

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С. В. Туманян, Л. Г. Иванова

Научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону

Extracorporeal Antioxidant Therapy in Gynecological Cancer Patients

S. V. Tumanyan, L. G. Ivanova

Research Oncological Institute, Rostov-on-Don

Цель исследования. Улучшить качества анестезиологического обеспечения онкогинекологических больных путем использования антиоксидантной экстракорпоральной фармакотерапии цитофлавином. **Материал и методы.** Исследования проведены у 68 пациенток, подвергавшихся хирургическому лечению по поводу онкогинекологической патологии. Исследования проводили за сутки до операции, на травматичном этапе оперативного вмешательства и на первые сутки послеоперационного периода. Определяли показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (ПОЛ/АОС). Изучали содержание малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (К), церулоплазмينا (ЦП) в эритроцитах и плазме крови, а также концентрацию витаминов А и Е. С целью определения формирования адаптационных реакций и уровня стрессового воздействия на этих же этапах исследовали лейкоцитарную формулу крови. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что использование на различных этапах хирургического вмешательства цитофлавина, как компонента анестезиологического пособия, способствовало устранению повреждающих факторов, возникающих в результате активации свободнорадикального окисления, а его введение в аутокрови больных позволяет повысить эффективность данного препарата, уменьшить сроки формирования адаптационно-приспособительных процессов. **Заключение.** Полученные данные указывают на необходимость применения антиоксидантов, способных защитить организм на этапах хирургического лечения и анестезии. **Ключевые слова:** окислительный стресс, экстракорпоральная антиоксидантная коррекция.

Objective: to improve the quality of anesthetic maintenance in gynecological cancer patients, by using extracorporeal antioxidant pharmacotherapy with cytoflavin. **Subjects and methods:** studies were conducted in 68 patients surgically treated for gynecological cancer. They performed 24 hours before surgery, in the traumatic state of an operation, and within 24 postoperative hours. The parameters of lipid peroxidation and antioxidant system were estimated. The levels of malonic dialdehyde and dienic conjugates and the activities of superoxide dismutase, catalase, and ceruloplasmin in the red blood cells and plasma, as well as the concentrations of vitamins A and E were determined. At these stages, differential blood counts were estimated to determine the development of adaptive reactions and the exposure to stress. **Results:** the performed studies demonstrated that the use of cytoflavin as a component of an anesthetic appliance in different surgical stages promoted the elimination of damaging factors resulting from the activation of free radical oxidation and its administration into patients' autoblood could enhance the efficiency of this agent and reduce the time of development of adaptive processes. **Conclusion.** The findings show it necessary to use antioxidants that are able to protect the body at the stages of surgical treatment and anesthesia. **Key words:** oxidative stress, extracorporeal antioxidant correction.

Анестезиологическое обеспечение хирургического лечения онкологических больных предъявляет повышенные требования к их безопасности. Это обусловлено глубокими изменениями в различных органах и системах, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний и нередко пожилым возрастом больных [1, 2]. Известно также, что у онкологических больных выражены нарушения в системе антиоксидантной защиты, которая первой отвечает на неконтролируемое образование свободных радикалов, приводящие к повреждению нуклеиновых кислот, нарушениям регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, играющих важную роль в злокачественной трансформации клеток и опухолевой прогрессии. Фундаментальные исследования последних лет обосновали роль перекисного окисления липи-

дов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в формировании физиолого-биохимических основ типологических реакций организма и нейрогуморальной регуляции механизмов адаптации на стрессорное воздействие [3]. Возникающий при этом комплекс патофизиологических и биохимических изменений у этой категории больных быстро приводит к выраженным нарушениям гомеостаза, кровообращения, к коагулопатии, иммунодепрессии, эндогенной интоксикации, декомпенсации сопутствующей патологии и, как результат, к полиорганной дисфункции [4].

В настоящее время в онкологии сохраняется тенденция к повышению радикализма хирургических вмешательств при местно-распространенном опухолевом процессе, приводя к увеличению травматичных и дли-

тельных операций, сопровождающихся большой кровопотерей [5]. В свою очередь, операционная травма и анестезия усугубляют активацию ПОЛ и нарушают состояние АОС, что в сочетании с уже имеющимися нарушениями может приводить к угнетению важнейших функций и систем организма у онкологических больных [6]. В результате — возрастает операционный риск и повышаются требования к анестезиологическому обеспечению хирургического лечения онкологических больных [7].

