

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 16.366-003.7-009.617:612.014.465

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И СИСТЕМУ КОМПЛЕМЕНТА У БОЛЬНЫХ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.И. КОНОПЛЯ
Л.С. КОМИССИНСКАЯ
С.А. СУМИН

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: lusiakomiss@mail.ru

У больных неосложненной желчнокаменной болезнью до оперативного лечения в плазме крови обнаружено повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерлейкина 2, интерферона γ , рецепторного антагониста к интерлейкину 1, неоптерина, C_{3a} , C_5 , C_{5a} -компонентов системы комплемента, C_1 -ингибитора, но снижение концентрации C_3 , C_4 -компонентов комплемента и регуляторного фактора Н. Препараты анестетиков, использованные в составе многокомпонентной общей анестезии, по степени снижения отрицательного воздействия на показатели системы комплемента и цитокинов располагаются в следующей последовательности: галотан→пропофол→севофлуран. Это обосновывает предпочтительное применение севофлурана у больных неосложненной желчнокаменной болезнью с целью максимального снижения риска развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Ключевые слова: многокомпонентная общая анестезия, цитокиновый статус, система комплемента, желчнокаменная болезнь.

Введение. Известно, что взаимоотношающее действие факторов хирургической и анестезиологической агрессии во время операции может привести к истощению функциональных резервов и, как следствие, к возникновению нарушений различных систем, обеспечивающих гомеостаз, в том числе иммунной системы [2, 7]. Клинически это может проявляться неблагоприятным течением послеоперационного периода с развитием осложнений, в первую очередь инфекционных, и значительными трудностями в реабилитации данных больных. Очевидно, что в обозначенной ситуации необходима разработка не только минимальных по инвазивности хирургических пособий, но и обоснование принципиально новых фармакологических схем многокомпонентной общей анестезии (МОА) с использованием препаратов, оказывающих минимальные по выраженности отрицательные эффекты на иммунную систему [1, 4, 9].

Большое значение в регуляции формирования врожденного и адаптивного иммунитета играют цитокины и система комплемента. Цитокины – это белки, действующие как аутокринно, так и паракринно, которые принято делить на про- и противовоспалительные, иммунорегуляторные, интерфероны и колониестимулирующие факторы. В последние годы обнаружены цитокины, регулирующие пролиферацию нервных клеток и экспрессию генов в них.

В свою очередь, система комплемента – это комплекс сложных белков, постоянно присутствующих в крови, относящихся к каскадной системе протеолитических ферментов, предназначенных для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, и также участвующих в реализации врожденного и адаптивного иммунитета. В этом и заключается уникальность данных систем. Следовательно, изучение динамики показателей цитокинового статуса, системы комплемента и ее регуляторов может стать оценкой влияния различных видов многокомпонентной общей анестезии на изменение иммунного гомеостаза. [5, 6, 12].



Целью работы явилась оценка влияния различных видов многокомпонентной общей анестезии на показатели цитокинов и системы комплемента в периоперационном периоде у больных с неосложненной желчнокаменной болезнью.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением находилось 68 больных хирургических отделений БМУ Курская областная клиническая больница, ОБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи г. Курска и ОБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи г. Воронежа, госпитализированных в стационар для проведения планового оперативного лечения по поводу неосложненной желчнокаменной болезни (ЖКБ). Диагноз был подтвержден клинически, лабораторно и инструментально. Всем больным выполнялась видеолапароскопическая холецистэктомия под многокомпонентной общей анестезией (МОА).

МОА включала в себя использование внутривенной многокомпонентной анестезии кетамин, фентанилом, дроперидолом на фоне медикаментозной миоплегии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Поддержание анестезии осуществлялось галотаном, пропофолом или севофлураном на фоне медикаментозной миоплегии, инфузии изотонических растворов и ИВЛ. Наблюдение за клинической картиной наркоза вели по общепринятым в анестезиологии правилам.

