

На правах рукописи

ПЯТАКОВА Ирина Николаевна

**ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ
АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ОБЩЕЙ
АНЕСТЕЗИИ И В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
У ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону
2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Женило Владимир Михайлович.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Эстрин Владимир Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор
Ушакова Наталья Дмитриевна.

Ведущая организация: Волгоградский государственный
медицинский университет.

Защита состоится «26» ноября 2010 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.05 при ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «26» ноября 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

В.А.Шовкун

2010А
17650

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В структуре гинекологической заболеваемости миома матки в настоящий момент занимает второе место после воспалительных процессов (Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998). Развитие этого заболевания сопровождается изменениями иммунного статуса женщины (Акуленко Л.В. и соавт., 2000; Вихляева Е.М., 2004; Ali A.F. et al., 2000). Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др., что приводит к нарушениям клеточного и гуморального иммунитета.

Несмотря на достижения современной хирургии и анестезиологии, частота возникновения осложнений при оперативных вмешательствах и в послеоперационном периоде у гинекологических больных колеблется от 3,7% до 6,9% (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995; Подколзина А.Л., Карашуров Е.С., Пахомов В.Н., 2003). Инфекционные осложнения у больных хирургического профиля обычно развиваются при несостоятельности противoinфекционного иммунитета в условиях иммунодепрессии различной природы (Козлов В.А., 2002). Как отмечено рядом авторов, изолированные медикаментозные воздействия, направленные против патогенной микрофлоры, имеют определенный предел своего терапевтического и saniрующего действия. Для более эффективного решения проблемы, используемые профилактические схемы должны быть дополнительно ориентированы на мобилизацию "защитных сил" макроорганизма (Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., 1999; Останин А.А., Черных Е.Р., 2009).

Хорошо известно, что любое хирургическое вмешательство оказывает неблагоприятный эффект на иммунитет больного и вызывает развитие вторичного иммунодефицита с максимальными лабораторными проявлениями на 2-3 сутки послеоперационного периода. Кроме того, большинство современных анестетиков также обладает иммуносупрессивным действием (Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Бояринцев В.В., 2007). Одновременно на фоне развития операционного стресса происходит дезорганиза-



ция функций ЦНС, нейроэндокринной и иммунной систем. Это приводит к гиперпродукции стрессовых гормонов, кининов и др., обуславливая развитие системной воспалительной реакции, сопровождающейся избыточной выработкой целого ряда биологически активных медиаторов, цитокинов острой фазы воспаления в условиях неадекватной продукции их антагонистов, нарушениям баланса течения окислительно-восстановительных реакций в организме с формированием органических и системных дисфункций (Шах Б.Н., 1990; Гостищев В.К., Страчунский А.С., 1997; Григорьева Е.Г., Коган А.С., 2000, Шляпников С.А., 2002). Ранний послеоперационный период также характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), а также сохраняющимся иммунодефицитом длительностью от 7 до 28 дней, что обуславливает развитие гнойно-септических осложнений, полиорганной недостаточности, определяющих раннюю летальность (Фрейдлин И.С., Назаров П.Г., 1999; Черных Е.Р. и соавт., 2001; Гостищев В.К., 2007; Останин А.А., Черных Е.Р., 2009).

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение механизмов развития системной воспалительной реакции у больных, оперированных по поводу миомы матки, поиск путей коррекции выявленных изменений. В доступной нам литературе такие исследования носят единственный и разрозненный характер.

Несомненным является тот факт, что адекватная анестезия должна предупреждать повреждающее воздействие операционного стресса. В настоящее время это достигается не только путем блокады ноцицептивной информации, но и благодаря стимуляции защитных реакций, направленных на устранение энергоструктурного дефицита, коррекцию нейроэндокринных, метаболических, иммунных, сердечно - сосудистых сдвигов гомеостаза (Федоровский Н.М. и соавт., 2002; Женило В.М. и соавт., 2003).

В связи с этим, актуальным является вопрос о включении в план анестезиологической защиты от операционного стресса у больных миомой

матки препарата, способного обеспечить взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем, скорректировать дисфункцию иммунной системы и дополнить лечение патофизиологической направленности. С указанных позиций представляет интерес использование у данной категории больных, цитокиновых препаратов, в частности рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин), обладающего данными свойствами.

Цель исследования - разработать оптимальный вариант анестезиологического пособия на основе изучения влияния рекомбинантного интерлейкина-2 человека на течение адаптационных процессов у гинекологических больных во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Выявить характер изменений показателей центральной, периферической гемодинамики и вегетативной нервной системы у больных миомой матки, в переоперационном периоде которых был применен рекомбинантный ИЛ-2.

2. Исследовать динамику концентраций в периферической крови провоспалительных (интерлейкин-1 β , туморнекротизирующий фактор- α) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4, рецепторный антагонист интерлейкина-1), а также их баланс у пациентов с миомой матки во время анестезии с использованием рекомбинантного ИЛ-2 и в послеоперационном периоде.

3. Изучить динамику показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной системы в условиях проведения цитокинотерапии у больных, оперированных по поводу миомы матки.

4. Выявить особенности состояния иммунного статуса больных миомой матки при включении в комплекс анестезиологического пособия рекомбинантного интерлейкина-2.

5. Оценить влияние цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 на течение адаптационных процессов у больных, оперированных по поводу миомы матки.

Научная новизна исследования

1. Доказано, что у пациентов с миомой матки исходно отмечается гиперпродукция провоспалительных цитокинов и иммунодефицит, прогрессирующие на фоне операционного стресса, что определяет патогенетическую обоснованность включения в комплекс анестезиологического пособия препарата, способствующего ликвидации дисбаланса цитокиновой регуляции и нормализации адаптивного иммунитета.

2. Выявлено, что у больных миомой матки, использование стандартного варианта обезболивания приводит к активации процессов гипероксидации липидов во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде, вызывая истощение факторов антиоксидантной защиты организма.

3. Впервые установлено, что применение в предоперационном периоде рекомбинантного интерлейкина-2 позволяет обеспечить адекватный уровень анестезиологической защиты в переоперационном периоде. Это подтверждается характером изменений показателей центральной, периферической гемодинамики и вегетативной нервной системы, нормализацией характера течения окислительно-восстановительных реакций в организме, улучшением состояния цитокинового баланса, защитно-адаптивных иммунных реакций.

Практическая значимость работы

1. Полученные результаты расширяют представления об адекватности общей анестезии с учетом динамики цитокинового статуса, состояния клеточного метаболизма и показателей иммунитета больных миомой матки на всех этапах анестезии, хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде.

