

////////////////////////////////////

РОЛЬ ОБЩИХ АНЕСТЕТИКОВ В МОДУЛЯЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Саввина И.А., Костарева А.А., Федоров А.В., Рутковский Р.В.,
Распутина Д.А., Малхозова А.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Саввина Ирина Александровна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Savvina_IA@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 28.09.2017
и принята к печати 13.10.2017.*

////////////////////////////////////

Резюме

Общие анестетики оказывают воздействие на иммунную систему. Такая иммуномодуляция может иметь как отрицательный, так и положительный эффект на исход хирургического вмешательства и отдаленные результаты лечения. Публикация посвящена обсуждению и систематизации данных о нарушении регуляции иммунной системы в периоперационном периоде, эффектах некоторых наиболее распространенных препаратов для анестезии на клетки иммунной системы и цитокины, а также возможные клинические проявления иммуномодуляции при использовании общих анестетиков.

Ключевые слова: общие анестетики, иммуномодуляция, системное воспаление, нейровоспаление, анестезиология

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (5): 28–37.

THE ROLE OF GENERAL ANESTHETICS IN MODULATION OF THE SYSTEMIC INFLAMMATION RESPONSE DURING PERIOPERATIVE PERIOD

Savvina I.A., Kostareva A.A., Fedorov A.V., Rutkovskiy R.V.,
Rasputina D.A., Malkhozova A.M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:
Irina A. Savvina
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341
E-mail: Savvina_IA@almazovcentre.ru

Received 28 September 2017;
accepted 13 October 2017.

Abstract

General anesthetics affect the immune system. Such immunomodulation can have both a negative and a positive effect on the outcome of surgical intervention and distant treatment results. Current review is devoted to the discussion and systematization of data on deregulation of the immune system in the perioperative period, the effects of some of the most common anesthetics on the immune cells and cytokines, as well as possible clinical manifestations of immunomodulation using general anesthetics.

Key words: general anesthetics, immunomodulation, systemic inflammation, neuroinflammation, anaesthesiology

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (5): 28–37.

Список сокращений:

IL1 β — интерлейкин 1 бета, IL6 — интерлейкин 6, TNF α — фактор некроза опухоли (TNF α)

Влияние анестетиков на работу иммунной системы

Хирургическая травма стимулирует эндокринный, метаболический, гемодинамический и иммунный ответ, который продолжается примерно несколько дней в послеоперационном периоде. Общепринято считать, что эффект анестетиков на иммунную систему весьма незначителен по сравнению с эффектами, оказанными большой хирургией или травмой, и, таким образом, анестетики не должны оказывать клинически значимого воздействия на иммунный статус и функции иммунокомпетентных клеток у здоровых пациентов I-II ASA, получающих анестезиологическое обеспечение на короткие операции [1]. Подразумевается, что у таких пациентов системный воспалительный ответ обычно сбалансирован, хорошо контролируется и ограничен по продолжительности. По данным Nomburger J.A. et al. (2006), иммуносупрессивный

эффект примерно в 20% случаев может не вызывать последствий у пациентов с нормальным иммунным статусом [2]. Если же пациент имеет генетическую предрасположенность к ослаблению иммунитета или уже скомпрометирован возрастом, наличием опухоли, сахарным диабетом или пониженным трофическим статусом, иммуносупрессивные эффекты анестетиков могут играть значимую роль в формировании послеоперационных инфекционных осложнений, особенно у больных с онкологическими заболеваниями, вызывая рост популяции оставшихся злокачественных клеток и новых метастазов, а также смертности [1, 3, 4]. В дополнение, все большее количество пожилых пациентов со сниженным иммунитетом нуждаются в проведении анестезии и интенсивной терапии. Таким образом, возможные иммуномодулирующие эффекты анестетиков требуют более глубокого изучения, а средства для анестезии необходимо выбирать, тщательно взвешивая все «за» и «против» с позиции их иммуномодулирующего влияния. Иммуносупрессивные эффекты анестетиков, которые приводят к противовоспалительному ответу,

