



00349 1499

*На правах рукописи*

**ЗАРАДЕЙ**

**Игорь Иванович**

**НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**14.01.30 – геронтология и гериатрия**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

- 4 ФЕВ 2010

Санкт-Петербург - 2010

**Работа выполнена в отделе биогеронтологии Санкт-Петербургского  
института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН**

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент  
Ильницкий Андрей Николаевич  
доктор биологических наук  
Кветная Татьяна Викторовна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
Козлов Кирилл Ленарович  
доктор медицинских наук  
Евсюкова Елена Владимировна

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
им. И.И. Мечникова» ФАЗСР

Защита состоится "26" июня 2010 года в 13 часов на заседании  
диссертационного Совета Д 601.001.01 при Санкт-Петербургском  
институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН по адресу: 197110,  
Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского  
института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (197110, Санкт-  
Петербург, пр. Динамо, 3).

Автореферат разослан "25" июня 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор биологических наук, доцент

Козина Л.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность диссертации.** Нейроиммуноэндокринология - это наука, которая возникла в начале XXI века и основана на современных представлениях о том, что клетки трех основных регуляторных систем организма – нервной, иммунной и эндокринной – синтезируют идентичные сигнальные молекулы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия.

К таким молекулам относят пептидные гормоны, биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты и прочие. Морфологическим субстратом такой общей регуляторной системы является нейроиммуноэндокринная система, в состав которой входят клетки APUD-серии, нейроны и иммунокомпетентные клетки [Кветной И.М., 1981, 1987].

К настоящему времени нейроиммуноэндокринология представляет собой интенсивно развивающуюся область медицинских знаний, которая охватывает не только теоретические, но и практические вопросы. В частности, появились работы по нейроиммуноэндокринным аспектам первичной профилактики, нейроиммуноэндокринологии некоторых заболеваний, например, язвенной болезни, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Значительное количество исследований посвящено вопросам молекулярной сигнализации при патологии пожилого возраста [Демьянов А.В. и соавт., 2003; Proctor D.N., Parker B.A., 2006].

Вместе с тем, до настоящего времени все еще небольшое количество работ затрагивает такую важную проблему как нейроиммуноэндокринные взаимодействия при оперативных вмешательствах при сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого возраста.

Актуальность проблемы обусловлена рядом факторов: увеличением средней продолжительности жизни, что обуславливает рост заболеваний хирургического профиля в пожилом возрасте и, соответственно, частоты хирургических вмешательств; ростом заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, особенно в пожилом возрасте; спецификой анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах в пожилом возрасте [Reyes C.D. et al., 2001; Hildebrandt U. et al., 2003; Carvalho M.H. et al., 2006].

Безусловно, поиск новых методов и средств анестезиологического пособия с позиций повышения его безопасности и эффективности должен осуществляться с учетом современных знаний о молекулярных и межклеточных взаимодействиях у лиц пожилого возраста. Это даст возможность глубже понять особенности реакции пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на операционный стресс, разработать схемы адекватной медикаментозной защиты организма, основываясь на знании молекулярных взаимосвязей [Хачатрян Н.Н., 1995; Schwenk W. et al., 2000; Stocchi L. et al., 2000].

**Цель исследования** - изучить нейроиммуноэндокринные механизмы операционного стресса у лиц пожилого возраста в зависимости от наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии и метода анестезиологического обеспечения.

**Задачи исследования:**

- 1) провести сравнительное изучение глюкокортикоидного статуса и особенностей глюкокортикоидной рецепции на фоне операционного стресса у пожилых больных в зависимости от наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии;
- 2) провести сравнительное изучение цитокинового статуса на фоне операционного стресса у пожилых больных в зависимости от наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии;
- 3) выявить особенности глюкокортикоидного статуса и глюкокортикоидной рецепции у пожилых больных при использовании общей (эндотрахеальной) и регионарной (спинальной) анестезии;
- 4) выявить особенности цитокинового статуса у пожилых больных при использовании общей (эндотрахеальной) и регионарной (спинальной) анестезии;
- 5) обосновать наиболее эффективные методы фармакологической защиты организма пожилого человека в условиях операционного стресса с учетом снижения риска возникновения гемодинамических инцидентов.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Повышение уровня кортизола не может служить критерием тяжести глюкокортикоидного ответа на операционную травму у людей пожилого возраста. Объективную оценку этому явлению дает состояние глюкокортикоидной рецепции, отражающей соотношение стресс-реализующих и стресс-лимитирующих компонентов.
2. Повышение уровней интерлейкинов-1 и интерлейкинов-6 в сыворотке крови в пожилом возрасте во время операции коррелирует с тяжестью операционного стресса.
3. Наибольший нейроиммуноэндокринный дисбаланс во время операции наблюдается у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией с исходно повышенными уровнями цитокинов при использовании в качестве анестезиологического пособия эндотрахеального метода анестезии.
4. Спинальная анестезия во время операции обеспечивает стабильность нейроиммуноэндокринного статуса и снижение риска гемодинамических инцидентов у пожилых больных в большей степени, чем эндотрахеальная анестезия. Причем, более выраженный протективный эффект наблюдается у пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

**Научная новизна.** Впервые проведено комплексное изучение нейроиммуноэндокринного статуса во время операции у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией при использовании различных методов анестезиологического обеспечения во взаимосвязи с частотой и риском возникновения гемодинамических инцидентов.

Показано, что как в молодом, так и в пожилом возрасте при всех основных видах анестезии имеет место гиперкортизолемиа. Однако спинальная анестезия обеспечивает включение стресс-лимитирующих механизмов через стабилизацию глюкокортикоидной рецепции.

Выявлено, что в ходе оперативного вмешательства у пожилых больных наблюдается дисбаланс в продукции интерлейкинов 1-го, 2-го и 6-го типов. Спинальная анестезия обеспечивает нормализацию интерлейкинового статуса по показателям интерлейкина-1 и интерлейкина-6.

Доказано, что наибольшие нейроиммуноэндокринные расстройства во время операции наблюдаются у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией с исходно измененным цитокиновым статусом.

Показано, что хирургические вмешательства, выполненные в условиях общей анестезии, оказывают более выраженный депрессивный эффект на интерлейкиновый статус геронтологических больных. Это выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции их агрессивных провоспалительных типов. При применении спинальной анестезии воздействие хирургической травмы менее выражено.

Обосновано применение спинальной анестезии у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией с позиций фармакологической защиты, способной уменьшать интраоперационный иммунный дисбаланс, выраженность воспалительного ответа на операционную травму, активировать стресс-лимитирующие компоненты глюкокортикоидного звена ответа на операционную травму, снижать риск гемодинамических инцидентов.

**Практическая значимость.** Полученные данные о состоянии глюкокортикоидной рецепции и цитокинового статуса при операционном стрессе у пожилых больных могут использоваться в гериатрической анестезиологической практике для прогнозирования степени операционно-анестезиологического риска.

Выявленные особенности нейроиммуноэндокринных взаимодействий в пожилом организме в условиях различных вариантов анестезиологического воздействия могут использоваться при выборе метода анестезиологического пособия для повышения эффективности интраоперационной фармакологической защиты.

Полученные данные о секреции цитокинов и компонентов глюкокортикоидного обмена в условиях операционного стресса позволяют уточнить факториальную концепцию развития и прогрессирования сердечно-

сосудистых осложнений при проведении оперативных вмешательств у пациентов пожилого возраста.

**Связь с научно-исследовательской работой института.** Диссертационная работа является научной темой, выполненной по основному плану НИР Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.

**Апробация и реализация результатов.** Результаты диссертации доложены и обсуждены на конференции «Взаимодействие медицинской науки и практики» (Новополоцк, 2008), Геронтологических чтениях – 2009 (Белгород, 2009), Весенней геронтологической конференции (Белгород, 2009), 13-й Ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва, 2009).