2. Для практической анестезиологии разработан вариант анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах у больных миомой матки, обеспечивающий адекватный уровень анестезии, системной

гемодинамики, состояния вегетативной нервной системы, иммунного статуса и метаболизма.

3. Результаты работы могут служить базой для дальнейших исследований в области практической анестезиологии, позволяют осуществлять качественный подход к профилактике гнойно-воспалительных осложнений у иммунокомпromетированных больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что у больных миомой матки, в перооперационном периоде которых применялся рекомбинантный интерлейкин-2, на этапе максимальной болевой афферентации и в раннем послеоперационном периоде сохранялся эукинетический тип кровообращения, а тонус вегетативной нервной системы находился в пределах физиологического равновесия.

2. Доказано, что включение в комплекс анестезиологической защиты цитокинотерапии снижает исходный уровень исследуемых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , туморнекротизирующего фактора- α), сохраняет физиологическую реакцию на операционную травму, проявляющуюся ростом интерлейкина-1 β , способствует увеличению содержания интерлейкина-4 и рецепторного антагониста интерлейкина-1, обладающих противовоспалительными свойствами, обеспечивает нормализацию баланса между воспалительным и противовоспалительным звеньями цитокиновой регуляции во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде.

3. Установлено, что предоперационное применение рекомбинантного интерлейкина-2 у больных миомой матки приводит к уменьшению общего окислительного потенциала плазмы за счет роста содержания антиокислительных ферментов (каталазы, СОД), что приводит к увеличению общей антиоксидантной активности крови в перооперационном периоде.

4. Определено, что цитокинотерапия как компонент анестезиологического пособия стимулирует Т-клеточный иммунитет (увеличивает попу-

ляцию CD3+, CD4+), гуморальный иммунитет (нарастание показателей IgM, IgG), обеспечивает стимуляцию фагоцитоза и сохраняет фагоцитарную активность у больных, оперированных по поводу миомы матки.

5. Установлено, что цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 в комплексе анестезиологического пособия у больных миомой матки способствует нормализации цитокиновой регуляции гомеостаза, восстановлению баланса между процессами пероксидации и антиокислительной защиты, коррекции иммунодефицита и обеспечивает формирование адекватной анестезии, что подтверждается показателями гемодинамики и состоянием вегетативной нервной системы.

Апробация работы и публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 2- в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертации доложены на Всероссийском научном симпозиуме с международным участием "Цитокины, стволовая клетка, иммунитет" (Новосибирск, 19-21 июля 2005), юбилейной конференции Федерации анестезиологов-реаниматологов Южного Федерального округа (19 ноября 2005), IV Межвузовской международной конференции "Обмен веществ при адаптации и повреждении" (Ростов-на-Дону, 25-26 марта 2005), Всероссийской конференции анестезиологов-реаниматологов (Омск, 9-12 сентября 2009), расширенном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС РостГМУ, курса анестезиологии и реаниматологии кафедры хирургических болезней №1 РостГМУ, отделения анестезиологии и реанимации клиники РостГМУ (2009).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО "Ростовский государственный медицинский университет" и МЛПУЗ "Больница скорой медицин-

ской помощи № 2” (г. Ростов-на-Дону). Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами V курса и учебными ординаторами курса и кафедры анестезиологии и реаниматологии РостГМУ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы “Материал и методы исследования”, двух глав собственных результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 14 рисунками, содержит 16 таблиц. В библиографическом указателе приведено 207 отечественных и 94 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследования проведены у 114 больных с одинаковой хирургической патологией, проходивших лечение в клинике гинекологии РостГМУ с диагнозом: миома матки, осложнённая выраженным болевым синдромом. Возраст больных колебался от 30 до 59 лет. В плановом порядке у них была произведена лапаротомическим способом экстирпация матки с придатками. Оперативное вмешательство длилось от 2 ч 15 мин до 2 ч 45 мин (в среднем – 2 ч 25 мин).

У 62 больных из 114 выявлены сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия I-II стадии – 32, ожирение II-III степени – 18, варикозная болезнь нижних конечностей – 12. Данные больные были в равном количестве распределены по группам исследования. В исследование не включались пациентки с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации и перенесшие более 3 оперативных вмешательств за последние 5 лет, а также те больные, у которых медикаментозное обеспечение в раннем послеоперационном периоде отличалось от такового у

других. Состояние всех больных соответствовало II–III группе анестезиологического риска по классификации ASA.

Все больные оперированы на фоне тотальной внутривенной анестезии (ТВА) с миоплегией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).

По принципу подхода к лечению все больные были разделены на две группы.

Первую группу составили 56 пациенток, которым проводилось лечение в соответствии с клинико-диагностическими стандартами, принятыми в гинекологии. Вторую группу составили 58 больных, которым дополнительно проводилась цитокилотерапия.

Таблица 1

Характер распределения больных по группам исследования в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующее заболевание	Группа 1	Группа 2
Артериальная гипертензия I - II стадии	15	17
Варикозная болезнь нижних конечностей	7	5
Ожирение II-III степени	9	9
Без сопутствующей патологии	25	27
<i>Всего больных</i>	56	58

У всех 114 больных, участвовавших в исследовании, при поступлении в хирургический стационар проводилось определение степени тяжести по шкале АРАСНЕ III (система тяжести состояния и прогноза).

При анализе базисных, функциональных и лабораторных параметров гомеостаза по данной шкале установлено, что в удовлетворительном состоянии были 59 пациенток (52%), а со средней степенью тяжести - 55 (48%). По шкале АРАСНЕ III удовлетворительное состояние соответство-

вало 9-11 баллов, средняя степень тяжести - 11-25 баллов. В предоперационном периоде больным средней степени тяжести проводилась наряду с клиническими и лабораторными исследованиями дополнительная подготовительная терапия с участием различных специалистов (по показаниям после проведенной терапии, в соответствии со стандартами "Стандарты (протоколы) диагностики и лечения при заболеваниях органов сердечно-сосудистой системы, пищеварения, сосудистой патологии нижних конечностей", Ростов-на-Дону, 2004).

С целью определения нормальных показателей и сравнительной оценки исходного патофизиологического фона пациенток с миомой матки проспективно обследована группа из 11 практически здоровых женщин.

Премедикация у больных 1-й и 2-й групп не отличалась. За 12 ч до оперативного вмешательства больным внутримышечно вводили 1,0 мл 1% раствора димедрола и 2 мл 0,5% раствора диазепама. Премедикация I проводилась за 1-1,5 ч до оперативного вмешательства (внутримышечное введение 2,0 мл 0,5% раствора диазепама и 1,0 мл 1% раствора кеторола). Премедикацию II выполняли на операционном столе (внутривенное введение атропина - 5-7 мкг/кг, димедрола - 0,15 мг/кг, диазепама - 0,15 мг/кг и промедола - 0,2-0,3 мг/кг).