Критериями включения в исследование были: средний возраст $53,43 \pm 8,11$ лет, женский пол, верифицированный диагноз желчнокаменная болезнь, наличие возможной сопутствующей патологии только в стадии ремиссии, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях. Объем предоперационной подготовки включал клинические и биохимические анализы крови и мочи, физикальное обследование, инструментальные исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия с осмотром большого сосочка двенадцатиперстной кишки), инфузионная терапия по показаниям. По видам МОА все больные были разделены на 3 группы: 1-я группа (22 пациента) была оперирована под МОА, включающей галотан, 2-я группа (23 больных) – оперирована с применением в составе МОА пропофола, 3-я группа (23 пациента) в составе МОА получала севофлуран.

При поступлении в стационар в плазме крови, взятой из кубитальной вены, трехкратно определяли концентрацию провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ИЛ-2, ИФ γ , неоптерина, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (РАИЛ), компонентов комплемента (C $_3$, C $_{3a}$, C $_4$, C $_5$, C $_{5a}$) и его ингибиторов (фактора Н, C $_1$ -ингибитора) при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст» и НПО «Цитокин». Забор крови осуществляли до оперативного вмешательства, через 24 часа и 48 часов после выхода из наркоза.

В качестве контроля исследовали плазму крови 12 здоровых доноров-добровольцев того же пола и возраста, не имевших клинико-инструментальных признаков соматических заболеваний. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни) и параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения у больных неосложненной ЖКБ в плазме крови было обнаружено повышение концентрации провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов, иммунорегуляторных показателей ИЛ-2, ГМ-КСФ, ИФ γ , РАИЛ, неоптерина, C $_{3a}$, C $_5$, C $_{5a}$ -компонентов комплемента и C $_1$ -ингибитора, снижение уровня C $_3$, C $_4$ -компонентов комплемента, регуляторного фактора Н (табл. 1).

По сравнению с показателями больных неосложненной ЖКБ до лечения, на фоне проведения МОА с галотаном через 24 часа после выхода из наркоза еще больше повышалась концентрация ГМ-КСФ, ИЛ-2, C $_3$, C $_{5a}$ -компонентов комплемента, снижался уровень ФНО α , ИЛ-1 α , C $_4$, C $_5$ -компонентов комплемента, C $_1$ -ингибитора и фактора Н. У больных, получавших в составе МОА пропофол, обнаружен нормальный уровень C $_{3a}$ -компонента комплемента, однако, по сравнению с показателями до начала лечения, в большей степени повысилась концентрация РАИЛ, неоптерина, C $_5$ -компонента комплемента, снизилось содержание ФНО α , ИЛ-1 α , ГМ-КСФ, ИФ γ , ИЛ-2 и фактора Н. При применении севофлурана в составе МОА через 24 часа после выхода из наркоза обнаружены нормальные уровни ГМ-КСФ, ИЛ-2, C $_{3a}$, C $_4$, C $_{5a}$ -компонентов комплемента, максимальное повышение содержания в плазме крови РАИЛ, C $_1$ -ингибитора, фактора Н, снижение ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИФ γ , неоптерина, C $_3$ и C $_5$ -компонентов комплемента (табл. 1).

При оценке показателей цитокинов и системы комплемента через 48 часов после выхода из наркоза было выявлено, что у больных, получавших в составе МОА галотан, концентрация ИЛ-4 не отличалась от величин контрольной группы (табл.2).

По сравнению с иммунными лабораторными показателями до лечения отмечалось повышение содержания ИЛ-1 β , РАИЛ, C $_{3a}$, C $_{5a}$ -компонентов комплемента, C $_1$ -ингибитора, фактора Н, снижение уровня ФНО α , ИЛ-1 α , ГМ-КСФ, ИФ γ , C $_3$, C $_4$, C $_5$ -компонентов комплемента.