Основные результаты исследования внедрены в деятельность Новополоцкой центральной городской больницы, Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Белгородской муниципальной городской клинической больницы № 1, медицинской службы ОАО «Нафтан», используются в научной и педагогической деятельности Белгородского государственного университета, Полоцкого государственного университета.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 15 работ, из них - 1 статья в журнале из перечня ВАК Минобразования РФ, 2 статьи в сборниках научных трудов, 12 тезисов докладов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст диссертации представлен на 139 страницах и содержит 20 таблиц, 12 рисунков. Список литературы включает 105 источников, из них - 21 отечественных и 84 иностранных авторов.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе проанализированы данные, полученные в Новополоцкой центральной городской больнице при проведении 232 оперативных вмешательств с применением двух вариантов анестезиологического обеспечения – общей анестезии (в нашем исследовании использовался метод эндотрахеальной анестезии) и регионарной анестезии (в нашем исследовании использовался метод спинальной анестезии).

Больные были разделены на три группы (контрольную и две основных), в зависимости от возраста и наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии. При этом в каждой группе было выделено две подгруппы, в зависимости от того, с использованием какого метода анестезиологического

обеспечения они были прооперированы – общей (эндотрахеальной) или регионарной (спинальной) анестезии.

Первая группа больных – контрольная. В нее вошло 72 пациента молодого возраста без сердечно-сосудистой патологии (возраст от 19 до 30 лет, средний возраст  $24,5 \pm 3,2$  года). При этом эндотрахеальный метод анестезии был использован у 37 пациентов, регионарный – у 35.

Во вторую группу вошло 62 пациента пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии (возраст пациентов в этой группе составил от 60 до 68 лет, средний возраст  $63,8 \pm 2,2$  года). В этой группе эндотрахеальная анестезия была применена у 31 пациента, регионарная – также у 31 человека.

В третью группу вошло 98 пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией (возраст пациентов составил от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,4 \pm 2,7$  года). При этом эндотрахеальная анестезия использовалась у 54 пациентов, а регионарная – у 44. У пациентов третьей группы были диагностированы следующие сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия 1 или 2 степени (56 чел.), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стенокардии напряжения I-II функционального класса (ФК) (23 чел.) или их сочетание (19 чел.).

Всем пациентам были выполнены оперативные вмешательства по поводу паховых грыж (81 чел.), кист яичника (79 чел.) или геморроя (72 чел.). Все пациенты соответствовали II-III группе анестезиологического риска по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Общую эндотрахеальную многокомпонентную анестезию проводили с применением тиопентал-натрия, дитилина, ардуана, фентанила, дроперидола, пропофола, в ряде случаев – морфина и клофелина. Регионарную (спинальную) анестезию осуществляли лидокаином или бупивакайном. Во всех исследуемых группах проводилась однотипная премедикация и инфузионно-трансфузионная терапия.

Артериальную гипертензию диагностировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (1999).

Диагноз ИБС устанавливали на основании анамнестических данных о наличии подтвержденной стенокардии напряжения I-II ФК и результатах Холтеровского мониторирования. В случае отсутствия предшествующего ишемического анамнеза и ишемических изменений при анализе записи Холтеровского мониторирования для исключения ИБС некоторым пациентам при соответствующих показаниях проводили велоэргометрическую пробу. При этом использовали Российские рекомендации (второй пересмотр), разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов.

В ходе операции проводили интраоперационный гемодинамический мониторинг с помощью мониторинжных системы фирмы «Draeger» (Германия). Проводили непрерывный мониторинг артериального давления, частоты

сердечных сокращений, электрокардиографический мониторинг; осуществляли регистрацию гемодинамических инцидентов (нарушения сердечного ритма и проводимости, избыточные гипер- и гипотензивных реакции, резистентная артериальная гипертензия, периоперационная ишемия миокарда, интраоперационный острый инфаркт миокарда).

Глюкокортикоидную рецепцию изучали с позиций исследования стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов. Исследования стресс-реализующей системы включали: а) определение уровня плазменного кортизола радиоиммунными методами, б) определение «истинных» глюкокортикоидных рецепторов II типа (ГКР-2), реализующих эффект кортизола. Оценка стресс-лимитирующих механизмов иммунокомпетентных клеток включала исследование активности глюкокортикоидных рецепторов III типа (ГКР-3), ингибирующих эффект кортизола.

Для оценки цитокинового статуса в настоящем исследовании изучали уровень фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и С-реактивного протеина (СРП). Уровень этих веществ определяли ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических анализаторах FP-901 «Labsystem» (Франция), «Harizon» (Канада).

Исследования всех биохимических показателей проводили на следующих семи этапах: 1 - при поступлении пациента в стационар (исходный уровень); 2 - утром в день операции при проведении премедикации; 3 - при поступлении пациента в операционную; 4 - во время проведения разреза; 5 - во время наиболее травматических моментов операции; 6 - по окончании операции на стадии ушивания раны; 7 - через 6 часов после операции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с определением средней арифметической и ошибки средней 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  $p < 0,05$ .

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Глюкокортикоидные механизмы реализации операционного стресс-ответа в пожилом возрасте при использовании общей (эндотрахсальной) анестезии**

Определение концентрации кортизола плазмы, как интегрального «гормона стресса», служило критерием оценки адекватности анестезии.



При использовании эндотрахеальной анестезии имела место выраженная гиперкортизолемиа на ряде значимых этапов оперативного вмешательства (табл. 1).

Таблица 1

Динамика уровня кортизола в плазме крови (нмоль/л)  
при использовании эндотрахеальной анестезии

Группа пациентов	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
1-я	480,2 +17,6	500,1 +28,4	516,2 +22,7	648,9 +15,8*	640,4 +30,2*	513,2 +52,7	481,2 +29,3
2-я	460,4 +12,9	487,2 +29,0	509,5 +21,8	729,9 +30,6* <sup>#</sup>	748,9 +32,3* <sup>#</sup>	658,7 +18,2* <sup>#</sup>	490,4 +34,2
3-я	471,2 +22,0	486,4 +25,3	518,5 +30,6	739,2 +28,5* <sup>#</sup>	758,4 +30,3* <sup>#</sup>	668,2 +17,2* <sup>#</sup>	504,5 +37,8

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м этапом;

<sup>#</sup> -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой.

У пациентов молодого возраста при использовании эндотрахеальной анестезии уже во время разреза уровень кортизола в плазме крови -  $648,9 \pm 15,8$  нмоль/л - достоверно превышал исходный уровень в  $480,2 \pm 17,6$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции -  $640,4 \pm 30,2$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). И только к концу операции уровень кортизола возвращался к исходным значениям  $513,2 \pm 52,7$  нмоль/л ( $p > 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

У пожилых больных без сердечно-сосудистой патологии стресс-ответ на операционную травму был более значимым. Если при поступлении в стационар уровень кортизола у этих пациентов составил  $460,4 \pm 12,9$  нмоль/л, то во время проведения разреза -  $729,9 \pm 30,6$  нмоль/л, во время наиболее травматических моментов операции -  $748,9 \pm 32,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем для обоих этапов). Более того, по окончании операции на стадии ушивания раны уровень кортизола плазмы оставался высоким -  $658,7 \pm 18,2$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

Следует отметить и тот факт, что глюкокортикоидный стресс-ответ на операционную травму был более выражен в пожилом возрасте, чем в молодом: уровень кортизола в плазме крови во время проведения разреза, во время наиболее травматических моментов операции и по окончании операции на стадии ушивания раны был выше, чем у пациентов молодого возраста ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные закономерности стресс-ответа были характерны и для пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией. Если при поступлении в стационар уровень кортизола у этих пациентов составил  $471,2 \pm 22,0$

нмоль/л, то во время проведения разреза -  $739,2 \pm 28,5$  нмоль/л, во время наиболее травматических моментов операции -  $758,4 \pm 30,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем для обоих этапов). Более того, по окончании операции на стадии ушивания раны уровень кортизола плазмы оставался высоким -  $668,2 \pm 17,2$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). При этом значения уровней кортизола в плазме крови во время проведения разреза, во время наиболее травматических моментов операции и по окончании операции на стадии ушивания раны уровень кортизола плазмы был выше, чем в молодом возрасте ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, хирургическая агрессия на фоне общей (эндотрахеальной) анестезии приводила к выраженной активации стресс-реализующих механизмов в начале вмешательства и на наиболее травматичных его этапах. При этом стресс-ответ по уровню кортизола на операционную травму более выражен в пожилом возрасте как при отсутствии сердечно-сосудистой патологии, так и при ее наличии.