могут быть терапевтически полезными в ряде ситуаций, таких как травма, сопровождающаяся развитием ишемии и реперфузии, синдром системного воспалительного ответа, острый респираторный дистресс — синдром [5]. Следовательно, эффекты анестетиков в отношении иммунной системы могут быть не только неблагоприятными, но также положительно влиять на исход операции и травмы у определенных групп пациентов. Поэтому понимание характера иммунологического воздействия препаратов для наркоза необходимо для ежедневного выбора общего анестетика конкретному пациенту врачом анестезиологом-реаниматологом.

Несмотря на быстрое развитие научных знаний в области анестезиологии и иммунологии за последние десятилетия, специфические механизмы, благодаря которым каждый препарат для анестезии действует на иммунную систему, остаются неясными [8]. Эффект анестетиков на иммунную систему был менее изучен *in vivo*, чем *in vitro*, а текущие исследования содержат противоречивую информацию. В настоящее время ни одна методика анестезии не может быть рекомендована в качестве оптимальной с позиции доказательной медицины и персонализированного подхода к лечению [4, 6, 7].

Периоперационная иммуносупрессия

Периоперационная иммуносупрессия у хирургических пациентов связана с нейроэндокринным стрессом, формирующимся через активацию вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Вызванный хирургическим стрессом выброс гормонов, таких как катехоламины (норэпинефрин, эпинефрин), адренкортикотропный гормон и кортизол, через автономную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось оказывает выраженные подавляющие эффекты на функции иммунокомпетентных клеток — моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов, экспрессирующих β_2 -адренорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, которые способствуют клеточной передаче сигнала для подавления синтеза провоспалительных цитокинов [9]. Более того, некоторые цитокины, такие как интерлейкин 1 бета (IL1 β), интерлейкин 6 (IL6), фактор некроза опухоли (TNF α) из моноцитов, макрофагов и лимфоцитов, активированных хирургическим стрессом, могут стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [10]. Следовательно, нейроэндокринная система так же, как провоспалительные и противовоспалительные цитокины, синергически дополняет их супрессивные эффекты на иммунную систему в периоперационном периоде [8].

Поддержание необходимого уровня нейровегетативной стабилизации в ответ на хирургический

стресс, интраоперационное моделирование необходимого больному гемодинамического профиля, миорелаксация, проведение инфузионной терапии, включая гемотрансфузию, контроль гипергликемии, гипотермии, купирование послеоперационной боли, все компоненты анестезиологического обеспечения, контролируемые анестезиологом-реаниматологом во время хирургического вмешательства и общей анестезии, являются причиной периоперационной иммуносупрессии. Предполагается, что средства для анестезии и продолжительность общей анестезии ухудшают некоторые аспекты системного воспалительного ответа, либо косвенно изменяя ответ на хирургический стресс, либо прямо нарушая функции иммунокомпетентных клеток [4, 6, 7, 11].

Средства для общей анестезии вызывают анальгезию, формируя определенный уровень антицицептивной защиты — сегментарный и супрасегментарный, ослабление хирургического стресса за счет влияния как на передачу нервных импульсов, так и на гуморальные механизмы с участием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, таким образом оказывая иммуномодулирующие эффекты [4, 6, 7]. В последнее время многочисленные исследования показали, что иммуносупрессия, вызванная хирургическим стрессом, средствами для анестезии и анальгезии, обычно применяющимися в хирургии и интенсивной терапии, может прямо влиять на функции иммунокомпетентных клеток [7]. Разнообразные *in vitro* эксперименты с человеческими иммунными клетками *ex vivo* [6], тесты *in vivo* [12] и модели на животных показывают широкий диапазон эффектов препаратов для анестезии на иммунную систему, включая изменение числа иммунных клеток, их функциональной активности и характера секреции разнообразных иммунных медиаторов, что влияет на воспалительный ответ в послеоперационном периоде [4, 6, 13].