В современной анестезиологической практике для обеспечения травматичных операций используются различные варианты анестезии [5]. Однако даже самые совершенные методы анестезиологического пособия, обеспечивающие надежную антиноцицептивную защиту пациента, не могут ограничить все стресс-реализующие системы во время операции, способствуя, в частности, развитию окислительного стресса [8]. Поэтому, одним из перспективных путей, улучшающих качество анестезиологического обеспечения, является целенаправленное повышение действенности стресс-лимитирующих систем организма [9]. Усилить эффективность последних возможно введением антиоксидантов. Это требует поиска мощных антиоксидантов, позволяющих обеспечить надежную защиту онкологических больных от окислительного стресса, как во время, так и непосредственно после операции. Этим условиям соответствует отечественный препарат цитофлавин, обладающий антиоксидантным и антигипоксическим эффектом. Цитофлавин стимулирует энергообразование в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты [10]. Следует также отметить, что не последнюю роль при этом играют и методы, позволяющие наиболее эффективно доставить лекарственные средства к органам мишеням. В последние годы все больше исследований посвящается экстракорпоральной фармакотерапии, как наиболее перспективному направлению, предусматривающему изменение свойств клеток или направленный транспорт к органам мишеням [11, 12]. Примерами экстракорпоральной фармакотерапии являются разрабатываемые в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (РНИОИ) методы, предусматривающие введение цитостатиков, препаратов для анестезии, анальгезии на аутологических средах организма после их экстракорпоральной инкубации. Это позволяет повысить эффективность использования лекарственных средств с одновременным уменьшением их токсического эффекта [12–15]. Именно эти особенности экстракорпоральной фармакотерапии обусловили выбор введения антиоксидантных препаратов, как компонента анестезиологического пособия при хирургическом лечении онкологических больных.

Цель исследования — улучшить качества анестезиологического обеспечения онкогинекологических больных путем использования антиоксидантной экстракорпоральной фармакотерапии цитофлавином.

Материалы и методы

Исследованы 68 пациенток, поступивших в РНИОИ с диагнозом рака яичников (20 пациенток), рака тела матки (25 пациенток) и рака шейки матки (23 пациентки), в возрасте $57,2 \pm 6,4$ лет, находящихся на II и III стадиях заболевания. При поступлении общее состояние пациенток, оцененное по шкале Карновского [16], составило 80%, а оценка тяжести по шкале АРАСНЕ III — $46,2 \pm 3,7$ балла. У 84,6% обследованных больных выявлены различные заболевания сердечно-сосудистой системы, а так же сочетание сопутствующей и общесоматической патологии, которые значительно повышали риск проведения общей анестезии. Степень анестезиологического риска составила II по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA). В зависимости от диагноза и распространенности опухолевого процесса, объем хирургического лечения указанных больных предусматривал выполнение пангистерэктомии, надрывагалищной ампутации матки с придатками и экстирпацией большого сальника, операцию Вертейма в плановом порядке. Время хирургического вмешательства составило $126,4 \pm 15,6$ минут.

Все оперированные больные, в зависимости от вида анестезиологического обеспечения, были разделены на контрольную и две основные группы. В контрольной группе (20 пациенток) предусматривалось введение бензодиазепинов (дормикум в дозе $0,017 \pm 0,001$ мг/кг·ч или реланиум в дозе $0,04 \pm 0,002$ мг/кг·ч), тиопентала натрия ($1,3$ мг/кг·ч), фентанила ($0,0021$ мг/кг·ч), кетамина ($0,52 \pm 0,02$ мг/кг·ч). Миоплегия поддерживалась ардуаном ($0,0286 \pm 0,001$ мг/кг·ч). ИВЛ — смесью закиси азота и кислорода в соотношении 2:1 или 1:1. Мониторинг анестезии предусматривал Гарвардский стандарт.

У 23-х пациенток, составивших 1-ю основную группу, в состав анестезии включен цитофлавин, вводимый внутривенно на 5% растворе глюкозы перед началом анестезии. У 25-и пациенток (2-я основная группа) цитофлавин вводили в аутокровь пациенток, перед началом анестезии. Забор крови у больных производили перед операцией из локтевой вены в объеме $2,9 \pm 0,2$ мл/кг массы в контейнер для переливания крови с антикоагулянтом CPDA-1 (49 мл). Время инкубации цитофлавина при 37° — 30 минут. Доза цитофлавина в обеих группах составила $0,16 \pm 0,02$ мл/кг массы.

Больным всех групп проведено исследование показателей ПОЛ/АОС. Изучали содержание малонового диальдегида (МДА) [17] и диеновых конъюгатов (ДК) [18], активность супероксиддисмутазы (СОД) [19], каталазы (К) [20], церулоплазмينا (ЦП) [21], а также концентрацию витаминов А и Е [22] в эритроцитах и плазме крови. С целью определения уровня стрессорного воздействия и формирования адаптационных реакций на этих же этапах исследования лейкоцитарную формулу крови [23]. Исследования проводили за сутки до операции (1-й этап), на травматичном этапе хирургического лечения (2-й этап) и на 1-е сутки послеоперационного периода (3-й этап). Статистическую обработку материала проводили на компьютере типа IBM/PC с применением программ Microsoft Excel XP и STATISTICA (Statsoft 6.0).