#### **Глюкокортикоидные механизмы реализации операционного стресс-ответа в пожилом возрасте при использовании регионарной (спинальной) анестезии**

При использовании регионарной (спинальной) анестезии имела место выраженная гиперкортизолемиа на ряде значимых этапов оперативного вмешательства (табл. 2).

У пациентов молодого возраста при использовании регионарной анестезии уже во время разреза уровень кортизола в плазме крови -  $656,8 \pm 14,9$  нмоль/л - достоверно превышал исходный уровень в  $490,4 \pm 23,5$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции -  $760,2 \pm 31,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). И только к концу операции уровень кортизола возвращался к исходным значениям  $524,4 \pm 48,9$  нмоль/л ( $p > 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

У пожилых больных без сердечно-сосудистой патологии изменения уровня кортизола в плазме крови наблюдалось на тех же этапах вмешательства. Если при поступлении в стационар уровень кортизола у этих пациентов составил  $492,8 \pm 11,8$  нмоль/л, то во время проведения разреза -  $782,2 \pm 24,8$  нмоль/л, во время наиболее травматических моментов операции -  $789,4 \pm 30,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем для обоих этапов). Однако на этапе разреза уровень кортизола был достоверно выше, чем у молодых пациентов ( $p < 0,05$ ).

При использовании регионарной анестезии динамика кортизола в плазме крови у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией была похожа на таковую у пожилых пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 2

Динамика уровня кортизола в плазме крови (нмоль/л) при использовании спинальной анестезии

Группа пациентов	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
1-я	490,4	499,2	518,4	656,8	760,2	524,4	512,0
	+23,5	+26,7	+32,7	+14,9*	+31,3*	+48,9	+30,2
2-я	492,8	498,4	512,8	782,2	789,4	536,4	514,1
	+21,8	+26,2	+32,0	+24,8* <sup>#</sup>	+30,1*	+46,5	+33,1
3-я	500,2	504,2	499,8	770,4	780,8	545,5	512,2
	+19,6	+25,3	+36,7	+22,5* <sup>#</sup>	+35,3*	+42,1	+38,2

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м этапом;

<sup>#</sup> -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой.

Если при поступлении в стационар уровень кортизола у этих пациентов составил  $500,2 \pm 19,6$  нмоль/л, то во время проведения разреза -  $770,4 \pm 28,5$  нмоль/л, во время наиболее травматических моментов операции -  $780,8 \pm 35,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем для обоих этапов). При этом значение уровня кортизола в плазме крови во время проведения разреза было достоверно выше, чем в молодом возрасте ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, хирургическая агрессия на фоне регионарной (спинальной) анестезии также приводила к выраженной активации стресс-реализующих механизмов в начале вмешательства и на наиболее травматичных его этапах. В связи с этим интерес представляло изучение особенностей реализации стресс-лимитирующих механизмов в зависимости от возраста, наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии и примененного метода анестезии.

### Возрастные особенности стресс-лимитирующих механизмов при использовании общей (эндотрахеальной) анестезии

При оценке воздействия операционного стресса на организм пациента ориентации только на концентрационные показатели кортизола недостаточно.

Повреждающий эффект стресс-гормонов определяется не только их высоким содержанием в крови, но и активностью стресс-лимитирующих систем организма. Стресс-реализующие и стресс-лимитирующие механизмы иммунной системы проявляются активностью рецепторов, расположенных на поверхностной мембране лимфоцитов. ГКР-2 реализуют эффект стресс-гормонов, а ГКР-3 ингибируют его. Именно баланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов определяет реализацию эффекта стресс-гормонов в организме. В этом аспекте влияние операционной травмы и уровня анестезиологической защиты на активность стресс-реализующих и

особенно стресс-лимитирующих механизмов играет большую роль в связи с частотой послеоперационных осложнений именно у больных пожилого возраста. В связи с этим нами проведен сравнительный анализ активности ГКР-2 и ГКР-3, а также соотношения ГКР-3/ГКР-2 (табл. 3).

У пациентов молодого возраста в процессе анестезиологического обеспечения и операции при использовании эндотрахеальной анестезии достоверной динамики показателей глюкокортикоидной рецепции (ГКР-2, ГКР-3, ГКР-3/ГКР-2) выявлено не было.

Таблица 3

Состояние глюкокортикоидной рецепции при использовании эндотрахеальной анестезии

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
Молодые пациенты							
ГКР-2 (у.е.)	1,22 +0,16	1,01 +0,09	1,12 +0,07	0,99 +0,06	1,23 +0,11	1,04 +0,08	1,02 +0,24
ГКР-3 (у.е.)	1,04 +0,21	1,05 +0,06	1,23 +0,15	1,10 +0,24	1,15 +0,09	0,97 +0,09	1,11 +0,20
ГКР-3/2 (у.е.)	0,90 +0,20	1,02 +0,08	1,10 +0,14	1,09 +0,20	0,94 +0,09	0,93 +0,11	1,07 +0,21
Пожилые пациенты без сердечно-сосудистой патологии							
ГКР-2 (у.е.)	1,20 +0,11	1,03 +0,08	1,09 +0,07	1,45 +0,03*	1,43 +0,08*	1,12 +0,13	1,04 +0,22
ГКР-3 (у.е.)	1,05 +0,10	1,03 +0,09	1,18 +0,21	0,86 +0,13*	1,00 +0,16	0,99 +0,11	1,06 +0,17
ГКР-3/2 (у.е.)	0,86 +0,11	1,00 +0,06	1,08 +0,37	0,60 +0,07*	0,69 +0,10*	0,88 +0,08	1,02 +0,18
Пожилые пациенты с сердечно-сосудистой патологией							
ГКР-2 (у.е.)	1,08 +0,08	1,11 +0,06	1,05 +0,08	1,46 +0,04*	1,48 +0,07*	1,41 +0,09*	1,06 +0,07
ГКР-3 (у.е.)	1,13 +0,09	1,07 +0,06	1,12 +0,12	0,88 +0,04*	0,87 +0,03*	1,00 +0,04	1,04 +0,12
ГКР-3/2 (у.е.)	1,03 +0,09	0,96 +0,05	1,07 +0,09	0,61 +0,05*	0,58 +0,05*	0,71 +0,06*	0,98 +0,08

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м этапом.

У пациентов пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии при использовании эндотрахеальной анестезии уже во время разреза активность ГКР-2 -  $1,45 \pm 0,03$  у.е. - достоверно превышала исходный уровень в  $1,20 \pm 0,11$  у.е. ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции -  $1,43 \pm 0,08$  у.е. ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). И только к концу операции активность ГКР-2 возвращалась к исходным значениям -  $1,12 \pm 0,13$  у.е. ( $p > 0,05$  по

сравнению с исходным уровнем). Активность же ГКР-3 во время разреза, напротив, снижалась – до  $0,86 \pm 0,13$  у.е. ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). В итоге, на таких этапах как разрез и наиболее травматичные моменты операции соотношение ГКР-3/ГКР-2 составило  $0,60 \pm 0,07$  у.е. и  $0,69 \pm 0,10$  у.е., соответственно, и было достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

У пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией изменения глюкокортикоидной рецепции в ответ на операционную травму были еще более значимыми.