Таблица 1

Изменение концентрации цитокинов, компонентов системы комплемента и ее регуляторов в плазме крови больных неосложненной ЖКБ до оперативного вмешательства и через 24 часа после выхода из наркоза

Показатели	Единицы измерения	Здоровые	До лечения	МОА с галотаном	МОА с пропофолом	МОА с севофлураном
ФНОα	пкг/мл	5,1±0,3	15,94±4,38* ¹	8,39±1,15* ^{1,2}	13,41±0,8* ¹⁻³	13,19±0,54* ¹⁻³
ИЛ-1α	пкг/мл	5,94±0,47	14,65±0,52* ¹	8,97±0,29* ^{1,2}	11,38±0,8* ¹⁻³	8,64±0,37* ^{1,2,4}
ИЛ-1β	пкг/мл	5,6±0,25	13,45±0,38* ¹	13,49±0,77* ¹	12,22±0,57* ¹	9,59±0,31* ¹⁻⁴
ГМ-КСФ	пкг/мл	4,81±0,42	29,16±3,54* ¹	71,6±4,34* ^{1,2}	15,67±0,42* ¹⁻³	5,25±0,54* ²⁻⁴
ИЛ-4	пкг/мл	5,9±0,35	10,27±0,35* ¹	9,07±0,67* ¹	11,39±0,91* ¹	10,0±0,33* ¹
РАИЛ	пкг/мл	258,5±32,9	447,7±23,11* ¹	430,33±119,25* ¹	698,3±24,3* ¹⁻³	1503,7±103,21* ¹⁻⁴
ИЛ-2	пкг/мл	6,0±0,36	11,63±0,76* ¹	13,42±0,86* ^{1,2}	9,08±0,25* ¹⁻³	7,21±0,43* ²⁻⁴
ИФγ	пкг/мл	3,08±0,28	14,15±0,54* ¹	13,04±0,47* ¹	12,27±0,61* ^{1,2}	11,32±0,4* ¹⁻³
Неоптерин	пкг/мл	5,44±0,25	12,3±0,21* ¹	13,7±1,31* ¹	14,71±1,2* ^{1,2}	7,41±0,32* ¹⁻⁴
C ₃	мг/дл	0,61±0,04	0,15±0,01* ¹	0,23±0,01* ^{1,2}	0,18±0,02* ^{1,3}	0,14±0,01* ^{1,3,4}
C _{3α}	нг/мл	21,9±1,95	37,97±4,91* ¹	39,31±1,94* ¹	21,86±2,18* ^{2,3}	20,1±0,35* ^{2,3}
C ₄	мг/дл	0,28±0,02	0,22±0,02* ¹	0,05±0,01* ^{1,2}	0,03±0,01* ^{1,2}	0,31±0,02* ²⁻⁴
C ₅	мг/мл	0,41±0,06	1,17±0,09* ¹	0,91±0,09* ^{1,2}	2,03±0,13* ¹⁻³	0,89±0,02* ^{1,2,4}
C _{5α}	нг/мл	10,65±0,69	14,69±1,25* ¹	17,7±0,72* ^{1,2}	14,86±0,8* ^{1,3}	12,58±0,56* ²⁻⁴
C ₁ -инг.	мкг/мл	468,4±20,28	743,31±20,03* ¹	658,99±19,7* ^{1,2}	640,7±9,14* ^{1,2}	784,05±55,34* ^{1,3,4}
Фактор Н	мкг/мл	514,3±20,5	141,81±15,74* ¹	97,06±2,6* ^{1,2}	54,57±2,28* ¹⁻³	336,5±13,74* ¹⁻⁴

Примечание: в табл. 1 и 2 звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p \leq 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

В группе пациентов, получавших в составе МОА пропофол, через 48 часов после выхода из наркоза определялась нормальная концентрация ГМ-КСФ, ИЛ-4, C_{5α}-компонента комплемента по сравнению с исходными значениями до лечения, повышение содержания C₅-компонента комплемента и снижение уровней ФНОα, ИЛ-1α, ИЛ-1β, РАИЛ, ИЛ-2, ИФγ, C_{3α}, C₄-компонентов комплемента, фактора Н. При включении в МОА севофлурана у больных неосложненной ЖКБ через 48 часов в плазме крови обнаружено нормальное содержание ИЛ-1α, ГМ-КСФ, ИЛ-2, C_{3α}, C₄, C_{5α}-компонентов комплемента, максимальное повышение по сравнению с уровнем до лечения ИЛ-4, РАИЛ, C₃-компонента комплемента, фактора Н, снижение ФНОα, ИЛ-1β, ИФγ, неоптерина, C₅-компонента комплемента и C₁-ингибитора (табл. 2).