Общая анестезия у больных обеих групп осуществлялась следующим образом. С целью прекураризации внутривенно вводили ардуан в дозе 15-20 мкг/кг, затем переходили к индукции тиопенталом натрия - 4-5 мг/кг (в среднем - 250-300 мг) либо пропофолом - 1,5 мг/кг в сочетании с кетаминном - 1,5 мг/кг, после чего на фоне тотальной миоплегии дитилином в дозе 15-30 мг/кг выполняли оротрахеальную интубацию и перевод больной на ИВЛ воздушно-кислородной смесью (FiO_2 - 0,5) в режиме умеренной гипервентиляции. Перед кожным разрезом вводили фентанил в дозе 5 мкг/кг и дроперидол в дозе 0,1-0,2 мг/кг. Анестезию поддерживали

тиопенталом натрия в дозе 0,7–1,5 мг/кг каждые 30–40 мин, либо пропофолом (1 мг/кг), либо сочетанием пропофола с кетамином – 0,75 мг/кг (но не более 100 мг за 2-3 ч анестезии). Миоплегию поддерживали дробным введением ардуана в общепринятых дозах. В качестве наркотического анальгетика использовали фентанил (2,5–3 мкг/кг/ч).

Пациентам 2-ой группы вводился рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) за 24 часа до операции в виде внутривенной инфузии 1 мг препарата, разведенного в 400 мл физиологического раствора с добавлением 4-8 мл 10% раствора альбумина. Приготовленный раствор вводился в течение 4-6 часов со скоростью 1-2 мл / мин.

В качестве критериев оценки течения адаптационных процессов в организме нами были выбраны показатели центральной и периферической гемодинамики, тонууса вегетативной нервной системы, концентрации цитокинов в сыворотке крови, иммунологическое исследование, а также оценка показателей ПОЛ и АОС.

Показатели системной гемодинамики, вегетативной нервной системы определяли на следующих этапах исследования:

I - до начала анестезиологического пособия (полученные данные принимались за исходные);

II - после вводного наркоза и начала ИВЛ, но до начала хирургического вмешательства;

III - на этапе наибольшей травматизации во время операции;

IV - после выхода из наркоза в ближайшем послеоперационном периоде.

Определение показателей ПОЛ и АОС проводили на следующих этапах исследования:

1- за сутки до оперативного вмешательства (полученные данные принимались за исходные);

2- на этапе наибольшей травматизации во время операции;

3- на третьи сутки послеоперационного периода.

Определение показателей цитокинового баланса осуществляли на следующих этапах исследования:

1- за сутки до оперативного вмешательства (полученные данные принимались за исходные);

2- спустя 3 часа после наиболее травматичного этапа операции;

3- на третьи сутки после оперативного вмешательства.

Определение иммунологического статуса проводили на следующих этапах исследования:

1- за сутки до оперативного вмешательства (полученные данные принимались за исходные);

2- на третьи сутки после оперативного вмешательства.

Состояние кровообращения и сократительной функции сердца оценивали методом автоматизированной обработки сигнала грудной дифференциальной реограммы, позволяющей анализировать состояние центральной и периферической гемодинамики по Кубичеку. С помощью прибора "Кентавр-1А", являющегося приставкой к реографу "РГ-4-02", производилась компьютерная обработка данных полиреографии и оценка кровообращения в целом. Гемодинамические показатели оценивали с помощью переносной мониторинговой системы "Escort II" (MDE, США). В процессе анестезии и операции производили мониторинг ЭКГ во втором стандартном отведении, ЧСС, АД, SpO₂. Показатели периферической гемодинамики (класс, жесткость, амплитуда реоволны голени и пальца стопы) регистрировали с помощью монитора "Кентавр – 1А" (НПО "Полет") и оценивали по диагностическими шкалам А.А. Астахова (1988).

Для определения уровня цитокинов (интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-4, фактора некроза опухолей) в

сыворотке периферической крови пациенток применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных моноклональных антител и конъюгата стрептавидин-пероксидазы. Использовали набор реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург). Анализ сыворотки производили на автоматическом анализаторе «ALISEI» (Италия).

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали: по содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови (Стальная М.Д., Гаришвили Т.Д., 1977); по общей окислительной активности плазмы крови модифицированным методом В.В. Внукова (1979); по активности каталазы в плазме крови методом М.А. Королюк и соавт. (1988); активности супероксиддисмутазы (Fried, 1975).

Иммунный статус пациенток оценивали по содержанию иммуноглобулинов класса А, М, G - определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Moneini et al. (1905); по фагоцитарной активности нейтрофилов - исследовали в НСТ - тесте, как спонтанном, так и стимулированном варианте для определения резервных потенциалов лейкоцитов; по оценке популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток - определяли с помощью мембранной иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средней арифметической и ошибки средней. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2000. Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента и Вилкоксона после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие величине ошибки достоверности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У всех больных миомой матки в исходном состоянии, несмотря на проводимую премедикацию, отмечался гипертонический, гипердинамический и нормокинетический тип кровообращения, о чем свидетельствовали показатели АД, ЧСС, СИ, жесткости, класса и ОПСС. Характер типа кровообращения был обусловлен общим стрессорным предоперационным фоном, что подтверждалось умеренным повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (индекс напряжения регуляторных систем по Р.М. Баевскому колебался в пределах $552,7 \pm 17,8$ ед).

Использование в качестве анестезиологической защиты современной тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких привело к нормализации кровообращения и развитию нормодинамического, зукинетического типа кровообращения. Аналогичная тенденция отмечалась и со стороны периферической гемодинамики, где показатели класса составили $19,4 \pm 1,7$ и жесткости $2,59 \pm 0,15$ ед.

Мощная болевая импульсация во время операционной травмы приводила к ухудшению периферического кровообращения, что было обусловлено повышением тонуса симпатической нервной системы. Эти данные указывают на неадекватность анестезиологического пособия, и подтверждают неспособность используемой тотальной внутривенной анестезии полностью блокировать высвобождающиеся при хирургическом вмешательстве медиаторы и трансммиттеры, сопровождающие развитие специфического воспалительного процесса.

Ранний послеоперационный период характеризовался умеренно гипердинамическим типом кровообращения. Тонус вегетативной нервной системы находился в состоянии симпатикотонии, на что указывал индекс напряжения регуляторных систем (ИНБ), который составил $540,6 \pm 17,7$ ед. Повышение тонуса симпатической нервной системы сопровождалось на-

рушением в периферическом звене гемодинамики и микроциркуляции (класс – $48,4 \pm 1,1$ и жесткость - $1,9 \pm 0,11$ ед).