Результаты и обсуждение

Данные о содержании значений ПОЛ/АОС у больных до операции и на последующих этапах представлены в табл. 1–3. Проведенные исследования показали, что у всех больных перед операцией выявлены нарушения в системе ПОЛ/АОС. Они проявлялись повышением уровня ДК в плазме крови на 32,5, 34,4 и 35,6% ($p < 0,05$), а также МДА на 20,0, 20,4 и 20,8% ($p < 0,05$), соответственно. Значения АОС в тех же груп-

Таблица 1

Динамика показателей ПОЛ/АОС у больных контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	Субстрат	Значения показателей на этапах исследования			
		здоровые доноры ($n=15$)	до операции ($n=20$)	травматичный этап ($n=18$)	1-е сутки после операции ($n=19$)
ДК, мкмоль/мг	плазма	1,6 $\pm$ 0,09	2,12 $\pm$ 0,03*	2,8 $\pm$ 0,02**	2,7 $\pm$ 0,03**
	эритроциты	2,8 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,2**	4,6 $\pm$ 0,1**
МДА, нмоль/мл	плазма	6,5 $\pm$ 0,4	7,8 $\pm$ 0,3*	9,1 $\pm$ 0,1**	8,9 $\pm$ 0,2**
	эритроциты	7,2 $\pm$ 0,3	8,3 $\pm$ 0,4*	8,5 $\pm$ 0,3	8,2 $\pm$ 0,5
Витамин Е, ед/мл	эритроциты	171,5 $\pm$ 1,3	98,8 $\pm$ 7,4*	83,3 $\pm$ 5,2**	79,64 $\pm$ 4,1**
	плазма	1,7 $\pm$ 0,1	0,46 $\pm$ 0,01*	0,37 $\pm$ 0,01**	0,32 $\pm$ 0,02**
Витамин А, ед/мл	эритроциты	3,1 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,07*	0,59 $\pm$ 0,09**	0,63 $\pm$ 0,06
	плазма	1,1 $\pm$ 0,08	0,20 $\pm$ 0,03*	0,22 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,03
СОД, ед/мл	эритроциты	0,97 $\pm$ 0,06	0,38 $\pm$ 0,05*	0,41 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,02
	плазма	5,13 $\pm$ 1,2	10,47 $\pm$ 1,1*	9,38 $\pm$ 0,9	6,84 $\pm$ 0,7**
К, ед/мл	эритроциты	171,5 $\pm$ 1,3	98,8 $\pm$ 7,4*	83,3 $\pm$ 5,2**	79,64 $\pm$ 4,1**
	плазма	68,5 $\pm$ 2,2	86,7 $\pm$ 1,7*	82,4 $\pm$ 1,2	88,7 $\pm$ 1,4
ЦП, мг/л	эритроциты	2172,5 $\pm$ 15,1	2945,91 $\pm$ 10,7*	2834,2 $\pm$ 12,4	2618,4 $\pm$ 13,7
	плазма	342,1 $\pm$ 9,7	208,6 $\pm$ 9,5*	216,8 $\pm$ 9,4	228,7 $\pm$ 9,5

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — достоверно по отношению к здоровым донорам; ** — по отношению к дооперационным значениям — $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика показателей ПОЛ/АОС у больных 1-й основной группы ($M \pm m$)

Показатель	Субстрат	Значения показателей на этапах исследования			
		здоровые доноры ($n=15$)	до операции ($n=20$)	травматичный этап ($n=18$)	1-е сутки после операции ($n=19$)
ДК, мкмоль/мг	плазма		2,15 $\pm$ 0,04*	1,9 $\pm$ 0,07**	1,74 $\pm$ 0,03**
	эритроциты	2,8 $\pm$ 0,3	3,17 $\pm$ 0,3*	2,98 $\pm$ 0,2**	2,9 $\pm$ 0,4**
МДА, нмоль/мл	плазма	6,5 $\pm$ 0,4	7,83 $\pm$ 0,3*	7,58 $\pm$ 0,4	6,97 $\pm$ 0,2**
	эритроциты	7,2 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 0,2*	7,8 $\pm$ 0,3**	7,4 $\pm$ 0,2**
Витамин Е, ед/мл	эритроциты		0,43 $\pm$ 0,05*	0,63 $\pm$ 0,06**	0,62 $\pm$ 0,08**
	плазма	1,7 $\pm$ 0,1	0,82 $\pm$ 0,08*	1,41 $\pm$ 0,07**	1,64 $\pm$ 0,08**
Витамин А, ед/мл	эритроциты	3,1 $\pm$ 0,1	0,22 $\pm$ 0,06*	0,34 $\pm$ 0,04**	0,31 $\pm$ 0,03**
	плазма	1,1 $\pm$ 0,08	0,37 $\pm$ 0,07*	0,57 $\pm$ 0,06**	0,59 $\pm$ 0,05**
СОД, ед/мл	эритроциты	0,97 $\pm$ 0,06	10,34 $\pm$ 1,3*	7,1 $\pm$ 0,85*	6,31 $\pm$ 0,9**
	плазма	5,13 $\pm$ 1,2	95,6 $\pm$ 1,7*	124,7 $\pm$ 1,4**	138,9 $\pm$ 1,3**
К, ед/мл	эритроциты	171,5 $\pm$ 1,3	87 $\pm$ 1,8*	72,2 $\pm$ 1,4**	71,8 $\pm$ 1,8**
	плазма	68,5 $\pm$ 2,2	2932,6 $\pm$ 28,6*	2643,2 $\pm$ 16,7**	2456,7 $\pm$ 14,8**
ЦП, мг/л	эритроциты	2172,5 $\pm$ 15,1	198,4 $\pm$ 9,8*	237,1 $\pm$ 6,4**	244,5 $\pm$ 5,3**
	плазма	342,1 $\pm$ 9,7			