При полученных неоднозначных и разнонаправленных изменениях показателей по отношению к норме и после применения трех различных по химической структуре препаратов в составе МОА трудно оценить степень влияния каждой отдельно взятой схемы МОА на состояние цитокинового статуса и системы комплемента у больных, оперированных по поводу неосложненной ЖКБ, в периоперационном периоде. В этой связи нами был использован метод подсчета измененных и скорректированных иммунных лабораторных показателей до, через 24 часа и 48 часов после проведения МОА и оперативного вмешательства.

При применении галотана в составе МОА через 24 часа после выхода из наркоза не нормализовался ни один показатель, суммарно имели незначительные отклонения от нормы и изменились в направлении к норме – 68,75% показателей, при этом нарушенными в различной степени как в сторону повышения, так и понижения были 31,25% показателей.

Таблица 2

Изменение концентрации цитокинов, компонентов системы комплемента и ее регуляторов в плазме крови больных неосложненной ЖКБ, получавших МОА и оперативное вмешательство, через 48 часов после выхода из наркоза

Показатели	Единицы измерения	Здоровые	До лечения	МОА с галотаном	МОА с пропофолом	МОА с севофлураном
ФНО α	пкг/мл	5,1 \pm 0,3	15,94 \pm 4,38* ¹	8,22 \pm 0,59* ^{1,2}	9,98 \pm 0,38* ¹⁻³	8,91 \pm 0,43* ^{1,2,4}
ИЛ-1 α	пкг/мл	5,94 \pm 0,47	14,65 \pm 0,52* ¹	8,05 \pm 0,34* ^{1,2}	7,31 \pm 0,51* ^{1,2}	6,07 \pm 0,34* ²⁻⁴
ИЛ-1 β	пкг/мл	5,6 \pm 0,25	13,45 \pm 0,38* ¹	15,09 \pm 0,44* ^{1,2}	8,55 \pm 0,43* ¹⁻³	8,8 \pm 0,37* ¹⁻³
ГМ-КСФ	пкг/мл	4,81 \pm 0,42	29,16 \pm 3,54* ¹	17,5 \pm 1,41* ^{1,2}	4,46 \pm 0,49* ^{2,3}	5,25 \pm 0,44* ^{2,3}
ИЛ-4	пкг/мл	5,9 \pm 0,35	10,27 \pm 0,35* ¹	6,8 \pm 0,49* ²	6,4 \pm 0,39* ²	11,64 \pm 0,38* ¹⁻⁴
РАИЛ	пкг/мл	258,5 \pm 32,9	447,7 \pm 23,11* ¹	1525,2 \pm 98,4* ^{1,2}	418,5 \pm 11,74* ¹⁻³	1822,8 \pm 129,77* ¹⁻⁴
ИЛ-2	пкг/мл	6,0 \pm 0,36	11,63 \pm 0,76* ¹	10,98 \pm 0,46* ¹	8,16 \pm 0,38* ^{1,2}	6,01 \pm 0,27* ²⁻⁴
ИФ γ	пкг/мл	3,08 \pm 0,28	14,15 \pm 0,54* ¹	10,6 \pm 0,56* ^{1,2}	9,18 \pm 0,49* ^{1,2}	10,04 \pm 0,45* ^{1,2}
Неопте-рин	пкг/мл	5,44 \pm 0,25	12,3 \pm 0,21* ¹	12,91 \pm 1,04* ¹	11,81 \pm 1,13* ¹	8,0 \pm 0,37* ¹⁻⁴
C ₃	мг/дл	0,61 \pm 0,04	0,15 \pm 0,01* ¹	0,11 \pm 0,01* ^{1,2}	0,15 \pm 0,01* ¹⁻³	0,29 \pm 0,01* ¹⁻⁴
C _{3a}	нг/мл	21,9 \pm 1,95	37,97 \pm 4,91* ¹	50,5 \pm 3,36* ^{1,2}	26,7 \pm 2,17* ¹⁻³	20,0 \pm 0,46* ²⁻⁴
C ₄	мг/дл	0,28 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02* ¹	0,04 \pm 0,01* ^{1,2}	0,02 \pm 0,01* ^{1,2}	0,29 \pm 0,02* ²⁻⁴
C ₅	мг/мл	0,41 \pm 0,06	1,17 \pm 0,09* ¹	0,71 \pm 0,04* ^{1,2}	1,64 \pm 0,09* ¹⁻³	0,83 \pm 0,03* ^{1,2,4}
C _{5a}	нг/мл	10,65 \pm 0,69	14,69 \pm 1,25* ¹	18,9 \pm 0,83* ^{1,2}	10,35 \pm 0,74* ^{2,3}	11,82 \pm 1,06* ^{2,3}
C ₁ -инг.	мкг/мл	468,4 \pm 20,28	743,31 \pm 20,03* ¹	683,6 \pm 22,3* ^{1,2}	714,2 \pm 23,1* ^{1,3}	687,9 \pm 12,92* ^{1,2}
Фактор Н	мкг/мл	514,3 \pm 20,5	141,81 \pm 15,74* ¹	225,6 \pm 13,5* ^{1,2}	85,7 \pm 2,19* ¹⁻³	440,4 \pm 7,93* ¹⁻⁴