Таблица 2
Динамика показателей системной гемодинамики на различных этапах исследования у гинекологических больных при различных вариантах анестезии ($M \pm m$)

Показатели гемодинамики	Группы	Этапы исследования			
		I	II	III	IV
Класс	1	$51,2 \pm 1,3$	$19,4 \pm 1,7$	$38,3 \pm 1,5^*$	$48,4 \pm 1,1^*$
	2	$52,9 \pm 1,11$	$34,92 \pm 1,4^*$	$42,1 \pm 1,2^*$	$36,8 \pm 2,2^*$
Жесткость	1	$1,59 \pm 0,11$	$2,59 \pm 0,15^*$	$1,9 \pm 0,16^*$	$1,9 \pm 0,11^*$
	2	$1,8 \pm 0,12$	$2,09 \pm 0,11$	$2,02 \pm 0,11$	$2,4 \pm 0,12$
АД сист. (мм рт.ст.)	1	$149,9 \pm 4,9$	$110,2 \pm 5,1^*$	$129,2 \pm 4,9^*$	$138,7 \pm 5,1$
	2	$158,6 \pm 4,75$	$122,2 \pm 2,97^*$	$128,9 \pm 4,95^*$	$118,2 \pm 8,67^*$
АД диаст. (мм рт.ст.)	1	$84,5 \pm 3,8$	$63,3 \pm 3,1^*$	$74,5 \pm 2,3^*$	$76,1 \pm 2,1^*$
	2	$81,8 \pm 3,6$	$71,1 \pm 2,6^*$	$73,8 \pm 2,3^*$	$70,1 \pm 2,4^*$
САД (мм рт.ст.)	1	$106,4 \pm 3,6$	$79,8 \pm 1,4^*$	$91,2 \pm 2,6^*$	$89,1 \pm 2,7^*$
	2	$107,7 \pm 3,2$	$87,4 \pm 2,6^*$	$92,9 \pm 2,7^*$	$86,16 \pm 3,1^*$
ЧСС (мин ⁻¹)	1	$89,8 \pm 5,3$	$74,8 \pm 3,9$	$82,2 \pm 2,9$	$87,3 \pm 3,1$
	2	$93,1 \pm 4,4$	$72,5 \pm 4,32^*$	$83,8 \pm 4,94$	$70,3 \pm 5,5^*$
УО (мл)	1	$50,8 \pm 2,1$	$56,4 \pm 2,5$	$49,1 \pm 1,9$	$51,4 \pm 2,4$
	2	$52,2 \pm 3,4$	$60,3 \pm 3,2$	$57,9 \pm 2,8$	$53,9 \pm 3,7$
СИ (л/мин · м ²)	1	$2,68 \pm 0,14$	$2,46 \pm 0,14$	$2,49 \pm 0,16$	$2,54 \pm 0,15$
	2	$2,69 \pm 0,11$	$3,48 \pm 0,74^*$	$3,31 \pm 0,54$	$3,07 \pm 0,65^*$
ОПСС (дин/с · см ⁵)	1	$2451,9 \pm 131,7$	$1684,7 \pm 107,6^*$	$1975,4 \pm 100,1^*$	$2292,1 \pm 105,1$
	2	$2481,2 \pm 123,6$	$1321,1 \pm 116,8^*$	$1479,2 \pm 108,2^*$	$1208,1 \pm 121,1^*$
Индекс Баевского	1	$552,7 \pm 17,8$	$314,6 \pm 18,8^*$	$510,3 \pm 20,9$	$540,6 \pm 17,7$
	2	$540,3 \pm 19,2$	$332,5 \pm 18,4^*$	$380,4 \pm 17,8^*$	$340,8 \pm 19,5^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона по сравнению с исходными данными.

Использование в качестве компонента анестезии рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) у пациентов второй группы исследования привело к нормализации показателей центрального и периферического кровообращения и вегетативной нервной системы в процессе оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде. На этапе наи-

большей хирургической травматизации тканей и высокой болевой активности сохранялся эукинетический тип кровообращения, а ранний послеоперационный период характеризовался адекватным уровнем системной гемодинамики (как ее центрального, так и периферического звена). Тип кровообращения был эукинетическим. Тонус вегетативной нервной системы находился в пределах физиологического равновесия, а индекс Баевского колебался в пределах $340,8 \pm 19,5$ ед.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с миомой матки исходно наблюдается сочетание высокой активности ПОЛ и угнетения АОС (табл. 3).

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы на разных этапах исследования у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия ($M \pm m$)

Критерий	Контроль (n=11)	Показатели на разных этапах исследования (n=18)		
		I	II	III
МДА (нмоль/мл)	2,94±0,18	3,79±0,15*	4,84±0,13**	6,84±0,09**
ООА (ед/мл)	53,78±1,07	53,68±0,68	73,95±1,07**	88,60±1,27**
Каталаза (нмоль H ₂ O ₂ /мл/мин)	33,72±1,31	56,58±1,61*	22,83±1,14**	16,58±1,31**
ОАА (ед/мл)	63,78±1,27	44,25±1,53*	34,34±1,18**	25,75±1,17**
СОД	20,75±0,19	20,89±0,40	14,08±0,33**	9,89±0,24**

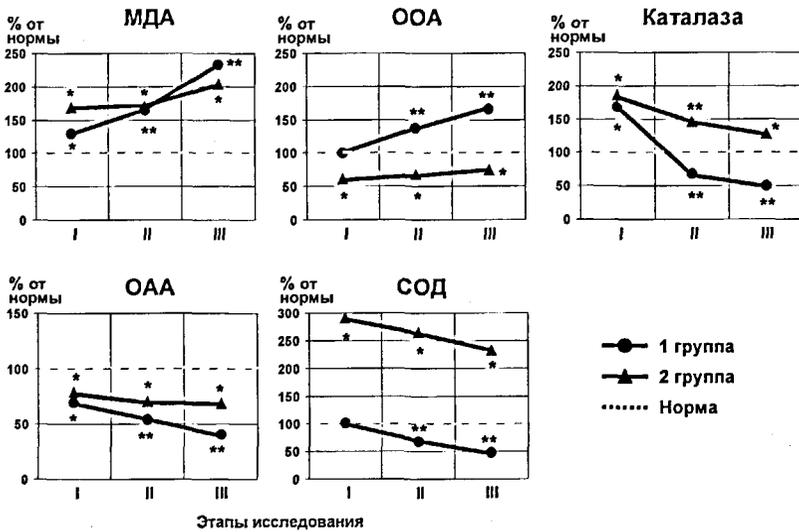
Примечание: * - уровень значимости $p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров;

** - уровень значимости $p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования.

Операционный стресс на фоне стандартного варианта анестезии усугублял дисбаланс между антиоксидантами и прооксидантами, приводил к истощению антиокислительных ферментов. Важным стало установление того факта, что эти нарушения сохранялись в раннем послеоперационном периоде и не имели тенденции к стабилизации (табл.3).