Таблица 3

Динамика показателей ПОЛ/АОС у больных 2-й основной группы ($M \pm m$)

Показатель	Субстрат	Значения показателей на этапах исследования			
		здоровые доноры ($n=15$)	до операции ($n=20$)	травматичный этап ($n=18$)	1-е сутки после операции ($n=19$)
ДК, мкмоль/мг	плазма		2,17 $\pm$ 0,007*	1,85 $\pm$ 0,04**	1,72 $\pm$ 0,04**
	эритроциты	2,8 $\pm$ 0,3	3,15 $\pm$ 0,2*	2,94 $\pm$ 0,2**	2,85 $\pm$ 0,3**
МДА, нмоль/мл	плазма	6,5 $\pm$ 0,4	7,85 $\pm$ 0,2*	7,60 $\pm$ 0,2**	6,8 $\pm$ 0,3**
	эритроциты	7,2 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 0,3**	7,4 $\pm$ 0,3**	7,1 $\pm$ 0,4**
Витамин Е, ед/мл	эритроциты		0,47 $\pm$ 0,06*	0,88 $\pm$ 0,06**	1,4 $\pm$ 0,07**
	плазма	1,7 $\pm$ 0,1	0,84 $\pm$ 0,07*	1,74 $\pm$ 0,04**	2,14 $\pm$ 0,08**
Витамин А, ед/мл	эритроциты	3,1 $\pm$ 0,1	0,24 $\pm$ 0,05*	0,42 $\pm$ 0,04**	0,77 $\pm$ 0,04**
	плазма	1,1 $\pm$ 0,08	0,36 $\pm$ 0,08*	0,59 $\pm$ 0,04**	0,84 $\pm$ 0,05**
СОД, ед/мл	эритроциты	0,97 $\pm$ 0,06	10,29 $\pm$ 1,1*	6,86 $\pm$ 1,3**	6,02 $\pm$ 1,2**
	плазма	5,13 $\pm$ 1,2	95,4 $\pm$ 1,4*	132,4 $\pm$ 1,2**	146,2 $\pm$ 1,6**
К, ед/мл	эритроциты	171,5 $\pm$ 1,3	88,4 $\pm$ 2,1*	71,7 $\pm$ 1,1	67,8 $\pm$ 1,2**
	плазма	68,5 $\pm$ 2,2	2939,5 $\pm$ 20,7*	2547,4 $\pm$ 17,8**	2374,6 $\pm$ 18,7**
ЦП, мг/л	эритроциты	2172,5 $\pm$ 15,1	193,4 $\pm$ 5,8*	248,6 $\pm$ 9,7**	279,1 $\pm$ 9,8**
	плазма	342,1 $\pm$ 9,7			

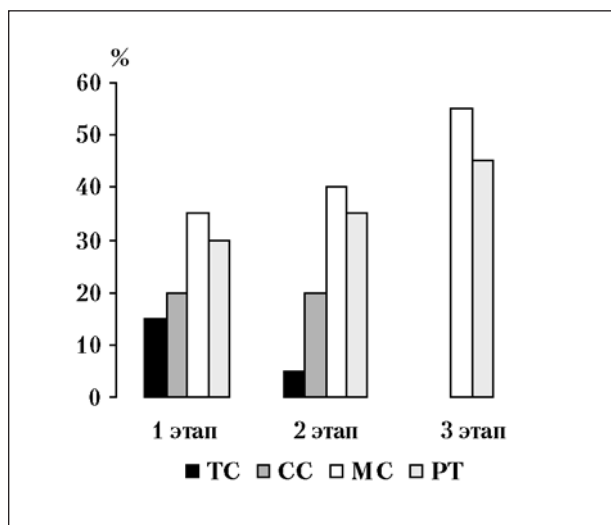


Рис. 1. Стресс и реакция адаптации у больных контрольной группы.

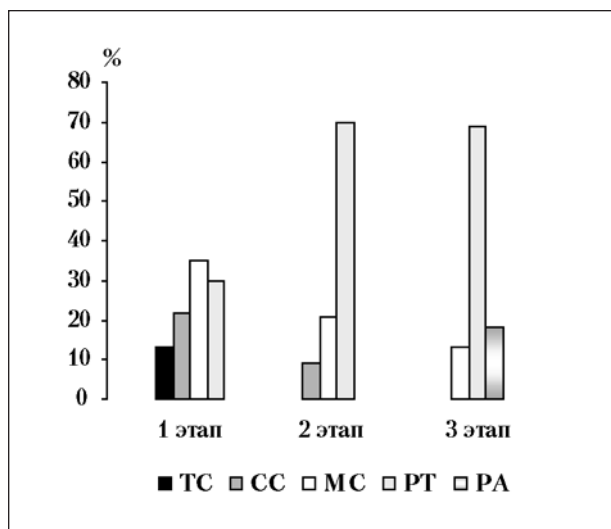


Рис. 2. Стресс и реакция адаптации у больных 1-й основной группы.