Через 48 часов после оперативного вмешательства у больных, получавших в составе МОА галотан, нормализовались 6,25% показателей, имели несущественные отклонения от нормы, а также изменились по направлению к норме – 56,25% и были нарушены в различной степени – 37,5% показателей (табл. 3).

В группе пациентов, получавших в составе МОА пропофол, через 24 часа нормализовались 12,5%, имели незначительные отклонения от нормы и изменились по направлению к норме – 56,25%, изменились еще в большей степени – 31,25% показателей. Через 48 часов у больных, получавших пропофол в составе МОА, нормализованными были 18,75%, имели незначительные отклонения от нормы и изменились по направлению к норме – 62,5%, были нарушены в различной степени – 18,75% показателей соответственно (табл. 3)

У пациентов, получавших в составе МОА севофлуран, уже через 24 часа после операции к нормальным значениям возвращались 31,25% показателей, имели незначительные отклонения от нормы и изменились по направлению к норме – 50,0%, изменились в еще большей степени – 18,75%. Через 48 часов после операции у больных неосложненной ЖКБ, получавших в составе МОА севофлуран, не отличались от нормы 37,5% показателей, изменялись по направлению к норме – 50,0% и нарушенными в различной степени оставались всего 12,5% (табл. 3).

Таким образом, установлено, что лекарственные средства, входящие в группу «N 01A Анестетики общие», (анатомио-терапевтически-химическая классификация), использованные в составе многокомпонентной общей анестезии, по степени снижения отрицательного воздействия на показатели цитокинов и системы комплемента располагаются в следующей последовательности: галотан \rightarrow пропофол \rightarrow севофлуран.

Если рассматривать обнаруженные нарушения в системе цитокинов и комплемента с позиции теории воспаления, то можно предположить, что они обусловлены хроническим воспалительным процессом, имеющимся в брюшной полости в стенке желчного пузыря. Первая



фаза воспалительного процесса всегда сопровождается клеточной инфильтрацией тканей. При этом основным пулом являются клетки гранулоцитарно-макрофагального звена, в частности, это активированные нейтрофилы и макрофаги. Эти клетки обеспечивают не только врожденную резистентность организма, но и принимают непосредственное участие в формировании различных форм адаптивного иммунитета, являясь антигенпредставляющими и иммунорегуляторными клетками.

Таблица 3

Сравнительная характеристика динамики показателей иммунного статуса под действием различных видов МОА через 24 и 48 часов после выхода из наркоза при выполнении лапароскопической холецистэктомии