Опосредованное влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на тканевой метаболизм способствовало активации ПОЛ, что соответствует дан-

ным литературных источников (Бережная Н.М., Чехун В.Ф., 2000). Однако это не приводило к возникновению дисбаланса в системе оксиданты – антиоксиданты, так как не вызывало увеличения общего окислительного потенциала крови, не вызывало угнетения ее антиокислительной активности за счет увеличения содержания антиокислительных ферментов крови на всех этапах исследования (рис.1). Следует отметить также, уменьшение активности процессов ПОЛ в раннем послеоперационном периоде, в отличие от результатов в первой группе исследования (рис. 1).



Примечание: * - уровень значимости $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров;
 ** - уровень значимости $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования.

Рис. 1. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы на этапах исследования гинекологических больных 1 и 2 групп в сравнении с показателями здоровых доноров.

Проведенное исследование уровня цитокинов в крови больных с миомой матки в первой группе исследования выявило высокий уровень провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 β . При этом уровень ФНО α были ниже, чем у доноров почти на треть. Изменения в провоспали-

тельном звене цитокиновой регуляции сопровождались увеличением выработки клетками ИЛ-4. Обращало на себя внимание отсутствие компенсаторного увеличения уровня ра-ИЛ-1. Такой характер цитокинового статуса говорил о хроническом характере патологического процесса. К тому же, учитывая низкий уровень ФНО α и высокий уровень ИЛ-4, можно было предположить дефицит эндогенного ИЛ-2, обеспечивающего баланс между провоспалительным и противовоспалительным звеньями цитокиновой регуляции.

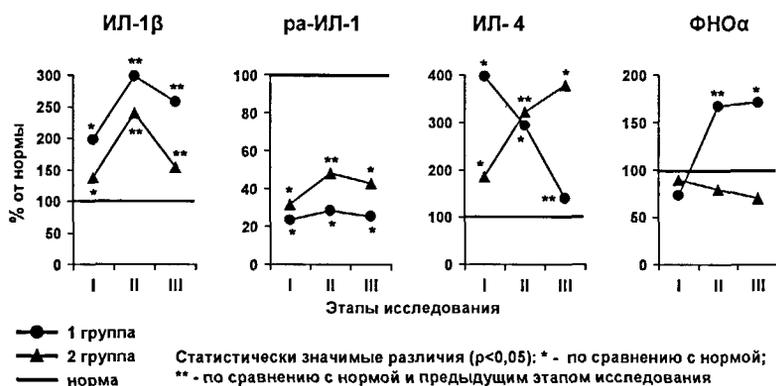


Рис. 2. Динамика изменения уровня интерлейкинов у гинекологических больных на фоне различных вариантов анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров.

Выявленный дисбаланс цитокиновой регуляции у больных с мномой матки сохранялся на всех этапах исследования. Динамическое увеличение уровней провоспалительных цитокинов не приводило к эффективному росту содержания их антагонистов (рис.2).

Экзогенный интерлейкин-2 снижал исходный уровень противовоспалительного интерлейкина-4 до того предела, который был способен тормозить чрезмерную выработку опухоленекротизирующего фактора в ответ на цитокинопосредованную стимуляцию. Несмотря на уменьшение уровня интерлейкина-4, содержание интерлейкина-1 β у пациентов второй

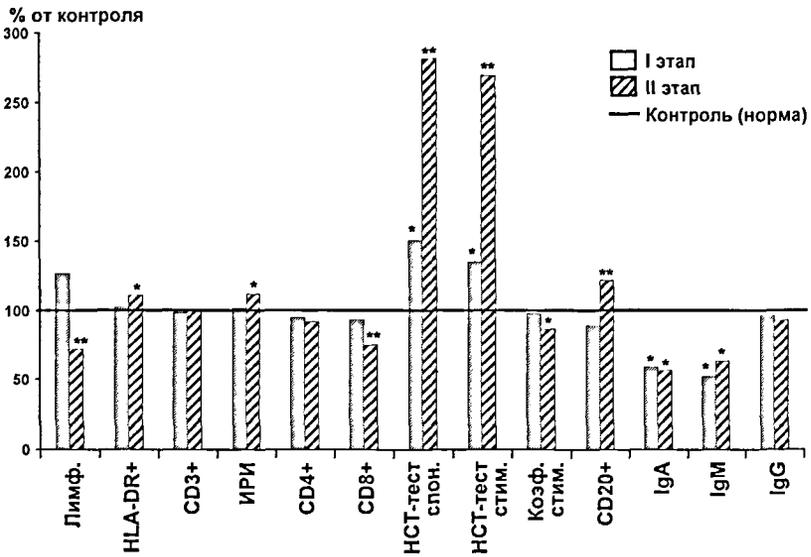
группы было ниже, чем в первой с одновременным увеличением содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1. Цитокинотерапия с использованием ронколейкина сохранила физиологическую реакцию организма на операционную травму в виде увеличения содержания интерлейкина острой фазы воспалительной реакции (интерлейкина-1 β), что является необходимым условием для нормального течения процессов адаптивного иммунитета. При этом в раннем послеоперационном периоде отмечалось быстрое снижение его концентрации на фоне роста содержания провоспалительных цитокинов. Важным являлся факт сохранения низкой концентрации опухольнекротизирующего фактора на всех этапах исследования на фоне разработанного варианта анестезии, в то время как у пациентов первой группы даже после окончания операционной агрессии на фоне истощения резервов интерлейкинов-антагонистов его уровень превышал в 1,5 раза показатели у доноров (рис.2).

Во время исследования иммунного статуса у больных с миомой матки, оперированных на фоне стандартного варианта анестезии, установлено достоверное снижение иммуноглобулинов класса А (на 40,63%) и М (на 47,83%) по сравнению с показателями доноров, а так же увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов в НСТ – тесте как спонтанном, так и стимулированном. Коэффициент стимуляции при этом достоверно не отличался от контроля. Таким образом, у больных с миомой матки исходно имел место иммунодефицит по гуморальному типу на фоне хронического воспалительного процесса в фазе компенсации (рис. 3).

