой заключается в продукции неспецифическими клетками специфических веществ – запускается так называемый «цитокиновый каскад» [4], индуцирующий активацию врожденного иммунитета и факторов неспецифической резистентности. Активация цитокинового каскада изначально необходима для регуляции защитных реакций макроорганизма в месте повреждения путем привлечения различных типов клеток: лейкоцитов, эндотелиоцитов, эпителия и др. [5–7]. Так, важнейший провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 (IL-6) – действует как индуктор выработки белков острой фазы, усиливает продукцию С-реактивного белка. В среднем плазменный уровень IL-6 достигает максимальных значений через 16–18 ч после воздействия повреждающего фактора. «Поставщиком» белка у эукариотов является гранулярная эндоплазматическая сеть. При поступлении информации о получении какого-то тяжелого повреждения либо недостоверной информации о необходимом количестве белка (размер повреждения не требует большого количества белка) активируются не только анаболические процессы убиквитирования, но и высвобождение из эндоплазматической сети аминокислот (будущих белков), которые находятся там в «свернутом» состоянии. В случае необходимости большого количества белков острой фазы наблюдается разворачивание этих цепей в просвете эндоплазматической сети, то есть происходит ответ развернутого белка (unfolded protein responses), что может привести к приостановке функционирования эндоплазматической сети и служить мощным проапоптотическим сигналом. Таким образом, использование различных методов анестезии-аналгезии можно оценивать и сравнивать по эффективности антицитокинового воздействия, а именно с позиций клинической патофизиологии.

Цель – на основании изменений концентрации интерлейкинов в сыворотке крови провести сравнительную оценку выраженности воспаления у пациентов со злокачественными новообразованиями легких во время операции и в раннем послеоперационном периоде в условиях различных видов анестезии и аналгезии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 24 пациента в возрасте от 45 до 50 лет, перенесшие операции по поводу злокачественных новообразований легких в объеме лобэктомии, которые составили основную группу и группу сравнения. Ввиду малочисленности группы были максимально однородными. Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 45–50 лет, объем операции – не более лобэктомии. Критерии исключения: женский пол, наличие сопутствующей патологии – сахарного диабета, ишемической болезни сердца, прием β -блокаторов, кровопотеря во время операции более 500 мл. Пациентам основной группы была проведена многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия в условиях миоплегии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В эпидуральное пространство, катетеризированное на уровне Th-5–Th-6, вводили трехкомпонентную смесь: ропивакаин 0,2 % (ропивакаин Каби, Фрезениус Каби, Германия), фентанил и эпинефрин. Больные группы сравнения получали ингаляционно-внутривенную анестезию на основе севофлюрана (Севоран, Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания) и эпинефрина (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в условиях миоплегии и ИВЛ. В послеоперационном периоде с целью аналгезии пациентам основной группы продолжали вводить трехкомпонентную смесь эпидурально, пациентам группы сравнения – морфин 30 мг/сут. методом титрования. Дополнительно все больные получали парацетамол внутривенно по 3 г в сутки. Интенсивность боли у всех пациентов не превышала 2–3 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Содержание IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10 в сыворотке крови исследовали методом трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (ЗАО «Вектор-Бэст», Россия). Изучаемые показатели оценивали в четырех исследовательских точках: перед вводимой анестезией, через 1, 12 и 24 ч после операции. Через час после операции (2-я исследовательская точка) пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), были отлучены от аппарата ИВЛ и не имели эндотрахеальных трубок.

Проверку характера распределения полученных данных проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для парного сравнения независимых выборок. Результаты представлены как медиана (Me) и средний интерквартильный размах (Q1–Q75). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика уровней исследованных в работе цитокинов представлена на рисунках 1 и 2.

IL-1 относится к провоспалительным цитокинам, состоит из трех молекул, одной из которых является IL-1 β . Период его полураспада составляет около 6 мин [8]. Вырабатывается преимущественно стимулированными моноцитами и макрофагами и в меньшей степени нейтрофилами; участвует в локальном иммунном ответе путем активации нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов. Повышенные значения IL-1 могут обуславливать