Динамика показателей	Группы пациентов					
	МОА с галотаном		МОА с пропофолом		МОА с севофлураном	
	24 ч	48 ч	24 ч	48 ч	24 ч	48 ч
1. Показатели, пришедшие в норму(доля, %)	0	6,25	12,50	18,75	31,25	37,5
2. Показатели, имеющие несущественные изменения (доля, %)	37,50	12,50	18,75	18,75	6,25	0
3. Показатели, увеличивающие значение, всего (доля, %), в том числе:	25,00	31,25	18,75	6,25	18,75	25,00
а) выше нормы (%)	18,75	25,00	18,75	6,25	12,50	12,50
б) в направлении к норме (%)	6,25	6,25	0	0	6,25	12,50
4. Показатели, уменьшившие значение, всего (доля, %), в том числе:	37,50	50,00	50,00	56,25	43,75	37,50
а) ниже нормы (%)	12,50	12,50	12,50	12,50	6,25	0
б) в направлении к норме (%)	25,00	37,50	37,50	43,75	37,50	37,50
Итого:	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Повышение уровней ГМ-КСФ, провоспалительных цитокинов, ИФУ является не только причиной присутствия макрофагов в очаге воспаления, но и следствием, поскольку большинство изученных показателей системы цитокинов продуцируется самими активированными клетками моноцитарного звена. Более того, некоторые исследователи утверждают, что макрофаги способны дополнительно продуцировать компоненты системы комплемента, относящиеся к короткоцепочечным фрагментам, таким как C_{3a}, C_{5a}, и одновременно являющихся анафилотоксинами, вызывающими дегрануляцию тучных клеток и, как следствие отек тканей. Повышение противовоспалительных цитокинов и рецепторного антагониста к ИЛ-1, несомненно, связано с компенсаторной противовоспалительной реакцией [3, 10, 12].

Изменения в системе цитокинов при исследованной патологии относительно закономерны, однако трудно объяснить дисбаланс в системе комплемента и ее регуляторов. Вероятно, воспаление у больных неосложненной ЖКБ поддерживается при отсутствии микроорганизмов, а его причиной служит сенсibilизация к уже измененным тканям. При снижении его основных компонентов комплемента (C₃ и C₄), участвующих в активации системы по классическому и альтернативному путям, отмечается увеличение уровня C_{3a}, C₅, C_{5a}-компонентов, которые не только участвуют в формировании мембраноатакующего комплекса, но являются хемоаттрактантами для нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, но и имеют анафилотоксическую активность, вызывая дегрануляцию тучных клеток и выделение медиаторов воспаления. В этой связи объясним и дисбаланс регуляторных факторов. C₁-ингибитор контролирует классический и лектиновый пути активации, ограничивая действие C₄ и C₂ с помощью связывания C_{1r}- и C_{1s}-протеаз и подобным образом выключает лектиновый путь, удаляя ферменты MASP из MBL-комплекса, что соответствует обнаруженным у обследованных больных изменениям уровней C₃, C₄-компонентов комплемента и C₁-ингибитора. Снижение фактора H, возможно, обусловлено тем, что он связывается с гликозаминогликанами, которые есть на собственных клетках, но не на клетках патогенов. Этот белок является кофактором фактора I, а также ингибирует активность C3bBb, предупреждая повреждение собственных клеток [8, 13].



Еще одним механизмом цитотоксичности в очаге является стимуляция процессов перекисного окисления липидов, выделение активных радикалов кислорода активированной системой гранулоцитов и моноцитов/макрофагов. Следовательно, возникает необходимость локализации очага и ограничение его распространения, а также повреждения неизмененных клеток. Известно, что одно из изученных в работе биологически активных соединений обладает хорошей антиокислительной активностью – это неоптерин. Главным источником этого соединения являются сами моноциты/макрофаги, а основным действующим началом, ответственным за стимуляцию продукции неоптерина данными иммунокомпетентными клетками, является ИФУ, что и наблюдается при оценке результатов. Антиоксидантная эффективность неоптерина подтверждается тем, что описана антирадикальная система, включающая помимо N4-биоптерина, дигидроптеринредуктазу – фермент регенерации N4-биоптерина, являющегося важным участником реакций гидроксирования ароматических аминокислот (Phe, Trp, Tyr). Эффективность системы не уступает таким известным антиоксидантным агентам, как аскорбиновая кислота, цистеин, восстановленный глутатион [11].

Практически все изученные в работе анестетики, применяемые у больных ЖКБ в составе МОА, оказывают отрицательное влияние на показатели системы комплемента и цитокинов. Несомненно, в выборе средств для наркоза надо ориентироваться на те, которые оказывают минимальное негативное влияние на врожденные и адаптивные формы иммунного ответа.