Если при поступлении в стационар активность ГКР-2 у этих пациентов составила  $1,08 \pm 0,08$  у.е., то во время проведения разреза –  $1,46 \pm 0,04$  у.е., во время наиболее травматических моментов операции –  $1,48 \pm 0,07$  у.е. ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем для обоих этапов). Более того, по окончании операции на стадии ушивания раны активность ГКР-2 оставалась высокой –  $1,41 \pm 0,09$  у.е. ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем), что отличало активность ГКР-2 у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией от активности ГКР-2 у пожилых больных, не имевших сердечно-сосудистой патологии, во время разреза достоверно по сравнению с исходным снижалась активность ГКР-3 – с  $1,13 \pm 0,09$  у.е. до  $0,88 \pm 0,04$  у.е. ( $p < 0,05$ ). Но, в отличие от пациентов без сердечно-сосудистой патологии, такая же закономерность наблюдалась и в процессе операции – активность ГКР-3 составила  $0,87 \pm 0,03$  у.е. ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем). В итоге, на протяжении всей операции соотношение ГКР-3/ГКР-2 было ниже исходного – на этапе разреза это соотношение составило  $0,61 \pm 0,05$  у.е., во время операции –  $0,58 \pm 0,05$  у.е., при окончании операции –  $0,71 \pm 0,06$  у.е. ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

Таким образом, хирургическая агрессия в пожилом возрасте на фоне общей (эндотрахеальной) анестезии приводила к выраженным нарушениям глюкокортикоидной рецепции, в отличие от реакции на операционную травму у молодых пациентов. При этом нарушения были более выражены у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

### **Возрастные особенности стресс-лимитирующих механизмов при использовании регионарной (спинальной) анестезии**

У пациентов молодого возраста в процессе анестезиологического обеспечения и операции при использовании спинальной анестезии достоверной динамики показателей глюкокортикоидной рецепции (ГКР-2, ГКР-3, ГКР-3/ГКР-2) выявлено не было (табл. 4).

У пациентов пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии значения этих показателей на всех этапах анестезиологического обеспечения и оперативного вмешательства также оставались стабильными. Более того, даже при наличии сердечно-сосудистой патологии не наблюдалось

достоверных показателей активности ГКР-2, ГКР-3 и соотношения ГКР-3/ГКР-2.

Таким образом, спинальная анестезия позволяла сохранять оптимальное состояние стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов иммунокомпетентных клеток не только у молодых пациентов, но и у пациентов пожилого возраста. Что особенно важно, этот эффект наблюдался у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией, представляющих группу особо высокого операционно-анестезиологического риска.

Таблица 4

Состояние глюкокортикоидной рецепции при использовании спинальной анестезии

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
Молодые пациенты							
ГКР-2 (у.е.)	1,01 +0,18	1,04 +0,06	1,11 +0,17	1,18 +0,23	1,25 +0,09	0,99 +0,12	1,16 +0,15
ГКР-3 (у.е.)	1,03 +0,11	1,15 +0,15	1,14 +0,24	1,09 +0,17	1,16 +0,17	1,00 +0,06	1,16 +0,09
ГКР-3/2 (у.е.)	1,02 +0,17	1,11 +0,12	1,03 +0,19	0,94 +0,21	0,93 +0,15	1,01 +0,08	1,00 +0,13
Пожилые пациенты без сердечно-сосудистой патологии							
ГКР-2 (у.е.)	1,00 +0,11	1,03 +0,08	1,11 +0,17	1,21 +0,24	1,24 +0,11	1,01 +0,13	1,12 +0,07
ГКР-3 (у.е.)	1,02 +0,11	1,12 +0,08	1,09 +0,14	1,11 +0,16	1,14 +0,19	1,02 +0,08	1,10 +0,08
ГКР-3/2 (у.е.)	1,02 +0,09	1,09 +0,07	0,98 +0,19	0,92 +0,20	0,92 +0,16	1,00 +0,09	0,92 +0,06
Пожилые пациенты с сердечно-сосудистой патологией							
ГКР-2 (у.е.)	1,02 +0,10	1,02 +0,09	1,10 +0,16	1,20 +0,22	1,18 +0,14	1,03 +0,15	1,09 +0,08
ГКР-3 (у.е.)	1,04 +0,13	1,11 +0,11	1,10 +0,24	1,12 +0,15	1,08 +0,20	1,01 +0,06	1,11 +0,04
ГКР-3/2 (у.е.)	1,02 +0,08	1,08 +0,07	1,00 +0,18	0,94 +0,16	0,92 +0,15	0,98 +0,08	1,02 +0,05

#### Влияние методов анестезиологического обеспечения на динамику фактора некроза опухоли альфа

Определение концентрации фактора некроза опухоли служило интегральным механизмом влияния операционного стресса на вероятность цитокинового повреждения миокарда и сосудов.

При использовании эндотрахеальной анестезии имело место выраженное повышение ФНО-а на ряде значимых этапов оперативного вмешательства (рис. 1).

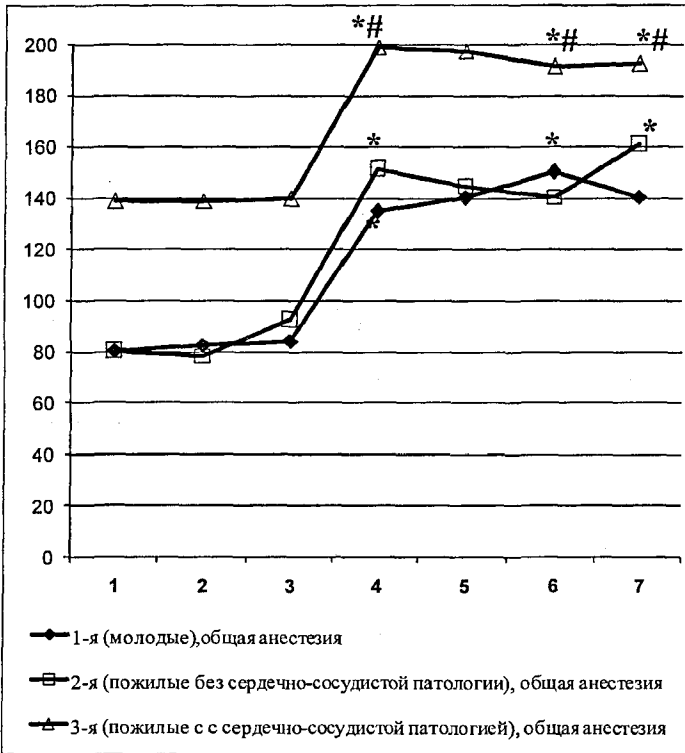


Рис. 1. Динамика уровня фактора некроза опухоли альфа (пг/мл)

в сыворотке крови на этапах анестезиологического обеспечения и операции, у пациентов, оперированных с использованием общей (эндотрахеальной) анестезии.

*Примечание:* по оси абсцисс- уровень ФНО-а (пг/мл), по оси ординат: этапы оперативного вмешательства: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; # -  $p < 0,05$  по сравнению со значениями показателей в 1-й группе.

У пациентов молодого возраста при использовании эндотрахеальной анестезии уже во время разреза уровень ФНО-а в плазме крови -  $134,8 \pm 5,8$  пг/мл - достоверно превышал исходный уровень в  $80,4 \pm 2,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции -  $140,2 \pm 4,3$  пг/мл, в конце операции -  $150,2 \pm 6,7$  пг/мл, а

также через 6 часов после операции -  $140,4 \pm 8,1$  пг/мл (для указанных этапов  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

Такая же закономерность наблюдалась при использовании эндотрахеальной анестезии у пожилых больных без сердечно-сосудистой патологии.

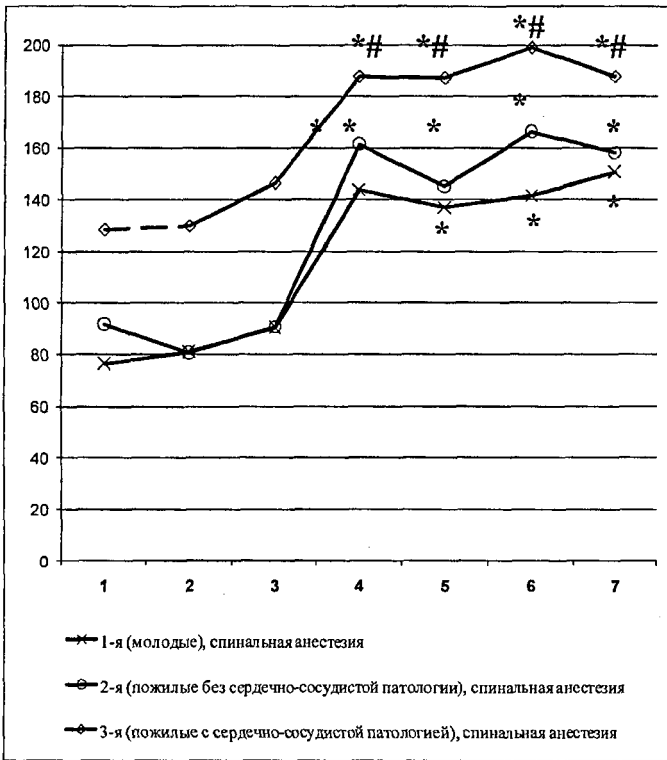


Рис. 2. Динамика уровня фактора некроза опухоли альфа (пг/мл) в сыворотке крови на этапах анестезиологического обеспечения и операции у пациентов, оперированных с использованием регионарной (спинальной) анестезии.

