



Пятакова И.Н.<sup>2</sup>, Женило В.М.<sup>1</sup>

## ОПТИМИЗАЦИЯ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ВО ВРЕМЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ И В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
Кафедра анестезиологии и реаниматологии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29, E-mail: vjenilo@rambler.ru  
<sup>2</sup>МУЗ «Центральная районная больница» Мясниковского района Ростовской области,  
Россия, 346803, г. Ростов-на-Дону, Мясниковский район, с. Чалтырь, ул. Восточная, 9*

Цель исследования: разработать оптимальный план анестезиологического пособия с препаратом (рекомбинантный интерлейкин-2), способствующим ликвидации дисбаланса цитокиновой регуляции и нормализации адаптационных процессов в целом.

Материалы и методы: проведено исследование процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы, цитокинового баланса у больных с миомой матки во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде, оперированных на фоне тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких.

Заключение: данный вариант анестезиологического пособия способствует уменьшению окислительного стресса, не вызывая напряжения антиоксидантной системы и не истощая ее, приводит к нормализации цитокинового баланса.

*Ключевые слова:* миома матки, иммунный статус, адекватная анестезия, рекомбинантный интерлейкин-2 человека, цитокиновый баланс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

I.N. Pyatakova<sup>2</sup>, V.M. Zhenilo<sup>1</sup>

## THE EFFECT OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 ON THE VARIATION OF THE CYTOKINE BALANCE IN THE PATIENTS WITH UTERINE MYOMAS

*Rostov State Medical University,*

*Department of anaesthesiology and critical care medicine.*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: vjenilo@rambler.ru*

*<sup>2</sup>State Municipal Institution «Central District Hospital» in Myasnikovsky District of the Rostov Region  
9 Vostochnaya st., v. Chaltyur, Myasnikovsky district, Rostov-on-Don, 346803, Russia.*

Purpose: To develop an option for the anesthetic support of such surgical interventions with the use of human recombinant interleukin-2, which makes it possible to normalize the cytokine balance of the patients with uterine myomas during the surgical stress and in the early post-operative period.

Materials and Methods: The cytokine balance was measured during the surgery and in the early post-operative period in patients with uterine myomas operated on with total intravenous anesthesia and artificial ventilation of the lungs.

Results: Based on a solid-phase immunoenzymatic test, it was found that at all stages of examination of that group of patients there was an imbalance between the pro-inflammatory and the anti-inflammatory links of the cytokine regulation of the course of the adaptation processes.

*Keywords:* hysteromyoma, immunological status, adequate anaesthesia, human recombinant interleukin-2, cytokine balance, lipid peroxidation, antioxidative system.



## Введение

**В**настоящий момент есть основания утверждать, что развитие миомы матки сопровождается **изменениями иммунного статуса** женщин [1]. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др.

При выбросе в системный кровоток большого количества провоспалительных медиаторов (интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли - ФНО) развивается острофазовая реакция, которая контролируется эндогенными антагонистами, такими как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО, получившие название противовоспалительных медиаторов [2,3]. За счет поддержания баланса между про- и противовоспалительными медиаторами создаются предпосылки для уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. Однако при выраженном воспалении некоторые цитокины (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) могут проникать в системную циркуляцию, накапливаясь там в количествах, достаточных для реализации повреждающих эффектов и развития синдрома моно- и полиорганной дисфункции [4,2,3].

Провоспалительные цитокины вызывают «кислородный взрыв» эндотелиальной клетки, который на фоне истощения антиоксидантной системы ведет к активации перекисного окисления липидов и альтерации сосудистого эндотелия [5,6].

Нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия, интоксикация, вызванная выбросом медиаторов, попадающих в кровоток, служат основой возникновения окислительного стресса [7,8].

Ранний послеоперационный период также характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), которые являются ключевыми факторами в развитии РДСВ, ДВС-синдрома и обуславливают раннюю летальность [9,10].