В этой связи у больных неосложненной желчнокаменной болезнью для проведения анестезиологического пособия предпочтительно использовать севофлуран, чтобы максимально снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Литература

1. Бондарев, Б.К. Изменения цитокинового статуса больных, оперированных в условиях общей и сочетанной анестезии / Б.К. Бондарев, В.Х. Тимербаев, Н.Н. Лебедев // *Новости анестезиол. и реаниматол.* – 2009. – № 1. – С.99.
2. Бочаров, С.Н. Защитные стратегии организма в анестезиологии и реаниматологии / С.Н. Бочаров, В.И. Кулинский. – М. : РИО ГУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 134 с.
3. Бунатян, К.А. Вторичная иммунная недостаточность у хирургических больных: рациональная диагностика и коррекция : дис. ... д-ра мед. наук / К.А. Бунатян. – М, 2007. – 380 с.
4. Динамика клеточного иммунитета и цитокинов под влиянием анестезии ксеноном и закисью азота с фентанилом / И.З. Китиашвили, Н.Е. Буров, И.С. Фрейдлин [и др.] // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2006. – № 2. – С. 4-9.
5. Здирук, С.В. Влияние общей и спинномозговой анестезии на систему цитокинов у больных эндометриозом : дис. ... канд. мед. наук / С.В. Здирук. – Ростов н/Д, 2007. – 136 с.
6. Иммунитет и цитокиновый статус после операций на толстой кишке / А.Г. Волошин, В.В. Никола, К.А. Бунатян [и др.] // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2011. – № 2. – С. 38-42.
7. Локтионов, А.Л. Фармакологическая эффективность сочетаний сумамеда, эссенциале, абакта-ла и мексикора при тяжелом течении острого панкреатита / А.Л. Локтионов, П.М. Назаренко, А.И. Конопля // *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* – 2009. – № 1. – С. 101-108.
8. Одинцов, Ю.Н. Биологические функции комплемента / Ю.Н. Одинцов, В.М. Перельмутер // *Бюл. сибир. медицины.* – 2007. – №2. – С. 72-82.
9. Одышев, В.М. Влияние анестезии ксеноном и закисью азота на адаптационный и иммунный статус больных раком молочной железы / В.М. Одышев // *Сибир. онкол. журн.* – 2008. – С. 98-99.
10. Особенности послеоперационной реакции иммунной системы у больных, оперированных на прямой кишке под эндуральной анестезией / В.А. Астахов, В.Г. Костылев, М.Н. Александров [и др.] // *Новости анестезиол. и реаниматол.* – 2009. – № 1. – С. 95-96.
11. Свиридов, Е.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в иммунитете / Е.А. Свиридов, Т.А. Телегина // *Успехи биол. химии.* – 2005. – Т. 45. – С. 355-390.
12. Хайтов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хайтов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
13. Blockade of the Complement C5a Receptor Reduces Incisional Allodynia, Edema, and Cytokine Expression/ J. Clark [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104. – P. 1274-1282.



COMPARATIVE ASSESSMENT OF INFLUENCE OF VARIOUS METHODS OF MULTICOMPONENT GENERAL ANESTHESIA ON THE CYTOKINE STATUS AND COMPLEMENT SYSTEM IN PATIENTS WITH UNCOMPLICATED GALLBLADDER DISEASE IN THE PERIOPERATION PERIOD

A.I. KONOPLYA
L.S. KOMISSINSKAYA
S.A. SUMIN

Kursk State Medical University

e-mail: lusiakomiss@mail.ru

Patients with an uncomplicated gallbladder disease before treatment had in a blood plasma rising level of pro – and antiinflammatory cytokines, a granulocyte macrophage colony stimulating factor, IL 2, IF γ , the receptor antagonist to IL-1, a neopterin, C_{3a} , C_5 , C_{5a} -components of system of a complement, C_1 -inhibitor is revealed, but depression of concentration C_3 , C_4 -factors of a complement and factor H. Anesthetics, used as a part of multicomponent general anesthesia, on extent of depression of negative impact on indicators of complement system and cytokines are settled down in the following sequence: halothan \rightarrow propofol \rightarrow sevofluran. It proves preferable application sevofluran in patients with an uncomplicated gallbladder disease that as much as possible will reduce risk of development of postoperative infectious complications.

Key words: multicomponent general anesthesia, cytokine status, complement system, gallbladder disease.