*Примечание:* по оси абсцисс- уровень ФНО-а (пг/мл), по оси ординат: этапы оперативного вмешательства: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; # -  $p < 0,05$  по сравнению со значениями показателей в 1-й группе.

А вот у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией при использовании эндотрахеальной анестезии на фоне исходно повышенного



уровня ФНО-а -  $138,5 \pm 4,5$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с молодыми пациентами и с пожилыми пациентами без сердечно-сосудистой патологии) – во время операции ФНО-а повышался в еще большей степени. Во время разреза концентрация ФНО-а составила  $198,8 \pm 5,7$  пг/мл, в ходе операции -  $197,3 \pm 4,8$  пг/мл, в конце операции -  $191,2 \pm 8,2$  пг/мл, через 6 часов после операции -  $192,3 \pm 4,4$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

При использовании спинальной анестезии в молодом возрасте имело место выраженное повышение ФНО-а на ряде значимых этапов оперативного вмешательства (рис. 2). Уже во время разреза уровень ФНО-а в крови -  $144,0 \pm 5,1$  пг/мл - достоверно превышал исходный уровень в  $76,3 \pm 5,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность наблюдалась и во время наиболее травматических моментов операции -  $137,2 \pm 3,4$  пг/мл, в конце операции -  $141,8 \pm 6,8$  пг/мл, а также через 6 часов после операции -  $150,5 \pm 7,2$  пг/мл (для указанных этапов  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

Такая же закономерность наблюдалась при использовании спинальной анестезии у пожилых больных без сердечно-сосудистой патологии.

А вот у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией при использовании спинальной анестезии на фоне исходно повышенного уровня ФНО-а -  $128,4 \pm 5,8$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с молодыми пациентами и с пожилыми пациентами без сердечно-сосудистой патологии) – во время операции ФНО-а повышался в еще большей степени. Во время разреза концентрация ФНО-а составила  $198,8 \pm 5,7$  пг/мл, в ходе операции -  $187,3 \pm 4,3$  пг/мл, в конце операции -  $199,0 \pm 7,4$  пг/мл, после операции через 6 часов -  $188,1 \pm 7,6$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем).

Таким образом, как в молодом, так и в пожилом возрасте, эндотрахеальная и спинальная анестезию не влияют на уровень ФНО-а и не предупреждают его повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему.

#### **Влияние методов анестезиологического обеспечения на динамику интерлейкинов и С-реактивного протеина**

Изучение динамики интерлейкинов показало следующее. У лиц молодого возраста при использовании эндотрахеальной анестезии имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) выраженное повышение ИЛ-1 уже на стадии наиболее травматичных моментов операции (табл. 5).

Такая же закономерность наблюдалась в конце операции, а также через 6 часов после операции. А вот при использовании спинальной анестезии повышение ИЛ-1 наблюдалось только в конце операции и через 6 часов после операции. Непосредственно в ходе операции при использовании спинальной анестезии достоверного повышения ИЛ-1 не наблюдалось: уровень ИЛ-1 на этом этапе составил  $412,5 \pm 45,8$  пг/мл (при использовании эндотрахеальной анестезии уровень ИЛ-1 на этом этапе составил  $600,5 \pm 24,7$  пг/мл).

Таблица 5

Состояние цитокинового статуса при использовании общей анестезии

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
<b>Молодые пациенты</b>							
ИЛ-1, пг/мл	287,9 <u>+29,5</u>	290,8 <u>+38,2</u>	300,6 <u>+23,5</u>	315,2 <u>+48,2</u>	600,5 <u>+24,7*</u>	712,3 <u>+36,2*</u>	689,1 <u>+38,5*</u>
ИЛ-2, пг/мл	120,6 <u>+12,8</u>	132,6 <u>+16,7</u>	112,5 <u>+19,0</u>	124,7 <u>+16,2</u>	190,6 <u>+8,2*</u>	200,1 <u>+14,3*</u>	192,5 <u>+11,0*</u>
ИЛ-6, пг/мл	2,9 <u>+0,5</u>	2,8 <u>+0,4</u>	2,6 <u>+0,5</u>	4,0 <u>+0,8</u>	4,0 <u>+1,0</u>	19,6 <u>+4,3*</u>	22,4 <u>+3,8*</u>
ЦРП, мг/л	3,4 <u>+0,8</u>	3,5 <u>+0,4</u>	3,6 <u>+0,5</u>	4,2 <u>+0,9</u>	4,1 <u>+1,1</u>	8,2 <u>+0,4*</u>	18,3 <u>+1,6*</u>
<b>Пожилые пациенты без сердечно-сосудистой патологии</b>							
ИЛ-1, пг/мл	323,5 <u>+23,4</u>	292,4 <u>+36,6</u>	312,1 <u>+28,2</u>	314,0 <u>+33,7</u>	622,4 <u>+24,5*</u>	722,2 <u>+41,0*</u>	714,0 <u>+28,9*</u>
ИЛ-2, пг/мл	112,5 <u>+14,1</u>	120,2 <u>+20,1</u>	122,0 <u>+15,3</u>	123,8 <u>+11,0</u>	193,5 <u>+11,3*</u>	197,5 <u>+9,1*</u>	196,6 <u>+8,2*</u>
ИЛ-6, пг/мл	1,8 <u>+0,4</u>	2,0 <u>+0,2</u>	2,5 <u>+0,3</u>	2,8 <u>+0,2</u>	3,3 <u>+0,6</u>	24,7 <u>+5,1*</u>	26,2 <u>+6,5*</u>
ЦРП, мг/л	5,3 <u>+0,9</u>	3,6 <u>+0,3</u>	3,9 <u>+0,7</u>	4,1 <u>+0,1</u>	6,2 <u>+2,0</u>	11,3 <u>+1,7*</u>	24,2 <u>+3,5*</u>
<b>Пожилые пациенты с сердечно-сосудистой патологией</b>							
ИЛ-1, пг/мл	682,2 <u>+12,4</u>	672,5 <u>+17,1</u>	636,4 <u>+14,2</u>	680,4 <u>+17,6</u>	800,4 <u>+14,5*</u>	882,2 <u>+24,5*</u>	828,2 <u>+24,2*</u>
ИЛ-2, пг/мл	100,5 <u>+12,4</u>	112,6 <u>+26,5</u>	121,0 <u>+18,2</u>	134,5 <u>+36,9</u>	190,1 <u>+8,0*</u>	232,1 <u>+33,2*</u>	206,8 <u>+22,2*</u>
ИЛ-6, пг/мл	13,4 <u>+1,0</u>	13,0 <u>+0,4</u>	12,9 <u>+0,8</u>	13,8 <u>+0,1</u>	14,2 <u>+0,7</u>	44,7 <u>+5,2*</u>	46,3 <u>+6,4*</u>
ЦРП, мг/л	4,2 <u>+0,8</u>	5,1 <u>+1,0</u>	4,9 <u>+0,6</u>	6,2 <u>+1,9</u>	5,8 <u>+2,1</u>	29,8 <u>+4,5*</u>	38,0 <u>+3,4*</u>

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м этапом.

Аналогичная закономерность наблюдалась в группе пожилых пациентов без сердечно-сосудистой патологии. У них также при использовании эндотрахеальной анестезии имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) выраженное повышение ИЛ-1 уже на стадии наиболее травматичных моментов операции. Такая же достоверная тенденция наблюдалась в конце операции и через 6 часов после операции.