Операционный стресс привел к возникновению Т-клеточного иммунодефицита, нарушению взаимодействия Т- и В-лимфоцитов за счет снижения выработки медиаторов иммунитета (ИЛ-2, ИЛ-4).

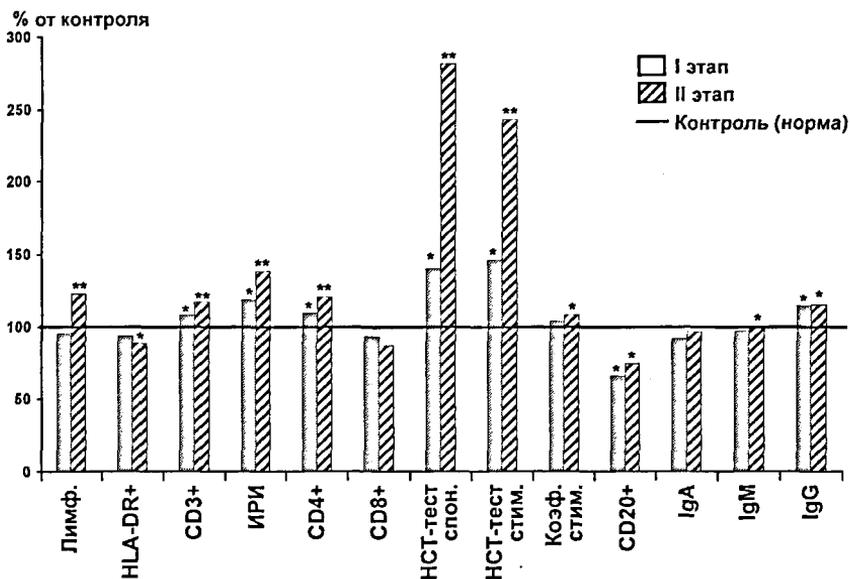
Происходила активация фагоцитарного звена иммунитета, с истощением функциональных потенций фагоцитов, что проявлялось снижением коэффициента стимуляции (рис. 3).

Отмечено уменьшение синтеза плазматическими клетками IgA и M по сравнению с показателями доноров на 43,33% и 36,53% соответственно ($p \leq 0,05$). Но скорее всего, эти изменения стали следствием исходного иммунодефицита. У пациентов исследуемой группы не произошло достоверного снижения уровня IgM после оперативной травмы и параллельно не отмечен рост IgG. Это позволяет говорить о наличии у пациентов первой группы исследования нарушений регуляторной функции Т-лимфоцитов – хелперов (рис.3).



* - уровень значимости $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров;
 ** - уровень значимости $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования.

Рис 3. Динамика показателей иммунного статуса у гинекологических больных, оперированных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия.



* - уровень значимости $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров;
 ** - уровень значимости $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования.

Рис. 4. Динамика показателей иммунного статуса у гинекологических больных, оперированных на фоне разработанного варианта анестезиологического пособия.

Включение в план анестезиологической защиты рекомбинантного интерлейкина-2 позволило ликвидировать дефицит Т-клеточного звена иммунитета, привело к нормализации синтеза иммуноглобулинов всех классов, сохранило в физиологических рамках активность фагоцитоза (рис. 4).

ВЫВОДЫ

1. Использование в качестве компонента анестезиологического пособия рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) способствовало нормализации показателей центрального и периферического кровообращения, вегетативной нервной системы как в процессе оперативного вмешательства, так и в раннем послеоперационном периоде. На этапе наибольшей хирургической травматизации тканей и высокой болевой активности сохранялся эукинетический тип кровообращения, а в раннем послеоперационном периоде - адекватная реакция системной гемодинамики со стороны ее центрального и периферического звена (эукинетический тип кровообращения, тонус вегетативной нервной системы - в пределах физиологического равновесия, индекс Баевского - $340,8 \pm 19,5$ ед.).

2. Выявлено положительное влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на течение системной воспалительной реакции у женщин, оперированных по поводу миомы матки. Уменьшилось содержания интерлейкина острой фазы воспалительной реакции (исходный уровень интерлейкина-1 β снизился - на 31% по сравнению с контролем ($p < 0,05$), в раннем послеоперационном периоде - до уровня донорских показателей на фоне роста содержания противовоспалительных цитокинов (уровень рИЛ-1 увеличился на 50%, ИЛ-4 - на 73%, по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$)). В контроле содержание интерлейкина-1 β в раннем послеоперационном периоде было выше донорских показателей в 2,5 раза, уровень ИЛ-4 был в пределах нормальных значений, содержание рИЛ-1 было ниже, чем у здоровых доноров ($p < 0,05$). Уровень TNF α на всех этапах исследования варьировал в пределах нормальных значений этого показателя. В контрольной группе исследования в период максимальной травматизации тканей TNF α был выше исходных показателей на 127%, а в раннем послеоперационном периоде на 132% превышал уровень у доноров ($p < 0,05$).

3. Под влиянием цитокинотерапии ронколейкином интраоперацион-

но и в раннем послеоперационном периоде уменьшилась активация процессов гиперпероксидации липидов, увеличилось содержание факторов антиоксидантной защиты (уровень МДА уменьшился на 29% от исходного показателя, суммарная пероксидазная активность - на 35% по сравнению со здоровыми донорами, увеличился уровень каталазы в послеоперационном периоде на 28 %, СОД - на 133% ($p < 0,05$)). В контрольной группе снизилась активность СОД на 89%, каталазы - на 78%, уровень суммарной пероксидазной активности увеличился на 65% по сравнению с показателями доноров ($p < 0,05$).

4. Исходно у больных с миомой матки выявлен иммунодефицит по гуморальному типу (уровень IgA и IgM ниже донорских показателей на 41% и 48% соответственно ($p < 0,05$)). Проведение оперативного вмешательства углубляло нарушения со стороны иммунной системы. Выявлено снижение по сравнению с показателями доноров активности со стороны Т-клеточного звена (общее количество лимфоцитов снизилось на 28%, содержание CD8+ уменьшилось на 25% ($p < 0,05$)). Установлено избыточное повышение фагоцитарной активности лейкоцитов, сопровождающееся снижением коэффициента стимуляции на 13% в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

5. Включение в план анестезиологической защиты рекомбинантного интерлейкина-2 способствовало ликвидации в послеоперационном периоде дефицита Т-клеточного звена иммунитета (уровень CD3+ вырос на 18%, CD4+ - на 21% по сравнению с показателями доноров ($p \leq 0,05$)), нормализовался синтез иммуноглобулинов (концентрация IgG выросла на 15% ($p \leq 0,05$) по сравнению с донорскими значениями), сохранилась в физиологических рамках активность фагоцитоза (коэффициент стимуляции- $1,58 \pm 0,12$).