Целью нашего исследования явилась разработка оптимального варианта анестезиологического пособия на основе изучения влияния рекомбинантного интерлейкина-2 человека на цитокиновый баланс, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы (АОС) у гинекологических больных во время анестезии и в послеоперационном периоде.

## Материал и методы

Исследования проведены в условиях рандомизации у 114 больных с одинаковой хирургической патологией, находившихся в клинике гинекологии РостГМУ с диагнозом: «миома матки, осложнённая выраженным болевым синдромом». Все пациентки соответствовали II–III группе анестезиологического риска по классификации ASA. Количество больных в исследуемых группах было достаточным для проведения статистического анализа. В плановом порядке у них была произведена лапаротомическим способом экстирпация матки с придатками. Возраст больных колебался от 30 до 59 лет, оперативное вмешательство длилось от 2 ч. 15 мин. до 2 ч. 45 мин. (в среднем – 2 ч. 25 мин.).

Все больные оперированы на фоне тотальной внутривенной анестезии (ТВА) с миоплегией и искусственной вентилиацией 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 к описанному лечению проводилась цитокиноterapia - 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 в течение 4-6 часов со скоростью 1-2 мл/мин.

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 диазепам. Премедикация I проводилась за 1–1,5 ч. до оперативного вмешательства (внутримышечное введение 2,0 мл 0,5% раствора диазепам 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, диазепам – 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<sub>2</sub> – 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 кетаминном – 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).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средней арифметической и ошибки средней. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (Statsoft 6.0). 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  $p < 0,05$ .

В качестве критериев оценки течения адаптационных процессов в организме нами были выбраны показатели концентрации цитокинов в сыворотке крови, а также оценка показателей ПОЛ и АОС.

Показатели ПОЛ изучали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, по общей окислительной активности плазмы крови (ООА), активности каталазы (Кат) в плазме крови, активности супероксиддисмутазы (СОД), общей антиоксидантной активности плазмы крови (ОАА).

Определение показателей ПОЛ и АОС проводили на следующих этапах исследования: за сутки до оперативного вмешательства (полученные данные принимались за исходные), на этапе наибольшей травматизации во время операции, на третьи сутки послеоперационного периода.



Для определения уровня цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$ , 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.

Определение показателей цитокинового баланса осуществляли на следующих этапах исследования: за сутки до оперативного вмешательства (полученные данные принимались за исходные), спустя 3 часа после наиболее травматичного этапа операции, на третьи сутки после оперативного вмешательства.

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

### Результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что у пациенток с миомой матки исходно наблюдается сочетание высокой активности ПОЛ и угнетения АОС (рис. 1).

Операционный стресс на фоне стандартного варианта анестезии усугублял дисбаланс между антиоксидантами и

прооксидантами, приводил к истощению атиокислительных ферментов. Важным стало установление того факта, что эти нарушения сохранялись в раннем послеоперационном периоде и не имели тенденции к стабилизации (рис. 1).

В наших исследованиях выявлено опосредованное влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на тканевой метаболизм в ходе оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде. Применение препарата способствовало активации ПОЛ, что соответствует данным литературных источников, но не приводило к возникновению дисбаланса в системе оксиданты-антиоксиданты, так как не вызывало увеличения общего окислительного потенциала крови, не приводило к угнетению ее антиокислительной активности за счет увеличения содержания антиокислительных ферментов крови на всех этапах исследования. Это способствовало более гладкому течению метаболических процессов у больных с миомой матки на фоне использования рекомбинантного интерлейкина – 2 (рис. 1). Следует отметить также уменьшение активности процессов ПОЛ в раннем послеоперационном периоде, что благоприятно влияло на течение репарационных процессов и уменьшение количества ранних послеоперационных осложнений.