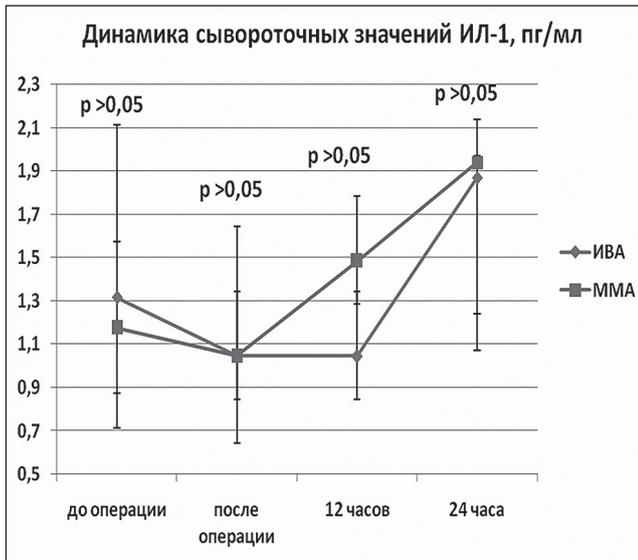


Рис. 1. Динамика сывороточных значений ИЛ-1 у пациентов, перенесших резекционные операции на легких по поводу злокачественных новообразований в условиях различных видов анестезии-аналгезии

Примечание: ММА – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия. Здесь и на рисунках 2–4: $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни для парного сравнения независимых выборок).

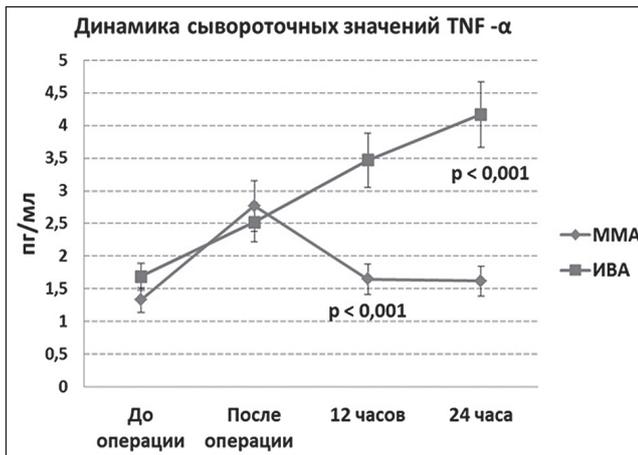


Рис. 2. Динамика сывороточных значений TNF-α у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких в условиях различных вариантов анестезии-аналгезии

Примечание: ММА – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия.

выраженную лихорадку [5]. При сравнительном анализе группы статистически значимо не различались по уровню содержания в сыворотке крови этого цитокина, но в обеих группах было отмечено увеличение его концентрации на протяжении всего исследуемого периода с максимумом к концу первых суток (4-я исследовательская точка) (рис. 1).

При изучении динамики провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) – в сыворотке крови отмечено, что у пациентов обеих групп ни в одной исследовательской точке не было

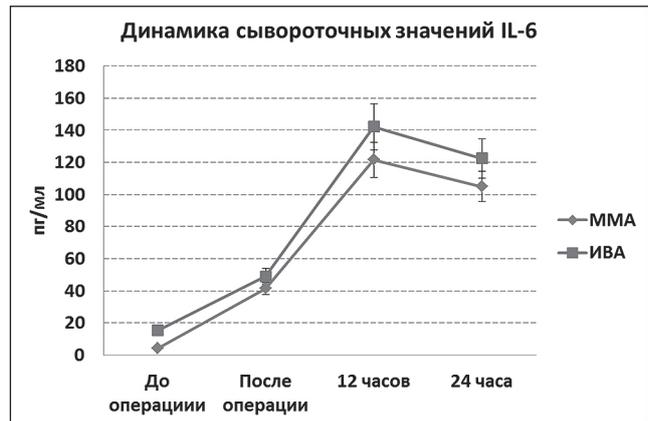


Рис. 3. Динамика сывороточных значений ИЛ-6 у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких в условиях различных вариантов анестезии-аналгезии

Примечание: ММА – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия.

превышения референсных значений. Перед оперативным вмешательством (1-я исследовательская точка), через час после окончания операции (2-я исследовательская точка) статистической разницы по этому показателю в обеих группах не отмечено. Через 12 ч после окончания оперативного вмешательства (3-я исследовательская точка) выявлена статистически значимая разница – значения TNF-α у пациентов основной группы были меньше на 57,1 %, чем у пациентов группы сравнения. К концу первых суток (4-я исследовательская точка) разница в группах была еще более выражена и составила 64,3 % (рис. 2).

Более высокие значения концентрации TNF-α (не выходящие за пределы верхних референсных значений) у пациентов без симпатической блокады в послеоперационном периоде могут быть расценены как возможная причина формирования сигнала к апоптозу по внешнему или внутреннему пути посредством активации выработки макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1β.