Эффекты общих анестетиков на системное воспаление

Иммуномодулирующие эффекты анестетиков *in vitro* были впервые показаны более ста лет назад [11]. Возрастающие с каждым годом знания в этой области связаны с развитием фундаментальной науки, улучшением лабораторной техники и точными технологиями. Было показано, что в тех концентрациях, в которых анестетики применяются в клинике, разные средства для общей анестезии подавляют функции иммунного ответа по-разному [8].

Ингаляционные анестетики

Ингаляционные анестетики подавляют функции нейтрофилов, уменьшают пролиферацию лимфоцитов, подавляют высвобождение цитокинов из

клеток-моноклеаров периферической крови [4, 6, 14]. Известно, что галогенные анестетики подавляют провоспалительные цитокины в эпителиальных клетках легочных альвеол мышей [7]. В свою очередь, было показано, что воздействие летучих анестетиков и механической легочной вентиляции стимулирует повышенную экспрессию генов провоспалительных цитокинов [14]. Летучие анестетики влияют на экспрессию NO-синтазы, обратимо подавляя потенциал-зависимые кальциевые каналы, и уменьшают концентрацию внутриклеточного кальция. Таким образом, *in vitro* эффекты летучих анестетиков состоят преимущественно в угнетении иммунного ответа, носящего временной и дозо — зависимый характер [4, 7, 14].

Севофлюран

Рядом авторов было показано, что анестетическое прекондиционирование севофлюраном обеспечивает защиту от эндотоксемии, ишемически-реперфузионного повреждения при травме, ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [8]. Севофлюран уменьшает зависящую от толл-подобных рецепторов активацию такого известного транскрипционного фактора, как ядерный фактор каппа-би (NF- κ B), и регулируемую этими факторами экспрессию медиаторов воспаления [14]. Было показано, что севофлюран защищает от дисфункции эндотелия сосудов, вызванной окислительным стрессом и воспалением, путем активации эндотелиальной NO-синтазы и подавления NF- κ B [8, 14]. По некоторым данным, севофлюран более длительно подавляет выброс цитокинов, чем изофлюран и энфлюран [8].

Изофлюран

Воздействие изофлюрана приводит к снижению количества лейкоцитов и уровней системных провоспалительных цитокинов (TNF α , IL6, IL1 β), уменьшению активации макрофагов для поляризации M2 фенотипа [14]. Было выявлено, что эти эффекты зависят от протеинкиназ C и от системного подавления транскрипционного фактора NF- κ B [14]. Полученные данные дают возможность предположить, что воздействие летучих анестетиков вызывает системный противовоспалительный эффект. С другой стороны, было показано, что воздействие изофлюрана приводит к когнитивным нарушениям и небольшому повышению IL1 β и уровня активированной каспазы — 3 в гиппокампе как у молодых, так и у пожилых крыс [8]. Эти результаты позволяют предполагать, что изофлюран вызывает нейровоспаление, которое в дальнейшем приводит к когнитивным нарушениям.

Немного известно касательно механизмов стимуляции нейровоспаления летучими анестетиками,

но некоторыми авторами было показано, что изофлюран проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), повышая проницаемость внутрисосудистых веществ в ткань мозга. Недавние исследования показали, что воздействие на клетки нейроглиомы Grade 4 у человека 2% изофлюраном в течение 6 часов активирует транскрипционный фактор NF- κ B, повышая продукцию провоспалительных цитокинов [15]. Следовательно, локальная активация NF- κ B — это предполагаемый механизм изофлюран — индуцированного нейровоспаления за счет повышения продукции провоспалительных цитокинов [15]. Недавнее исследование уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет, которым без хирургического вмешательства выполнялась магнитно-резонансная томография с диагностической целью в условиях общей анестезии изофлюраном с помощью ларингеальной маски, показало, что статистически значимым было существенное повышение уровней IL1 β [16], указывающее на избирательную активацию иммунного ответа у детей в условиях общей анестезии изофлюраном.

Внутривенные анестетики.