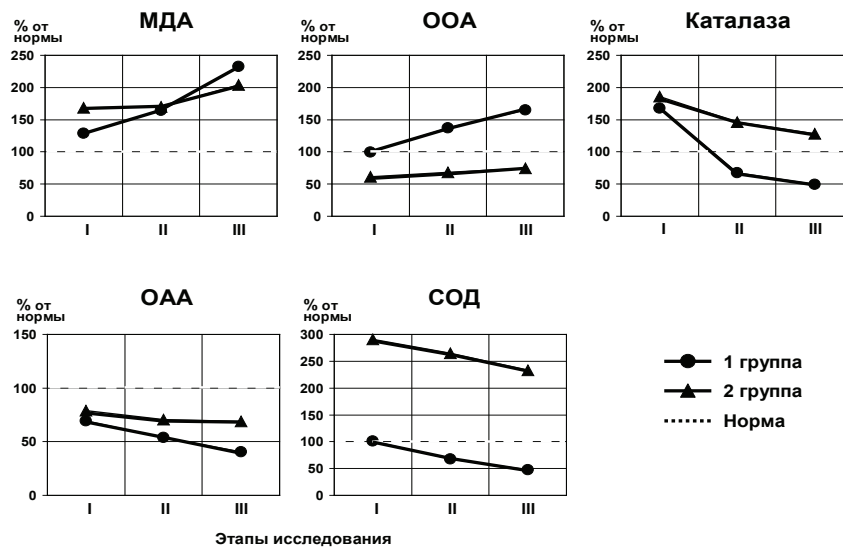


Рис. 1. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы на этапах исследования гинекологических больных 1 и 2 групп в сравнении с показателями здоровых доноров

Примечание: МДА - малоновый диальдегид; ООА – общая окислительная активность; ОАА – общая антиокислительная активность; СОД - супероксиддисмутаза

Проведенное исследование уровня цитокинов в крови больных с миомой матки в первой группе исследования выявило высокий уровень провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 $\beta$ . При этом уровень ФНО $\alpha$  был ниже, чем у доноров почти на треть. Изменения в провоспалительном 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 $\alpha$  и высокий уровень ИЛ-4, можно было предположить дефицит эндогенного ИЛ-2, обеспечивающего баланс между провоспалительным и противовоспалительным звеньями цитокиновой регуляции (рис. 2).

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

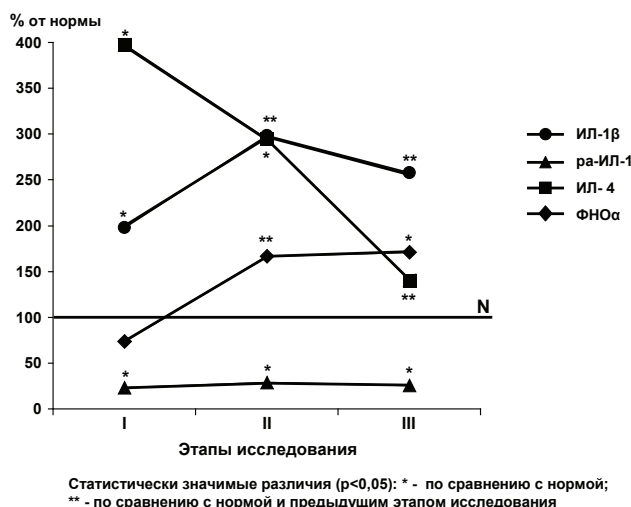


Рис. 2. Динамика изменения уровня интерлейкинов у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров

Примечание: ИЛ-1β – интерлейкин-1β; ра-ИЛ-1 – рецепторный антагонист интерлейкина-1β; ИЛ-4 – интерлейкин-4; ФНОα – фактор некроза опухолей-α.

В ходе исследования очевидным стало влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на цитокиновый баланс у больных с миомой матки. Экзогенный интерлейкин-2 снижал исходный уровень противовоспалительного интерлейкина-4 до того предела, который был способен тормозить чрезмерную выработку опухоленекротизирующего фактора в ответ на цитокиноопосредованную стимуляцию. Несмотря на уменьшение уровня интерлейкина-4, содержание интерлейкина-1β у пациентов второй группы было ниже, чем в первой. Вероятной причиной этого стало увеличение содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1, блокирующего его действие за счет сродства к одним и тем же рецепторам.