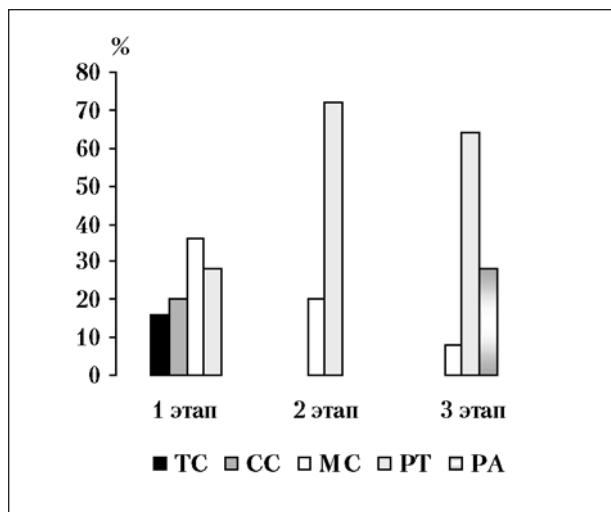


Рис. 3. Стресс и реакция адаптации у больных 2-й основной группы.

пах, были характерны для онкологических больных с распространенным опухолевым процессом. Так, у 76% в контрольной группе и у 78% больных в основных группах активность ЦП в плазме была снижена на 39,4 и 43,0%, соответственно ($p < 0,05$). Показатели СОД в эритроцитах у 98% в контрольной и у 99,6% в основных группах снижались в среднем на 42,4, 44,3 и 44,4% ($p < 0,05$). У 93% пациенток в контрольной группе и 94% в двух основных группах пациенток, активность K^+ в эритроцитах была повышена на 35,6, 35,0 и 35,3% ($p < 0,05$), соответственно. Это приводило к снижению в 2,3 раза значений коэффициента СОД/К, характеризующего работу физиологического каскада антиоксидативных ферментов. В плазме пациенток, как в контрольной, так и в основных группах отмечено повышение активности каталазы на 26,6, 27,0 и 29% ($p < 0,05$) и СОД на 104,0 и 101,6 и 100,6% ($p < 0,05$), соответственно что, вероятно, следует рассматривать как нарушение целостности клеточных мембран, в результате чего происходит «утечка» внутриклеточных антиоксидантных ферментов. В тех же группах в плазме крови больных выявлено подавление активности неферментативного звена антиоксидативной защиты — содержание витаминов Е и А, было снижено по сравнению с нормальными показателями в среднем на 73,1, 74,8 и 72,4%, а также на 82,0 80,0 и 78,2%, соответственно ($p < 0,05$). Уровень содержания витаминов Е и А в мембранах эритроцитов в тех же группах онкогинекологических больных был снижен по сравнению с нормой на 74,0, 73,5 и 72,9% ($p < 0,05$), а также на 61,0, 61,8 и 62,8% ($p < 0,05$), соответственно. Статистически достоверное повышение показателей, характеризующих процессы ПОЛ и снижение активности АОС, у онкогинекологических больных по сравнению со здоровыми людьми, вероятнее всего, было обусловлено угнетением биологической активности основных циклов окисления [24]. Проведенные до операции исследования лейкоцитарной формулы показало, что во всех группах больных зарегистрирована стрессовая реакция различной степени выраженности (рис. 1–3). Тяжелый стресс в контрольной группе и в двух основных группах наблюдался в 15,0, 13,0 и 16,0% случаев, соответственно. В 20,0, 21,7 и 20,0% ($p < 0,05$) случаев зарегистрирован стресс средней степени тяжести. В 35,0, 34,8, и 36,0% ($p < 0,05$) — мягкий стресс. У 30,0, 30,5 и 28,0% ($p < 0,05$) больных в тех же группах зарегистрирована реакция тренировки. В то же время необходимо подчеркнуть, что биохимические параметры, используемые в комплексе рутинного обследования больных, в основном находились в пределах нормы.

На 2-м этапе исследования, когда хирургическая агрессия была наиболее выражена, в контрольной группе пациенток (табл. 1) происходила дальнейшая активизация процессов ПОЛ. Показатели антиоксидантного звена свидетельствовали о еще более значительном подавлении антиоксидативных процессов. Так, в плазме крови больных отмечено возрастание МДА на 16,6% ($p < 0,05$). Содержание МДА в эритроцитах, витамина А

и активность K^+ в плазме и мембранах эритроцитов не изменялись. Содержание витамина Е в плазме и эритроцитах больных снижалось на 19,5 и 26,3%, соответственно ($p < 0,05$). Активность СОД в эритроцитах больных снижалась на 15,7% ($p < 0,05$). Коэффициент активности СОД/К в мембране эритроцитов онкогинекологических больных также достоверно снижался на 14,7% по сравнению с фоновыми значениями ($p < 0,05$). Исследование лейкоцитарной формулы (рис. 1) показало, что травматичный этап операции характеризовался сохранением реакции тяжелого стресса у 5% пациенток, у 20% — сохранялась реакция стресса средней степени тяжести ($p < 0,05$). Мягкий стресс отмечен у 40% больных ($p < 0,05$), а у 35% ($p < 0,05$) пациенток развилась реакция тренировки. Следовательно, на травматичном этапе операции у 65% больных анестезиологическое обеспечение не позволяло обеспечить полноценную защиту пациентов от операционного стресса и перевести пациенток в более благоприятные условия.