ИЛ-6 является одним из основных провоспалительных цитокинов, определяющих синтез острофазовых белков. В некоторых работах отмечена корреляция секреции ИЛ-6 с тяжестью травмы, длительностью операции и риском послеоперационных осложнений [9, 10]. При изучении динамики уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-6 в обеих группах в первых двух исследовательских точках статистически значимых различий не выявлено. В 3-й исследовательской точке уровни ИЛ-6 у пациентов группы сравнения превышали аналогичный показатель в основной группе на 13,6 %. В обеих группах этот показатель значительно превышал верхние референсные значения. К концу первых суток значения ИЛ-6 у пациентов обеих групп несколько снизились, но находились за пределами верхних референсных значений. У пациентов группы сравнения этот показатель был выше на 15 % (рис. 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что ИЛ-6 у пациентов обеих групп имел максимальные значения через 12 ч после оперативного вмешательства. Судя по динамике провоспалительных цитокинов, в последующем уровень анаболических процессов в организме значительно снижается.

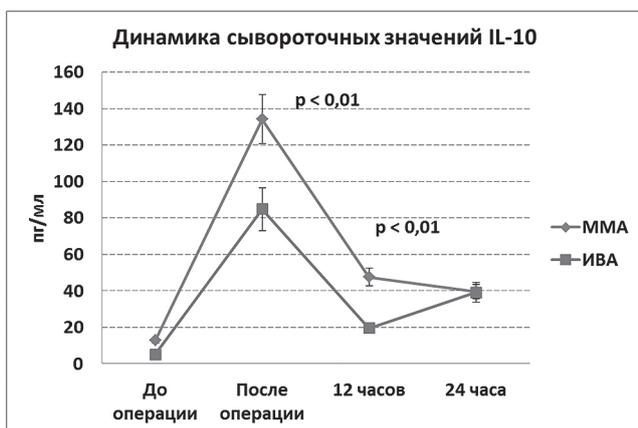


Рис. 4. Динамика сывороточных значений IL-10 у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких в условиях различных вариантов анестезии-аналгезии

Примечание: MMA – многокомпонентная мультимодальная анестезия-аналгезия; ИВА – ингаляционно-внутривенная анестезия.

Показатели IL-10 были в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, но уже через 1 ч после окончания хирургического лечения увеличивались и многократно превышали верхние референсные значения. Характерно, что у пациентов основной группы значения IL-10 были статистически значимо выше и разница составляла 35,6 %. У пациентов, имевших в составе анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, более высокие значения IL-10 через один час после операции сочетались с меньшими значениями IL-6 через 12 ч. Возможно, более высокие значения IL-10 в этой исследовательской точке связаны с выходом за пределы цитозоля интерлейкинов, содержащихся в фагоцитах, подвергшихся апоптозу либо некрозу

[11]. Подобный выход может свидетельствовать о гибели нейтрофилов путем некроза с формированием экстрацеллюлярных интерлейкиновых «ловушек» [12–13]. Ситуация у пациентов, которым применялась системная аналгезия, была диаметрально противоположной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, отмечаются статистически значимые изменения концентрации исследованных цитокинов, что свидетельствует о развитии воспаления в ответ на повреждение. У пациентов, имевших в схемах анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, процесс воспаления имел свои особенности, о чем свидетельствуют более высокие концентрации в сыворотке крови противовоспалительных интерлейкинов. Подобные различия могут быть обусловлены отсутствием гиперкортизолемии в интраоперационном периоде у пациентов с мультимодальной анестезией-аналгезией, что способствует большим значениям уровня разнонаправленных интерлейкинов именно в период от 12 до 16 часов после повреждения. По нашему мнению, в условиях раннего послеоперационного периода основная задача заключается именно в уменьшении повреждающего воздействия метаболических процессов, что должно достигаться «щадящим» отношением к тканям со стороны хирурга в сочетании с обоснованными с точки зрения патофизиологии методами анестезии-аналгезии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, согласны нести ответственность за все аспекты работы, обеспечивая надлежащее расследование и решение вопросов, связанных с точностью или целесообразностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

- Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Клиническая онкопульмонология. М., 2000. 600 с.
- Мерабишвили В. М., Дятченко О. Т. Статистика рака легкого: заболеваемость, смертность, выживаемость // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 3–7.
- Горобец Е. С. Мультимодальная комбинированная анестезия при выполнении травматичных хирургических вмешательств // Общая реаниматология. 2009. № 3. С. 45–50.
- Weledji E. P. Cytocines and Metabolic Response to Surgery // J Clin Cell Immunol. 2014. No. 5 (2). P. 1–5.
- Ильина А. Е., Станислав М. Л., Денисов Л. Н., Насонов Е. Л. Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень // Научно-практическая ревматология. 2011. № 3. С. 62–71.
- Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. № 1 (1). С. 9–16.
- Ben Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and Receptors Involved in Recruitment on Inflammatory Cells // J Biol Chem. 1995. No. 270. P. 11703–11706.
- Ferguson K. L., Taheri P., Rodriguez J., Tonapi V., Cardellio A., Dechert R. Tumor Necrosis Factor Activity Increases in the

REFERENCES

- Trakhtenberg A. Kh., Chissov V. I. Klinicheskaja onkopulmologija. Moscow. 2000. 600 p. (In Russian).
- Merabishvili V. M., Dyatchenko O. T. Statistics of Lung Cancer: Morbidity, Mortality, Survival // Practical Oncology. 2000. No. 3. P. 3–7. (In Russian).
- Gorobets E. S. Multimodal Combined Anesthesia when Performing Traumatic Surgical Interventions // General resuscitation. 2009. No. 3. P. 45–50. (In Russian).
- Weledji E. P. Cytocines and Metabolic Response to Surgery // J Clin Cell Immunol. 2014. No. 5 (2). P. 1–5.
- Ilina A. E., Stanislav M. L., Denisov L. N., Nasonov E. L. Interleukin-1 as a Mediator of Inflammation and Therapeutic Target // Nauchno-prakticheskaya rheumatology. 2011. No. 3. P. 62–71. (In Russian).
- Simbirtsev A. S. Cytokines – a New System of Regulation of Protective Reactions of the Organism // Cytokines and Inflammation. 2002. No. 1 (1). P. 9–16. (In Russian).
- Ben Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and Receptors Involved in Recruitment on Inflammatory Cells // J Biol Chem. 1995. No. 270. P. 11703–11706.
- Ferguson K. L., Taheri P., Rodriguez J., Tonapi V., Cardellio A., Dechert R. Tumor Necrosis Factor Activity Increases in the

- Early Response to Trauma // *Acd Emerg Med*. 1997. No. 4. P. 1035–1040.
9. Nast-Kolb D., Waydhas C., Cippner C., Schneider I., Trupka A. A., Ruchholtz S., Zel R., Schweiberer L., Jochum M. Indicators the Posttraumatic Inflammatory Response Correlate with Organ Failure in Patients with Multiple Injuries // *J Trauma*. 1997. No. 42. P. 446–454.
 10. Brocher A. C., Toft P. Pathophysiology of the Systemic Inflammatory Response after Major Accidental Trauma // *Scand J Trauma, Res and Emerg Med*. 2009. No. 17. P. 43. DOI 10.1186/1757-7241-17-43.
 11. Danial N., Korsmeyer S. Cell Death: Critical Control Points // *Cell*. 2004. No. 116. P. 205–219.
 12. Brinkman V., Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: is Immunity the Second Function of Chromatin? // *J Cell Biology*. 2012. No. 198 (5). P. 773–783.
 13. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B. M. Platelets Induce Neutrophil Extracellular Traps in Transfusion-Related Acute Lung Injury // *J Clin Invest*. 2012. No. 122 (7). P. 2661–2671.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьев Андрей Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: solovevandr@mail.ru

Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Новичкова Ольга Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: Novichkova_ON@mail.ru

Говорова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: nataly12@yandex.ru

Леонов Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: leonov_oleg@mail.ru

Соколова Ольга Владимировна – заведующая клинико-диагностическим отделением, Омский областной клинический онкологический диспансер МЗ РФ, Омск, Россия.

E-mail: laboratory_omsk@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Andrey O. Solovlev – Candidate of Sciences (Medicine), Head, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: solovevandr@mail.ru

Vladimir T. Dolgikh – Honoured Science Worker of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Olga N. Novichkova – Anaesthesiologist-reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: Novichkova_ON@mail.ru

Natalya V. Govorova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Anesthesiology and Reanimation Department of Further Training, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: nataly12@yandex.ru

Oleg V. Leonov – Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Chief Medical Officer, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: leonov_oleg@mail.ru

Olga V. Sokolova – Head, Clinical and Diagnostic Department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: laboratory_omsk@mail.ru