При использовании спинальной анестезии повышение ИЛ-1 наблюдалось только в конце операции и через 6 часов после операции. Непосредственно в ходе операции при использовании спинальной анестезии

достоверного повышения ИЛ-1 не наблюдалось: уровень ИЛ-1 на этом этапе составил  $490,5 \pm 55,8$  пг/мл (при использовании эндотрахеальной анестезии уровень ИЛ-1 на этом этапе составил  $622,4 \pm 24,5$  пг/мл) (табл. 6).

Таблица 6

Состояние цитокинового статуса при использовании регионарной (спинальной) анестезии

Показатель	Этапы исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
Молодые пациенты							
ИЛ-1, пг/мл	302,5 $\pm 29,1$	292,4 $\pm 47,0$	302,5 $\pm 13,8$	344,1 $\pm 27,9$	412,5 $\pm 45,8$	692,3 $\pm 31,0^*$	691,4 $\pm 18,4^*$
ИЛ-2, пг/мл	131,2 $\pm 13,6$	122,9 $\pm 14,0$	132,6 $\pm 17,2$	128,2 $\pm 11,3$	188,5 $\pm 10,1^*$	199,2 $\pm 16,0^*$	202,4 $\pm 12,1^*$
ИЛ-6, пг/мл	2,1 $\pm 0,3$	2,8 $\pm 0,1$	1,9 $\pm 0,2$	3,2 $\pm 0,7$	4,1 $\pm 1,4$	22,5 $\pm 4,0^*$	19,2 $\pm 4,0^*$
ЦРП, мг/л	4,3 $\pm 0,9$	4,4 $\pm 0,8$	5,6 $\pm 0,2$	5,1 $\pm 0,8$	4,3 $\pm 1,0$	9,2 $\pm 1,4^*$	20,8 $\pm 3,4^*$
Пожилые пациенты без сердечно-сосудистой патологии							
ИЛ-1, пг/мл	299,1 $\pm 11,2$	305,2 $\pm 44,1$	312,2 $\pm 24,4$	316,1 $\pm 37,0$	390,5 $\pm 55,8$	742,4 $\pm 41,1^*$	738,2 $\pm 41,5^*$
ИЛ-2, пг/мл	127,5 $\pm 11,8$	101,5 $\pm 26,7$	102,8 $\pm 29,1$	134,7 $\pm 26,4$	202,8 $\pm 13,1^*$	201,4 $\pm 10,0^*$	212,5 $\pm 31,2^*$
ИЛ-6, пг/мл	2,2 $\pm 0,3$	2,1 $\pm 0,3$	2,4 $\pm 0,3$	3,7 $\pm 0,4$	4,3 $\pm 0,5$	20,2 $\pm 4,9^*$	22,1 $\pm 5,0^*$
ЦРП, мг/л	4,1 $\pm 0,7$	5,2 $\pm 0,5$	6,7 $\pm 1,6$	5,0 $\pm 0,8$	7,3 $\pm 2,1$	10,9 $\pm 2,4^*$	23,1 $\pm 3,6^*$
Пожилые пациенты с сердечно-сосудистой патологией							
ИЛ-1, пг/мл	667,5 $\pm 18,2$	662,4 $\pm 16,6$	656,2 $\pm 19,0$	670,2 $\pm 22,1$	659,3 $\pm 22,1$	660,1 $\pm 22,8$	804,6 $\pm 18,6^*$
ИЛ-2, пг/мл	118,5 $\pm 14,9$	128,7 $\pm 25,6$	124,0 $\pm 43,5$	120,8 $\pm 18,1$	176,5 $\pm 6,9^*$	212,2 $\pm 12,5^*$	223,6 $\pm 16,8^*$
ИЛ-6, пг/мл	15,8 $\pm 2,9$	16,0 $\pm 3,3$	13,8 $\pm 1,4$	15,2 $\pm 3,7$	16,2 $\pm 4,7$	27,3 $\pm 3,3^*$	28,2 $\pm 6,6^*$
ЦРП, мг/л	4,9 $\pm 1,0$	4,2 $\pm 0,7$	5,6 $\pm 1,8$	5,0 $\pm 1,3$	7,2 $\pm 2,8$	14,4 $\pm 3,0^*$	23,2 $\pm 3,2^*$

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м этапом.

Интересная динамика ИЛ-1 наблюдалась в группе пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией. При использовании эндотрахеальной анестезии при исходно высоком уровне ИЛ-1 ( $682,2 \pm 12,4$  пг/мл,  $p < 0,05$  по сравнению с молодыми пациентами и с пожилыми пациентами без сердечно-сосудистой патологии), в ходе операции уровень

ИЛ-1 повышался еще больше. Он составил  $800,4 \pm 14,5$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным и со значениями на аналогичном этапе в группе молодых пациентов и в группе пожилых пациентов без сердечно-сосудистой патологии). Такая же тенденция сохранялась в конце операции и через 6 часов после операции -  $882,2 \pm 24,5$  пг/мл  $828,2 \pm 24,2$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным и со значениями на аналогичных этапах в группе молодых пациентов и в группе пожилых пациентов без сердечно-сосудистой патологии). А вот при использовании спинальной анестезии, несмотря на исходно достоверно более высокие значения ИЛ-1 ( $667,5 \pm 18,2$  пг/мл,  $p < 0,05$  по сравнению с молодыми пациентами и с пожилыми пациентами без сердечно-сосудистой патологии), в ходе операции не достоверных изменений этого показателя выявлено не было ( $p > 0,05$  для всех этапов по сравнению с исходным значением, за исключением 7-го этапа – через 6 часов после операции).

Изучение ИЛ-6 показало следующее. У лиц молодого возраста и у лиц пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии при использовании эндотрахеальной анестезии имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) выраженное повышение ИЛ-6 только к концу операции на стадии ушивания операционной раны. Такая же закономерность наблюдалась через 6 часов после операции. Точно такая же динамика ИЛ-6 наблюдалась и при использовании спинальной анестезии.

У лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией исходный уровень ИЛ-6 был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у молодых пациентов и у пожилых пациентов без сердечно-сосудистой патологии. При использовании эндотрахеальной анестезии имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) выраженное повышение ИЛ-6 к концу операции на стадии ушивания операционной раны и через 6 часов после операции. Подобная динамика ИЛ-6 наблюдалась и при использовании спинальной анестезии, однако степень повышения ИЛ-6 была меньше: при ушивании раны уровень ИЛ-6 составил  $27,3 \pm 3,3$  пг/мл, через 6 часов после операции –  $28,2 \pm 6,2$  пг/мл (при использовании эндотрахеальной анестезии эти показатели составили  $44,7 \pm 5,2$  пг/мл и  $46,3 \pm 6,4$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Также в нашем исследовании мы изучали динамику иммунорегуляторного ИЛ-2. Во всех группах пациентов как при применении эндотрахеальной анестезии, так и спинальной анестезии, наблюдались одинаковые изменения. На стадиях наиболее травматичных моментов операции, окончания операции и через 6 часов после уровня ИЛ-2 был достоверно выше по сравнению с исходным,  $p < 0,05$  (табл. 5, 6).

Исследование ЦРП показало следующее. У лиц молодого возраста и у лиц пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии при использовании эндотрахеальной анестезии имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) выраженное повышение ЦРП на стадии окончания операции (табл. 5). Такая же закономерность наблюдалась через 6 часов после операции. При использовании спинальной анестезии были выявлены аналогичные

закономерности. Интересная динамика ЦРП наблюдалась в группе пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией. Как при использовании эндотрахеальной анестезии, так и при применении спинальной анестезии при исходно нормальном уровне ИЛ-1 в конце операции и через 6 часов приходило достоверное ( $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями) повышение уровня ЦРП. Однако степень повышения ЦРП у больных, оперированных с применением спинальной анестезии, была меньше: при ушивании раны уровень ЦРП составил  $14,4 \pm 3,0$  мг/л, через 6 часов после операции –  $23,2 \pm 3,2$  мг/л (при использовании эндотрахеальной анестезии эти показатели составили, соответственно,  $29,8 \pm 4,5$  мг/л и  $38,0 \pm 3,4$  мг/л,  $p < 0,05$ ) (табл. 6).