В первые сутки после операции у контрольной группы пациенток сохранялся повышенный уровень ДК и МДА, а активность антиокислительных процессов снижалась: уменьшался уровень СОД в плазме на 35%, в эритроцитах крови — на 19,4% ($p < 0,05$). Изменения K^+ не носили достоверного характера, свидетельствуя о продолжающемся дисбалансе антиокислительных процессов и истощении системы адаптации. В эти же сроки отмечена стабилизация коэффициента СОД/К на исходных значениях, указывая на сохраняющиеся структурные нарушения мембран клеток, изменение скорости окислительных реакций, и, в первую очередь, в эритроцитах. Остальные показатели находились на прежнем уровне. Исследование лейкоцитарной формулы крови на указанном этапе показали, что у 55% ($p < 0,05$) больных сохраняется реакция мягкого стресса и только у 45% ($p < 0,05$) она переходит в реакцию тренировки. Ни у одной пациентки в эти же сроки не наблюдалась реакция тяжелого стресса и стресса средней степени тяжести. Полученные данные подтверждают мнение о том, что у пациентов с онкологическими заболеваниями характерна активация свободнорадикальных процессов, угнетение антиоксидантной защиты и механизмов адаптации. Эти нарушения усугубляются в интра- и послеоперационном периоде, причем их выраженность тем выше, чем выраженнее хирургическая агрессия. Таким образом, базовый вариант многокомпонентной анестезии не обеспечивает адекватной защиты пациентов, приводит к усугублению метаболических нарушений, связанных с прогрессированием в их организме оксидантного стресса. Известно, чем тяжелее операционный стресс и чем дольше он сохраняется после операции, тем чаще возникают послеоперационные осложнения. Согласно подразделению стресса по тяжести на различные уровни реактивности, стресс с лимфопенией менее 5% является самым тяжелым, чреватым летальным исходом. Стресс с лимфопенией более 5% и менее 10% — тяжелый (ТС), более 10 и менее 15% — средней тяжести (СС) и более 15 и менее 20% — стресс

лёгкой степени. Кроме этого найдены и антистрессовые неспецифические реакции тренировки (РТ) и активации (РА) [25], которые периодически повторяются по мере увеличения абсолютной величины воздействия. Чем выше уровень воздействия, тем ниже уровень реактивности и названные реакции менее благоприятны, а стресс — более тяжелый. Чем меньше воздействие по абсолютной величине, тем выше уровни реактивности, тем более благоприятны, физиологичны антистрессовые реакции и тем ниже уровень стресса [26, 27]. Длительно сохраняющаяся стресс-реакция является подтверждением большой выраженности цитолитического синдрома у больных с сохраняющимся дисбалансом в системе ПОЛ/АОС на операционную травму и анестезию. Результаты исследования позволили отнести контрольную группу больных с учетом состояния в системе ПОЛ/АОС в ближайшем послеоперационном периоде в группу «риска». Клинически это нашло отражение в наличии у 35% исследуемых в контрольной группе побочных действий препаратов. Они проявлялись развитием в 18% мышечной дрожи, после окончания анестезиологического пособия в 20% случаях поздним восстановлением мышечного тонуса, и в 20% случаях — сознания.

У больных 1-й основной группы (табл. 2) на травматичном этапе исследования прослеживалась относительная стабильность антиокислительных процессов. На этапе наибольшей травматичности обнаружены несущественные нарушения адаптационных процессов во время хирургического стресса. Активность СОД в плазме уменьшалась на 31,3%, а K^+ плазмы — на 17,0% ($p < 0,05$). Концентрация СОД в эритроцитах, напротив, возрастала на 30,4% ($p < 0,05$) на фоне достоверного снижения ДК как в плазме, так и в эритроцитах ($p < 0,05$). Концентрация МДА в эритроцитах также снижалась ($p < 0,05$). Содержание витамина Е в плазме и эритроцитах больных повышалось на 46,5 и 39,0% ($p < 0,05$), а витамина А — на 54,5 и 54,0% ($p < 0,05$), соответственно. В этот период наблюдалось уменьшение количества больных со стрессом средней степени тяжести до 8,7%. Легкой степени стресс зарегистрирован в 21,7% случаев ($p < 0,05$), а реакция тренировки развивалась у 69,5% больных ($p < 0,05$). На первые сутки после операции у пациенток 1-й основной группы усиливалась активизация антиокислительных процессов. Это сопровождалось повышением активности СОД на 45,3% ($p < 0,05$), снижением K^+ на 17,5% ($p < 0,05$) в эритроцитах, и увеличением концентрации ЦП в плазме на 23,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. Отмечено также повышение уровня витаминов Е и А в плазме и мембранах эритроцитов на 44,2 и 100,0% ($p < 0,05$), а также 41,0 и 59,4% ($p < 0,05$). В эти же сроки наблюдалось снижение количества больных со стрессом легкой степени у 13% больных и появление у 69,5% ($p < 0,05$) больных адаптационной реакции. У 17,5% ($p < 0,05$) больных зафиксирована реакция активации. Стресс средней степени тяжести вообще не зарегистрирован. Все это указывало на формирование срочных компенсаторно-приспособительных процессов, как в ин-