Цитокиноотерапия с использованием ронколейкина сохранила физиологическую реакцию организма на

операционную травму в виде увеличения содержания интерлейкина острой фазы воспалительной реакции (интерлейкина-1β), 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 противовоспалительных цитокинов. Важным являлся факт сохранения низкой концентрации опухоленекротизирующего 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. 3).

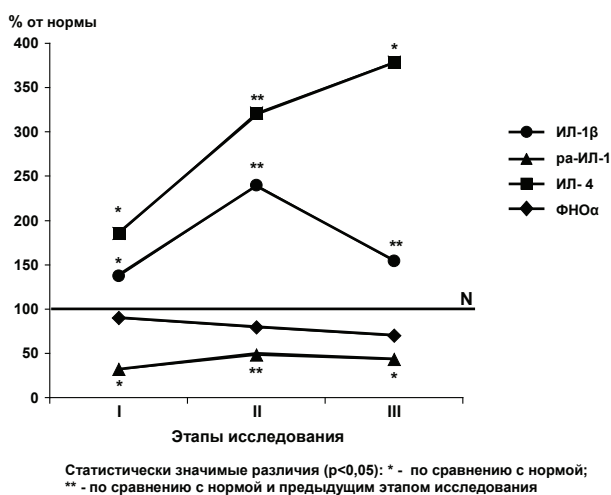


Рис. 3. Динамика изменения уровня интерлейкинов у гинекологических больных на фоне разработанного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров

Примечание: ИЛ-1β – интерлейкин-1β; ра-ИЛ-1 – рецепторный антагонист интерлейкина-1β; ИЛ-4 – интерлейкин-4; ФНОα – фактор некроза опухолей-α



### Обсуждение

У больных с миомой матки адаптационные возможности организма снижены, о чём свидетельствуют усиление свободнорадикального окисления и депрессия антиоксидантной системы, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, частично компенсируемый высокой активностью противовоспалительных интерлейкинов. Это указывает на наличие окислительного стресса и хронический характер воспаления при данной патологии.

Стандартный вариант анестезии не является в полной мере адекватным у гинекологических больных, оперированных по поводу миомы матки, не обеспечивает защиты от окислительного стресса, потенцируемого операционной травмой, на фоне чего усугубляются исходно

имеющиеся нарушения в антиоксидантной системе. Нарушения цитокиновой регуляции звеньев иммунитета, выявленные на всех этапах исследования, объясняют необходимость использования в качестве компонента анестезии препарата, способного оптимизировать течение адаптационных процессов в целом.

### Заключение

Разработанный вариант анестезиологического пособия, где в качестве компонента применялся рекомбинантный интерлейкин-2, позволил разрешить дисбаланс в системах ПОЛ и АОС, цитокиновой регуляции, сохранить защитно-приспособительные реакции во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. - М.: МЕДпресс-информ, 2004.-400 с., ил.
2. Павленко В.Л. Оптимизация иммунотерапии при мин.новзрывной и сочетанной травмах у детей: Дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, 2007. - С.62-66.
3. Здирук С.В. Влияние общей и спинномозговой анестезии на систему цитокинов у больных эндометриозом: Дис. ...канд. мед. наук. - Ростов н/Д, 2007. - С.75.
4. Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. и др. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2004. - Т. 137, №6. - С. 646-649.
5. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. - СПб.: М., 2001.- 350 с.
6. Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В. и др. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. - СПб., 2001.- 72 с.
7. McCoroi J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // Am. J. Med.- 2000.- Vol. 108.- P. 652-659.
8. Motoyama T., Okamoto K., Kurita J. Possible role of inflammatory response syndrome //Crit. Care. Med.- 2003.- Vol. 31.- P. 1048-1052.
9. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Пальцев А.В., Останин А.А. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса //Медицинская иммунология. - 2001.- Т. 3, № 3.- С. 415-429.
10. Thomson A.W. Ed. The Cytokine Handbook. - 1991.

ПОСТУПИЛА: 17.10.2009