### **Клинико-нейроиммуноэндокринные корреляции при операционном стрессе**

Анализ гемодинамических инцидентов во время оперативных вмешательств показал, что имелись достоверные отличия в частоте их возникновения среди пациентов различных групп.

У пациентов молодого возраста достоверных отличий в зависимости от метода анестезии в частоте гемодинамических инцидентов не наблюдалось (при эндотрахеальной анестезии – 2,7%, при регионарной – 2,9%,  $p > 0,05$ ).

У пациентов пожилого возраста даже при отсутствии сердечно-сосудистой патологии в случае применения эндотрахеальной анестезии частота гемодинамических инцидентов была достоверно выше: она составила 22,6%, в то время как при применении регионарной анестезии – 3,2% ( $p < 0,05$ ). При этом при применении эндотрахеальной анестезии частота инцидентов достоверно отличалась и от таковой у пациентов молодого возраста (22,6% и 2,7% пациентов,  $p < 0,05$ ), а при регионарной анестезии достоверных отличий не было выявлено (3,2% и 2,9% соответственно).

При присоединении сердечно-сосудистой патологии у пациентов пожилого возраста частота развития гемодинамических инцидентов возрастала как при применении эндотрахеальной анестезии, так и регионарной. Так, при эндотрахеальной анестезии частота инцидентов составила 48,1% (при отсутствии сердечно-сосудистой патологии – 22,6%,  $p < 0,05$ , у молодых пациентов – 2,7%,  $p < 0,05$ ). У пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией при применении регионарной анестезии частота гемодинамических инцидентов составила 13,6% (при отсутствии сердечно-сосудистой патологии – 3,2%,  $p < 0,05$ , у молодых пациентов – 2,9%,  $p < 0,05$ ). В то же время, несмотря на это, при применении регионарной анестезии у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией частота гемодинамических инцидентов была достоверно ниже чем при эндотрахеальной анестезии (13,6% и 48,1% соответственно,  $p < 0,05$ ).

В ходе исследования мы провели интегральный анализ частоты и риска возникновения гемодинамических инцидентов в зависимости от возраста,

наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии и вида анестезии среди пациентов, включенных в настоящее исследование. Для этого все группы пациентов в ходе интегрального анализа были перегруппированы и объединены вначале по возрастному признаку, затем по признаку наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии, и, наконец, по виду анестезии.

Анализ по возрасту показал следующее. Всего в исследование было включено 72 молодых пациента, у 2 из них было зарегистрировано 3 гемодинамических инцидента (частота инцидентов - 2,8%, риск возникновения на 1 случай - 0,04). У 40 из 160 пожилых пациентов было зарегистрировано 56 гемодинамических инцидентов (частота инцидентов - 25,0%, риск возникновения на 1 случай - 0,35).

При анализе зависимости осложнений от наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии выявлены следующие закономерности. Всего в исследование было включено 134 пациента без сердечно-сосудистой патологии, и у 10 из них было зарегистрировано 10 гемодинамических инцидентов (частота инцидентов - 7,5%, риск возникновения на 1 случай - 0,11). У 32 из 98 пациентов с сердечно-сосудистой патологией было зарегистрировано 44 гемодинамических инцидента (частота инцидентов - 32,7%, риск возникновения на 1 случай - 0,45).

Изучение частоты и риска инцидентов в зависимости от варианта анестезии показало следующее. Всего в исследование было включено 122 пациента, оперированных с применением эндотрахеальной анестезии, и у 34 из них было зарегистрировано 48 гемодинамических инцидентов (частота инцидентов - 27,9%, риск возникновения на 1 случай - 0,39). У 8 из 110 пациентов, оперированных с применением регионарной анестезии, было зарегистрировано 11 гемодинамических инцидентов (частота инцидентов - 7,3%, риск возникновения на 1 случай - 0,10).

Таким образом, интегральный анализ частоты гемодинамических инцидентов показал, что вероятность их возникновения в расчете на 1 случай оперативного вмешательства различалась при влиянии различных факторов:

- возрастного фактора - у молодых пациентов риск составил 0,04, у пожилых пациентов - 0,35,  $p < 0,05$ );
- фактора наличия сердечно-сосудистой патологии - при ее отсутствии риск составил 0,11, при наличии - 0,45,  $p < 0,05$ );
- вида анестезии - при применении эндотрахеальной анестезии 0,39, регионарной - 0,10,  $p < 0,05$ ).

Причем, эти данные полностью подтверждались корреляцией с клиническими данными о вероятности риска гемодинамических инцидентов (рис. 3).

\* \* \*

Анализируя изложенное, можно констатировать, что хирургические вмешательства, выполненные в условиях общей (эндотрахеальной)

анестезии, оказывали более выраженный депрессивный эффект на интерлейкиновый статус геронтологических больных. Это выразалось в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивного провоспалительного ИЛ-1 и ИЛ-6. В группах больных, у которых использовалась регионарная (спинальная) анестезия, воздействие хирургической травмы было менее выраженным.

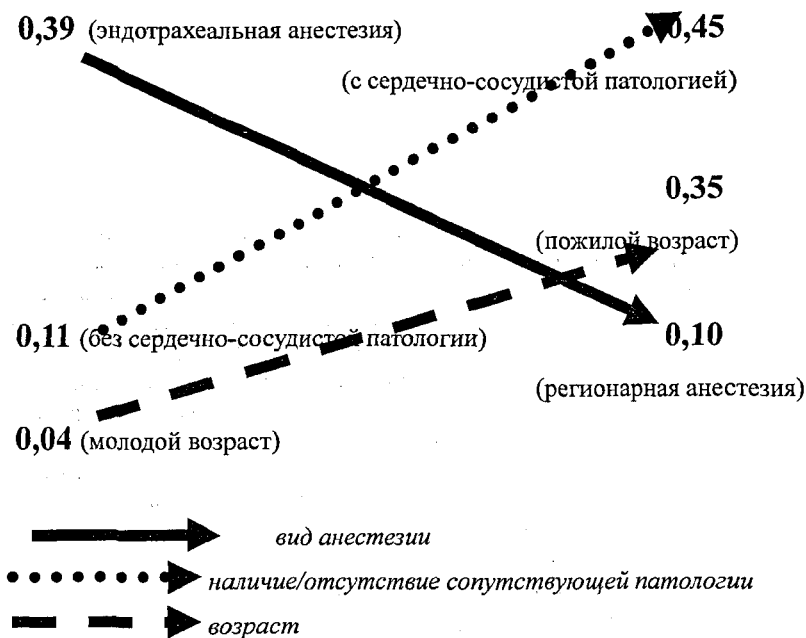


Рис. 3. Интегральный риск гемодинамических инцидентов при оперативных вмешательствах (вероятность на 1 случай оперативного вмешательства).

Изменения продукции ИЛ-2 были одинаковыми, что можно объяснить отсутствием влияния анестезиологического обеспечения на механизмы синтеза этого интерлейкина; увеличение продукции ИЛ-2 в этих условиях можно рассматривать как активацию механизмов саногенеза. На фоне спинальной анестезии интерлейкиновый статус, таким образом, менялся в меньшей степени. Кроме того, с учетом данных, полученных в отношении ЦРП, можно считать, что спинальная анестезия в определенной мере

способна уменьшать выраженность воспалительного ответа на операционную травму.

В целом, в ходе исследования получены данные о том, что возраст и сердечно-сосудистая патология являются независимыми факторами интраоперационного нейроиммуноэндокринного дисбаланса и факторами повышения риска возникновения интраоперационных гемодинамических инцидентов, а регионарная анестезия, напротив, обладает в отношении этих параметров протективным действием.