тра-, так и в ближайшем послеоперационном периоде у данной группы больных (рис. 2). Следует отметить, что компоненты цитофлавина являются либо естественными метаболитами организма, которые утилизируются клеточными структурами, либо ферментами, коферментами или катализаторами ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях и способствуют нормализации обменных процессов. Использование цитофлавина, способствующее снижению факторов перекисидации преимущественно в эритроцитарном секторе при сохраненном высоком антиоксидантном потенциале в плазме крови, позволяет предположить, что использование антиоксидантной протекции в составе анестезиологического обеспечения позволяет предотвратить развитие окислительного стресса и создать предпосылки для развития процесса срочной адаптации. Следует также предположить, что цитофлавин способствует резистентности липопротеиновых структур к перекисидации за счет повышения эндогенного антиоксидантного фона. В результате проведенной антиоксидантной коррекции цитофлавином, наблюдалось достаточно четкое лечебное воздействие препарата на быстрое восстановление сознания, улучшение когнитивных способностей пациенток, а сам препарат обладает некоторыми нейротропными свойствами. Следует так же отметить, что отсутствие мышечной дрожи после анестезии связано с антигипоксической активностью цитофлавина.

У больных, входящих во 2-ю основную группу (табл. 3), на травматичном этапе оперативного вмешательства, показатели АОС демонстрировали стабильность антиокислительных процессов, соответствующих уровню активности процессов ПОЛ. Не обнаружено нарушения адаптационных процессов во время травматического этапа хирургического лечения. Наблюдалось увеличение активности СОД в эритроцитах на 38,8%, и ее снижение в плазме на 33,3% ($p<0,05$) по отношению к исходным данным. Значения K^+ в плазме существенно не изменялись, снижаясь в эритроцитах на 13,5% ($p<0,05$). Уровень ЦП в плазме возрастал на 28,5% ($p<0,05$). Содержание витамина А в плазме и эритроцитах крови повысилось на 75, и 63,8%, а витамина Е — на 87,0 и 107,0%, соответственно ($p<0,05$). Исследование стрессорных и адаптационных реакций показало, что в период наиболее травматичного вмешательства, тяжелой и средней степени стресса вообще не наблюдалось. Стресс легкой степени зафиксирован у 20% ($p<0,05$) больных. Реакция тренировки и активации отмечена у 72% ($p<0,05$) и 8% пациентов, соответственно. В первые сутки после операции у больных 2-й основной группы зарегистрировано усиление антиокислительных процессов: активность СОД в мембранах эритроцитов повышалась на 52,9%, снижаясь в плазме на 41,5% ($p<0,05$) по отношению к исходным значениям. Содержание ЦП в плазме увеличивалось до 44,3% ($p<0,05$). Концентрация витаминов А и Е в плазме увеличивалась до 220,8 и 197,8%, а в мембранах эритроцитов до 133,3 и 154,7% ($p<0,05$), соответственно. Значения K^+ в плазме и эритроцитах крови снижались на 23,3 и 19,2%

($p<0,05$) по отношению к исходным данным. Содержание МДА в эти же сроки исследования достоверно не отличалось от тех же значений у здоровых людей. В этот период у 8% данной категории больных зафиксировано уменьшение количества больных с легкой степенью стресса. У 64% больных ($p<0,05$) отмечено развитие реакции тренировки и у 28% больных ($p<0,05$) — реакции адаптации (рис. 3). Следовательно, анестезиологическое обеспечение у второй группы пациентов позволяло предотвратить развитие окислительного стресса на всех этапах исследования и обеспечить развитие процессов долговременной адаптации пациентов.

В настоящее время общепризнано, что одним из ведущих патогенетических звеньев в реакциях организма на действие стрессорных факторов является активация ПОЛ. Проведенные исследования показали, что использование цитофлавина, как компонента анестезиологического пособия, способствовало устранению повреждающих факторов, возникающих в результате активации ПОЛ, а его введение с аутокровью больных позволяло сохранить целостность клеточных мембран от повреждающего действия окислительного стресса, уменьшить сроки формирования компенсаторно-приспособительных процессов. Следует также отметить, что цитофлавин при его экстракорпоральном введении, по-видимому, способствовал повышению уровня репаративных процессов в клеточных мембранах, восстановлению, прежде всего, клеток иммунной системы через усиление синтеза нуклеиновых кислот и внутриклеточного белка.

Это проявлялось нормализацией уровня ЦП, обладающего иммуномодулирующими свойствами. Необходимо отметить и увеличение СОД в мембранах эритроцитов, вероятнее всего, за счет стабилизации их энергетического статуса и восстановления функции дыхательной цепи. По-видимому, являясь ключевыми ферментами антиоксидантной системы СОД эритроцитов и ЦП плазмы, под влиянием экстракорпоральной фармакотерапии, становятся наиболее активными, способствуя быстрому разрушению активных форм кислорода и, тем самым, препятствуют активации процессов ПОЛ.