Пропофол

Пропофол — агонист рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ослабляет некоторые функции, выполняемые нейтрофилами и моноцитами, включая окислительный стресс [17], хемотаксис [18], фагоцитоз [19] и поляризацию [7]. В то время как некоторые авторы показали, что возможности пропофола подавлять человеческие нейтрофилы и активацию комплемента связаны с его липидным носителем [7, 20], другие предполагают, что пропофол как минимум участвует в угнетении хемотаксиса человеческих нейтрофилов путем супрессии сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ [7, 18]. В допустимых клинических концентрациях пропофол вызывает супрессию хемотаксиса нейтрофилов [7, 18]. Эффекты пропофола в отношении подавления пролиферации были выявлены только у полиморфноядерных лейкоцитов, полученных от пациентов в критическом состоянии, у которых была первичная иммуносупрессия [21]. Также не было обнаружено уменьшения пролиферации лимфоцитов и высвобождения цитокинов в ответ на эндотоксин в общей культуре крови, полученной от здоровых добровольцев [7, 22]. На модели животных с эндотоксин-индуцированной травмой легких пропофол оказывал противовоспалительный эффект [8]. Молекулярный механизм этого до сих пор не изучен. Тем не менее, нет данных, свидетельствующих о том, что пропофол подавляет активацию транскрипционного фактора

NF-kB [7]. До сих пор предполагается, что пропифол вызывает только клеточно-опосредованные иммуномодулирующие эффекты на врожденный иммунитет, и что эти эффекты могут быть обусловлены его растворимостью в жирах [7].

Опиоиды

Связь между применением опиоидов и изменениями в организме пациента часто упоминается в медицинской литературе, первое описание относится к началу XIX века. Увеличение частоты локальных и системных инфекций у наркоманов, использующих опиоиды внутривенно, привело к заключению, что причина связи между применением опиоидов и инфекциями не может быть просто объяснена их инъекционным введением, но также тем, что опиаты сами по себе играют роль в изменении иммунных функций [23]. Различные эффекты опиоидов на иммунную систему зависят от используемого препарата, организма хозяина и длительности воздействия [24]. Морфин, фентанил, ремифентанил, метадон и кодеин показывают сильные иммуномодулирующие свойства, в то время как трамадол и бупренорфин имеют слабый иммунный эффект или его отсутствие [23]. Это свойство опиоидов часто связано с центральными нейроэндокринными, нейропаракринными и периферическими механизмами, и для периферических механизмов опосредовано μ -опиоидными рецепторами на иммунных клетках [23].

Центрально-опосредованные иммуномодулирующие эффекты опиоидов более выражены в тех случаях, когда опиоиды проникают через ГЭБ [25]. Хотя эффекты опиоидов широко применяются для уменьшения проявлений активации симпатического звена нервной системы, опиоиды сами по себе могут также быть причиной активации симпатической нервной системы, которая вызывает подавление пролиферации и функции популяций некоторых иммунных клеток, первичной и вторичной лимфоидной ткани [26]. Взаимодействие опиоидов с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и ее звеньями (выработкой адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола) — сложный, специфический процесс, зависит от времени суток и продолжительности введения опиоидов, с разными эффектами после острого и хронического применения. Получены данные о том, что кратковременное назначение опиоидов приводит либо к уменьшению, либо к отсутствию изменений в выработке АКТГ или глюкокортикоидов. Очевидно, что опиоиды истощают циркадный ритм АКТГ и кортизола, приводя к увеличению циркулирующих уровней этих гормонов, что может быть достаточным для развития иммуносупрессии [23]. Некоторые исследователи предположили, что μ -опиоидные рецепторы экспрессируются

на клетках-моноклеарах в периферической крови [7, 27, 28]. Тем не менее, недавние исследования не выявили каких-либо опиоидных рецепторов или их копий на моноклеарных клетках, забранных из венозной крови [23].