## ВЫВОДЫ

1. Хирургические вмешательства в пожилом возрасте на фоне общей (эндотрахеальной) анестезии приводит к выраженным нарушениям глюкокортикоидной рецепции, в отличие от реакции на операционную травму у молодых пациентов. При этом эти нарушения более выражены у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. При проведении эндотрахеальной анестезии баланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов смещается в сторону усиления активности повреждающей стресс-реализующей системы. Поэтому общая (эндотрахеальная) анестезия не обеспечивает адекватной защиты организма от хирургической агрессии.

2. Регионарная (спинальная) анестезия позволяет сохранять оптимальное состояние стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов иммунокомпетентных клеток не только у молодых пациентов, но и у пациентов пожилого возраста. Причем, этот эффект также наблюдается у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией, представляющих группу особо высокого операционно-анестезиологического риска.

3. Хирургические вмешательства, выполненные в условиях общей анестезии, оказывают более выраженный депрессивный эффект на интерлейкиновый статус геронтологических больных. Это выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивного провоспалительного интерлейкина-1 и интерлейкина-6. При использовании регионарной (спинальной) анестезии воздействие хирургической травмы менее выражено.

4. Методы анестезиологического обеспечения при операционной травме не влияют на механизмы синтеза интерлейкина-2. Увеличение продукции интерлейкина-2 в этих условиях можно рассматривать как активацию механизмов саногенеза.

5. Регионарная (спинальная) анестезия у пожилых больных в определенной мере способна уменьшать выраженность воспалительного ответа на операционную травму.

6. Наличие менее выраженного глюкокортикоидного и цитокинового ответа при центральных блокадах, осуществляемых при регионарной



(спинальной) анестезии, на фоне достоверного снижения частоты гемодинамических инцидентов свидетельствует о возможности трактовки воздействия спинальной анестезии как метода интраоперационной фармакологической защиты у пожилых больных.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией целесообразно определять состояние глюкокортикоидной рецепции для оценки готовности организма к переносимости операционного стресса.

2. При предоперационной подготовке у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией целесообразно определять уровни фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 и интерлейкина-6 для определения степени операционно-анестезиологического риска.

3. У пожилых больных при возможности выбора целесообразно использовать в качестве метода анестезиологического обеспечения регионарные методы анестезии (в частности, спинальную анестезию) как методы адекватной интраоперационной анестезии для снижения степени глюкокортикоидного и цитокинового ответа.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### *Статья в журнале, включенном в Перечень ВАК Минобрнауки РФ*

1. Клинические аспекты применения клофелина в послеоперационном периоде у пожилых пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией /К.И. Прошаев, А.Н. Ильницкий, И.И. Зарадей, И.С. Сафонов // Успехи геронтологии. – 2009. - № 3. – С. 491-495.

#### *Статьи в сборниках*

2. Зарадей И.И. Клинико-нейроэндокринные аспекты анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у пожилых больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией /И.И. Зарадей //Актуальные проблемы охраны здоровья и профилактики заболеваний: Сб. науч. трудов. – Новополюк: Изд-во ПГУ, 2007. – С. 36-39.
3. Применение клофелина (клонидина) в анестезиолого-реанимационной практике при работе с пожилыми пациентами с высоким артериальным давлением /И.С. Сафонов, И.И. Зарадей, А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев //Весенняя геронтологическая конференция: Сб. материалов. – Белгород: БелГУ, 2009. – С. 19-25.

#### *Тезисы докладов*

4. Артериальная гипертензия как сопутствующее заболевание при хирургической патологии: возрастные и клинко-эпидемиологические

- аспекты /К.И. Проццаев, И.С. Сафонов, И.И. Зарадей, А.Н. Ильницкий, Г.Н. Совенко, Д.В. Аксенов, А.А. Алтухов //Матер. 13-й Ежегодной научной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. – М.: НЦССХ, 2009. – С. 182.
5. *Зарадей И.И.* Некоторые аспекты острых отравлений  $\alpha_2$ -адреномиметиками у пожилых больных/И.И. Зарадей //Геронтологические чтения - 2008: Матер. конференции. - Белгород, 2008. – С. 22.
  6. *Зарадей И.И.* Принципы лечения острых отравлений ксенобиотиками, обладающими альфа-2-адреномиметической активностью /И.И. Зарадей //Матер. 8-й междунар. научн. конф. «Сахаровские чтения 2008 года: Экологические проблемы XXI века». – Минск: БГУ, 2008. – С. 45.
  7. *Зарадей И.И.* Хирургическая агрессия, нейроиммунный ответ и фармакологическая защита у людей пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями /И.И. Зарадей //Осенняя геронтологическая конференция в Белгороде /Белгородский гос. ун. – Белгород: БелГУ, 2009. – С. 9-10.
  8. Изучение возрастных различий в распространенности артериальной гипертензии /И.С. Сафонов, И.И. Зарадей, А.Н. Ильницкий, А.А. Алтухов, К.И. Проццаев //Актуальные вопросы медицинской науки: Сб. науч. тр. Всеросс. конф. с между. участием /Яросл. гос. мед. ак.; Ярославль, 22 апреля 2009 г. – Ярославль: ЯрМедиаГрупп. – С. 166-167.
  9. Кинезотерапия в реабилитации пожилых больных, перенесших операции на органах брюшной полости /К.И. Проццаев, А.Н. Ильницкий, И.И. Зарадей, И.С. Сафонов //Геронтологические чтения - 2009: Матер. конф. – Белгород – Новополюк: БелГУ, ПГУ, 2009. – С. 23-24.
  10. Межмолекулярная сигнализация в формировании ремоделирования резистивных сосудов при артериальной гипертензии в пожилом возрасте /А.Н. Ильницкий, К.И. Проццаев, И.И. Зарадей, Д.В. Аксенов, И.С. Сафонов//Геронтологические чтения – 2009. – Белгород – Новополюк: БелГУ, ПГУ, 2009. – С. 17-18.
  11. Оксидативный стресс у пожилых пациентов в норме и патологии /И.И. Зарадей, Г.Н. Совенко, Д.В. Аксенов, И.С. Сафонов //Актуальные вопросы медицинской науки: Сб. науч. тр. Всеросс. Конф. с между. участием/Яросл. гос. мед. ак.; Ярославль, 22 апреля 2009 г. – Ярославль: ЯрМедиаГрупп. – С. 38-39.
  12. *Проццаев К.И.* О сердечно-сосудистом риске при внесердечных операциях у больных с хронической сердечной недостаточностью / К.И. Проццаев, И.И. Зарадей, Т.В. Харитоновна //Взаимодействие медицинской науки и практики: материалы очно-заочной конференции. - Новополюк-Смоленск-Белгород. – 2007. – С. 104.
  13. *Сафонов И.С.* Причины и профилактика осложнений в послеоперационном периоде у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией /И.С. Сафонов, И.И. Зарадей, К.И. Проццаев

//Геронтологические чтения - 2009: Матер. конф. – Белгород – Новополоцк: БелГУ, ПГУ, 2009. – С. 26-27.

14. Сафонов И.С. Характеристика послеоперационного периода у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией/И.С. Сафонов, И.И. Зарадей, К.И. Прощаев //Геронтологические чтения, 2009: Матер. конф. – Белгород – Новополоцк: БелГУ, ПГУ, 2009. – С. 25-26.
15. Синтетические антиоксиданты в первичной и вторичной профилактике коронарной болезни сердца в пожилом возрасте /А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Г.Н. Совенко, И.И. Зарадей, Д.В. Аксенов, И.С. Сафонов //Геронтологические чтения - 2009: Матер. конф. – Белгород – Новополоцк: БелГУ, ПГУ, 2009. – С. 18-19.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГКР – глюкокортикоидные рецепторы  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ – интерлейкин  
МОАГ – Международное общество по артериальной гипертензии  
ССП – сердечно-сосудистая патология  
ФНО-а – фактор некроза опухолей альфа  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦРП – С-реактивный протеин  
ASA – Американское общество анестезиологов  
НУНА – Нью-Йоркская ассоциация заболеваний сердца

**Зарадей И.И.** НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ// Автореф. дис....канд. мед.  
наук: 14.01.30 – СПб., 2010. - 27 с.

---

Подписано в печать 20.01.2010. Формат 60\*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 51.

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО "Принт - Экспресс"

197376, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5 лит. А