Происходящие в этот период морфологические сдвиги крови, на наш взгляд, отражают возможность вариантов развития адаптационных реакций организма больных в интра- и ближайшем послеоперационном периоде. При этом выраженность адаптационных реакций обусловлена качеством проводимого анестезиологического обеспечения и уровнем антиоксидантной защиты. Так, число патологических реакций у больных контрольной группы на первые сутки послеоперационного периода достигает 45%, в 1-й основной группе — 13%, а во 2-й основной группе — 8%.

Таким образом, разработанный вариант анестезиологического пособия с использованием антиоксиданта цитофлавина в составе анестезиологического обеспечения у онкогинекологических больных, позволяет сохранить защитно-приспособительные реакции организма на этапах хирургического лечения.

Выводы

1. Традиционный вариант анестезиологического пособия не обеспечивает адекватной защиты и адаптации пациентов на травматичных этапах хирургического вмешательства и не предупреждает развития окислительного стресса.

2. Анестезиологическое пособие, включающее антиоксидант цитофлавин, снижает риск развития

окислительного стресса и способствует формированию срочных адаптационных реакций на травматичном этапе хирургического вмешательства.

3. Экстракорпоральная антиоксидантная коррекция, как компонент общей анестезии, предупреждает развитие окислительного стресса и сохраняет защитно-приспособительные реакции на всех этапах хирургического лечения.

Литература

1. Алиев У. А. Общая анестезия на основе морадол в онкохирургии: дис... канд. мед. наук. М.; 1992.
2. Петерсон Б. Е., Павлова З. В., Народницкая Н. А., Свиридова С. П. Интенсивная терапия в онкологии. М.: Медицина; 1975.
3. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Медицина; 2001.
4. Осипова Н. А., Ветшева М. С., Данильченко Е. А., Евдокимов Е. А. Операционный риск, общее обезболивание и интенсивная терапия у онкологических больных с ограниченными функциональными резервами: методические рекомендации. М.; 1994.
5. Донскова Ю. С., Немцова Е. П., Эделева Н. В. и соавт. Состояние окислительно-антиокислительного баланса и иммунного статуса онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной лучевой терапией. Анестезиология и реаниматология 2005; 5: 17–22.
6. Горобец Е. С., Свиридова С. П., Буйденко Ю. В. Проблемы и достижения анестезиологии и реаниматологии в онкологии. Анестезиология и реаниматология 1999; 6: 37–41.
7. Горобец Е. С., Феоктистов П. И. Особенности анестезиологического обеспечения операций удаления злокачественных новообразований с опухолевым тромбом в нижней полой вене. Анестезиология и реаниматология 2005; 5: 9–13.
8. Пасечник И. Н. Окислительный стресс как компонент формирования критических состояний у хирургических больных: дис... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 2004.
9. Туманян С. В. Анестезия и стресс-лимитирующая интенсивная терапия при гнойно-воспалительных хирургических заболеваниях: дис... д-ра мед. наук. Саратов; 1997.
10. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб.; 2005.
11. Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений: Рук-во для врачей. СПб.; 2000.
12. Сидоренко Ю. С. Способ лечения рака. А.С. № 940379 СССР; 1982.
13. Шульга А. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения аутоплазмы для проведения наркоза у онкологических больных: дис... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2001.
14. Тен И. А. Современный подход к лечению послеоперационной боли у онкологических больных: дис... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2005.
15. Верещак М. А. Применение аутокрови для проведения наркоза у онкологических больных: дис... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2005.
16. Переводчикова Н. И. (ред.) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Практическая медицина. М.; 2005.
17. Стальная И. Д., Горишвили Т. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.; 1977. 66–68.
18. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн.: Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. Рига; 1982. 135.
19. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and assay applicable to acrilamide gels. Anal. Biochem. 1971; 44: 276–281.
20. Корольков М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–19.
21. Колб В. Г., Камышиников В. С. Определение активности церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина. Справочник по клинической химии. Издание 2-е. Минск; 1982. 290–292.
22. Черняускене Р. Ч., Варшкявичене З. З., Грибаускас П. С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови. Лаб. дело 1984; 6: 362–365.
23. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону; 1997.
24. Горошинская И. А., Сурикова Е. М., Голотина Л. Ю. и соавт. Состояние плазматических мембран и процессы свободнорадикального окисления в крови больных с рецидивом рака яичников на этапах химиотерапевтического лечения. В кн.: Сидоренко Ю. С. (ред.) Органосохраняющие и реконструктивные операции у больных злокачественными опухолями. Сб. ст. М.; 2007: 48–55.
25. Гаркави Л. Х. Активационная терапия. Ростов-на-Дону: Ростовский университет; 2006.
26. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. 1. Екатеринбург: РИА Филантроп; 2002.
27. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. 2. Екатеринбург: РИА Филантроп; 2003.

Поступила 07.05.07