6. Рекомбинантный интерлейкин-2, включенный в комплекс анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у иммунокомпromетированных больных, способствует нормализации адаптационных

процессов в организме: увеличивается выработка антагонистов провоспалительных цитокинов, нормализуется баланс окислительно-восстановительных реакций, стабилизируются показатели адаптивного иммунитета. Это способствует адекватной анестезиологической защите, что подтверждается характером изменений показателей гемодинамики и вегетативной нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В целях улучшения адаптивных процессов гомеостаза и предупреждения послеоперационных осложнений у больных миомой матки целесообразно применять в комплексе анестезиологической защиты рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин). Рекомбинантный интерлейкин-2 вводится в дозе 1 мг за сутки до операции. Препарат, разведенный в 400 мл физиологического раствора с добавлением 4-8 мл 10% раствора альбумина, вводится в течение 4-6 часов со скоростью 1-2 мл / мин.

СПИСОК РАБОТ, ОБУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пятакова И.Н., Женило В.М., Здирук С.В. Свободнорадикальные процессы при хирургических вмешательствах на фоне различных вариантов общей анестезии //Цитокины и воспаление. –2005. –Т. 4, №2. – С. 122.
2. Микашинович З.И., Смирнова О.Б., Хохлович Г.П., Пятакова И.Н. Влияние цитокинотерапии на состояние метаболизма больших в раннем послеоперационном периоде //Актуальные вопросы медицины и анестезиологии-реаниматологии: Труды юбилейной конференции Федерации анестезиологов-реаниматологов Южного Федерального округа, посвященной 70-летию со дня рождения профессора Беляевского Александра Дмитриевича. – Ростов н/Д, 2005. – С. 116.
3. Пятакова И.Н., Женило В.М. Влияние ронколейкина на динамику цитокинов у больных в раннем послеоперационном периоде //Актуальные вопросы медицины и анестезиологии-реаниматологии: Труды юбилейной конференции Федерации анестезиологов-реаниматологов Южного Федерального округа, посвященной 70-летию со дня рождения профессора Беляевского Александра Дмитриевича. – Ростов н/Д, 2005. – С. 134.
4. Пятакова И.Н. Динамика показателей иммунного статуса у больных в раннем послеоперационном периоде на фоне цитокинотерапии //Актуальные вопросы медицины и анестезиологии-реаниматологии: Труды юбилейной конференции Федерации анестезиологов-реаниматологов Южного Федерального округа, посвященной 70-летию со дня рождения профессора Беляевского Александра Дмитриевича. – Ростов н/Д, 2005. – С. 136.
5. Пятакова И.Н., Женило В.М., Здирук С.В. Свободнорадикальные процессы при хирургических вмешательствах под различными вариантами общей анестезии //Труды IV Межвузовской международной конференции “Обмен веществ при адаптации и повреждении”. –Ростов н/Д, 2005. – С. 208.

6. Чернобабова Т.В., Пятакова И.Н. Комплексная программа ведения больных при острых воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, осложненных пельвиоперитонитом //Вестник интенсивной терапии. –2006. - № 5. – С. 355.
7. Женило В.М., Шкурат Е.П., Пятакова И.Н. Состояние цитокинового статуса при использовании ронколейкина у гинекологических больных на различных этапах хирургического вмешательства //Вестник интенсивной терапии. –2008. – Приложение к № 5. – С. 16.
8. Пятакова И.Н., Женило В.М., Микашинович З.И. Влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиокислительной активности у гинекологических больных //Вестник интенсивной терапии. –2008. – Приложение к № 5. – С. 29.
9. Пятакова И.Н., Женило В.М. Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с миомой матки на фоне цитокинотерапии //Тезисы докладов Всероссийской конференции анестезиологов-реаниматологов. – Омск, 2009. – С. 43.
10. Пятакова И.Н., Женило В.М. Влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на показатели кровообращения и вегетативной нервной системы у гинекологических больных, оперированных по поводу миомы матки //Тезисы докладов Всероссийской конференции анестезиологов-реаниматологов. – Омск, 2009. – С. 44.
11. Пятакова И.Н., Женило В.М. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 для коррекции цитокинового баланса у гинекологических больных во время операции и в послеоперационном периоде //Тезисы докладов Всероссийской конференции анестезиологов-реаниматологов. – Омск, 2009. – С. 45.
12. Пятакова И.Н., Женило В.М. Влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на динамику цитокинового баланса у больных с миомой матки //Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2009.- Т. XVI, № 3. – С. 195.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД диаст.	–	диастолическое артериальное давление
АД сист.	–	систолическое артериальное давление
АОС	–	антиоксидантная система
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИЛ-1 β	–	интерлейкин-1 β
ИЛ-4	–	интерлейкин-4
ИНБ	–	индекс напряжения регуляторных систем (по Бавскому)
МДА	–	малоновый диальдегид
МОС	–	минутный объем сердца
НСТ-тест	–	нитро-синий тетразолий - тест
ОПСС	–	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
раИЛ-1	–	рецепторный антагонист интерлейкина-1
САД	–	среднее артериальное давление
СИ	–	сердечный индекс
УО	–	ударный объем
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
Lvet	–	период изгибания
Per	–	период напряжения
TNF α	–	туморнекротизирующий фактор

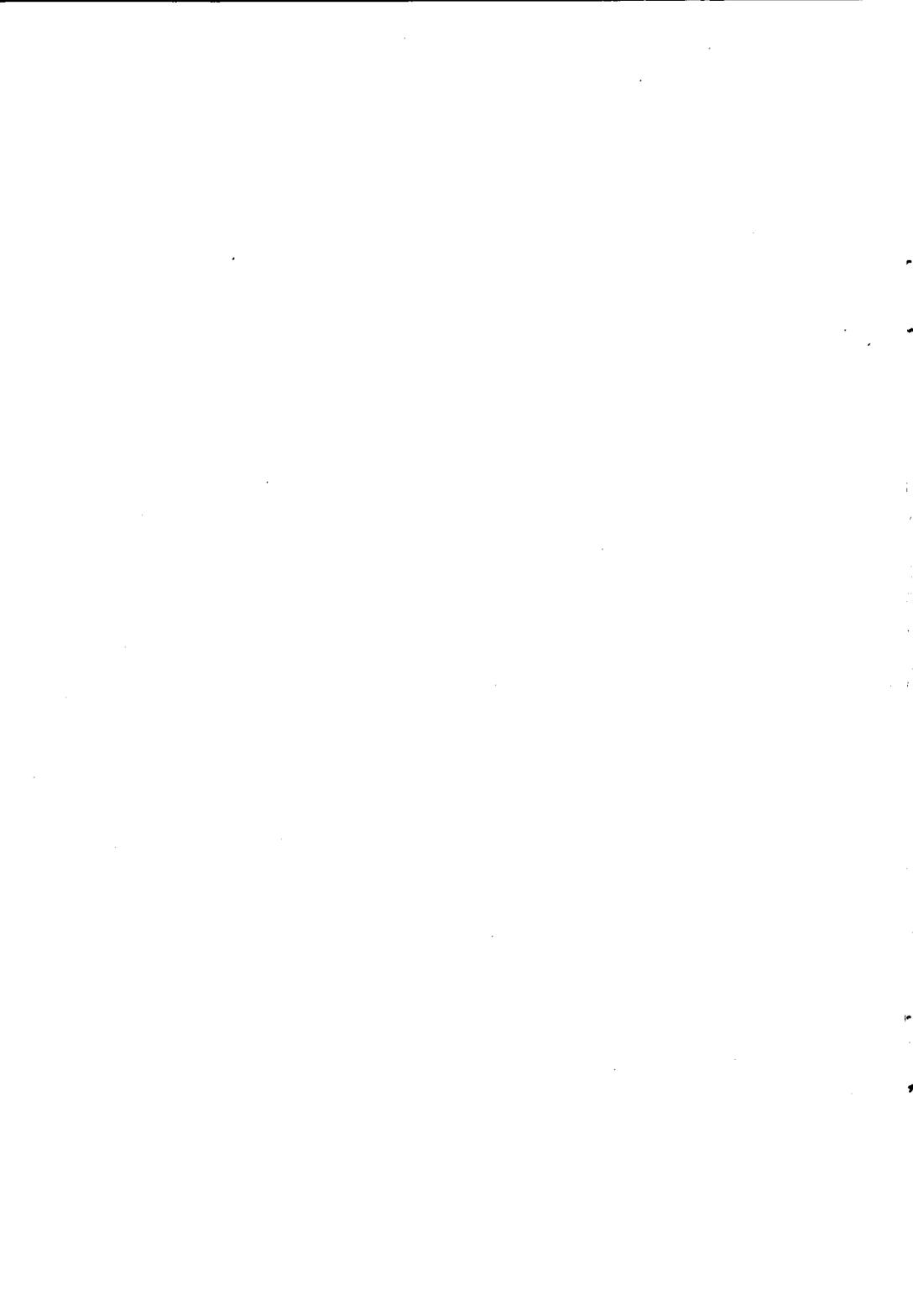
Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

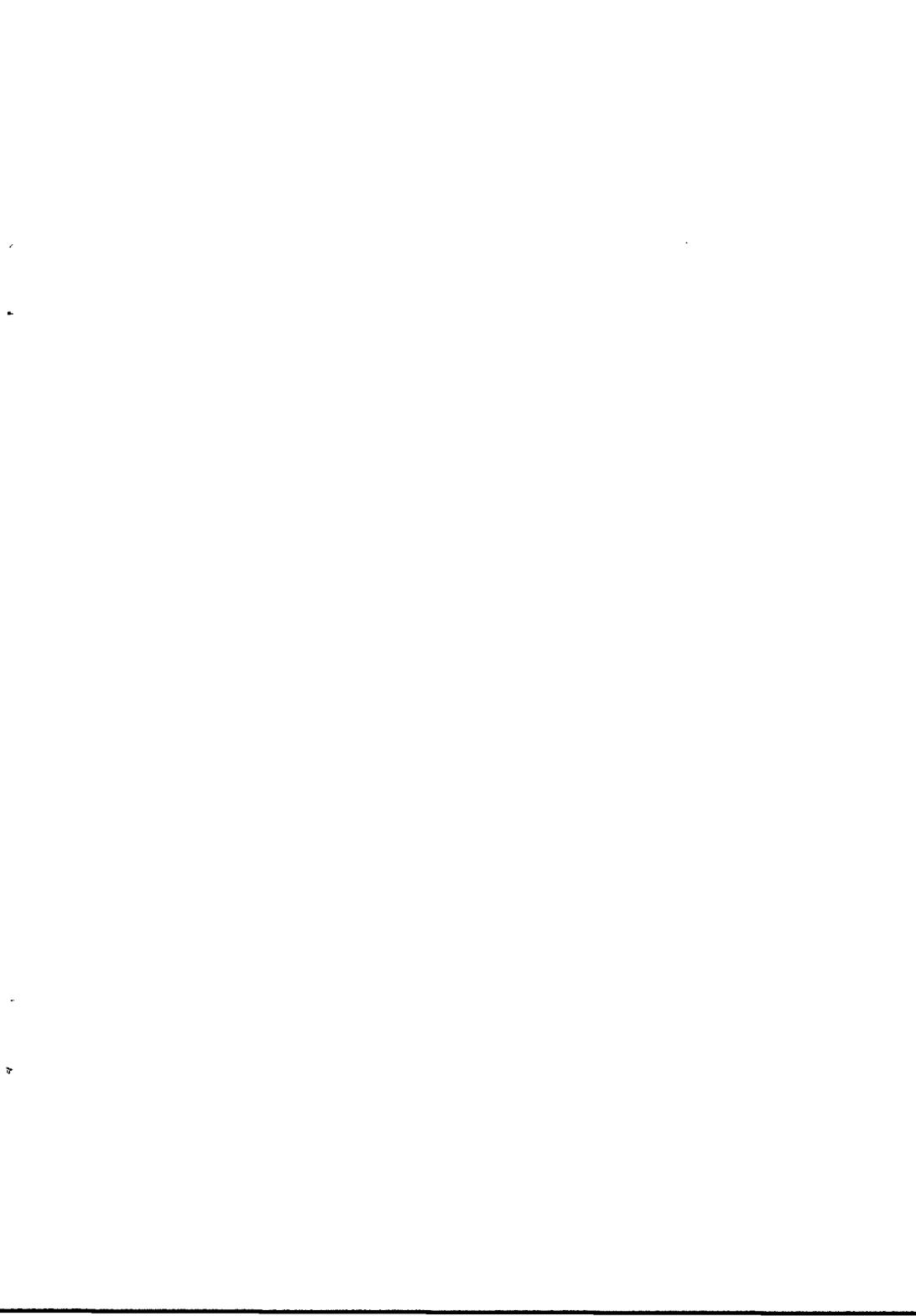
Формат 60x84/16. Объем 1,0 уч.-изд.-л.

Заказ № 1717. Тираж 100 экз.

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 247-34-88





201067
17650