У морфина есть хорошо описанные дозозависимые, иммуносупрессивные эффекты. Известно, что морфин угнетает функцию моноцитов и нейтрофилов, цитотоксичность естественных киллеров, пролиферацию лимфоцитов и макрофагов и синтез цитокинов [7]. Морфин вызывает апоптоз, прямо активируя белки, участвующие в регуляции этого механизма клеточной гибели, подавляет функции лейкоцитов, повышая внутриклеточную концентрацию NO и цАМФ и негативно регулируя фактор NF-kB через NO — зависимые механизмы [7]. Недавние исследования эффектов синтетических опиоидов, использовавшихся в ходе общей анестезии показали, однако, не более чем транзиторные иммуномодулирующие изменения [4, 6, 7].

Известно, что фентанил усиливает цитотоксичность естественных киллеров и повышает их количество; однако выработка супероксида полиморфноядерными лейкоцитами и количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов остается неизменным у здоровых волонтеров [7, 29]. Эти эффекты фентанила на клетки-естественные киллеры кажутся центрально-опосредованными, так как фентанил не оказывает прямого эффекта на активность клеток — естественных киллеров. В двух исследованиях были рассмотрены синтетические опиоиды суфентанил и альфентанил с позиции их ингибирующих эффектов на миграцию лейкоцитов, активность клеток — естественных киллеров и митоген — индуцированную пролиферацию лимфоцитов [4, 6, 7, 30].

Тиопентал

Тиопентал — это один из наиболее изученных препаратов для общей анестезии, широко применяется для индукции наркоза. При назначении на длительный срок короткой или средней продолжительности действия барбитуратов, которые являются агонистами ГАМК-рецепторов, может нарасти ятрогенная иммуносупрессия. Высокая частота инфекций была описана у пациентов с черепно-мозговой травмой с повышенным внутричерепным давлением, которые получали продленную инфузию тиопентала [7, 31]. Его ингибирующие эффекты на неспецифическую иммунную систему были хорошо подтверждены в нескольких исследованиях. В клинически используемых концентрациях было показано супрессивное действие тиопентала на бактерицидные функции лейкоцитов, поляризацию нейтрофилов, хемотаксис, адгезию, фагоцитоз, окислительный стресс и хемотаксис моноцитов [7, 31]. Описанные ингибирующие эффекты тиопента-

ла указывают на прямое клеточно-опосредованное подавление иммунного ответа и сильный противовоспалительный эффект. В дополнение известно, что тиопентал подавляет митоген/антиген-вызванную пролиферацию лимфоцитов на разных питательных средах и снижает частоту выброса цитокинов в ответ на митогены или эндотоксины [32]. Недавние исследования позволили предположить, что тиопентал подавляет активацию транскрипционного фактора NF- κ B [7]. По мнению зарубежных коллег, клинически иммуносупрессивные эффекты тиопентала имеют второстепенное клиническое значение, поскольку он часто используется только для индукции в анестезию [18]. Нам же представляется весьма интересным с клинической точки зрения продолжение исследований в этом направлении, поскольку тиопентал входит в структуру нейровегетативной блокады у больных с острым церебральным повреждением, продолжительность проведения блокады определяется саногенетической направленностью процессов при остром повреждении головного мозга любой этиологии, сроки введения тиопентала могут быть продолжительными.

Дексмететомидин

Дексмететомидин — агонист α 2- адренергических рецепторов в определенных областях головного мозга, снижает уровень провоспалительных цитокинов в экспериментальном сепсисе [33] также, как у пациентов в критическом состоянии [4, 7] и у больных в послеоперационном периоде [34]. Значимое снижение количества лейкоцитов, уровней IL6, интерлейкина 8 (IL8), TNF α и С-реактивного белка (CRP) у пациентов, получавших дексмететомидин, показывает его противовоспалительный потенциал, когда он применяется как компонент нейровегетативной блокады в структуре анестезиологического обеспечения [4, 6, 7]. Несколько механизмов действия были приняты без доказательств для дексмететомидина, включая регуляцию синтеза цитокинов макрофагами и моноцитами при стресс-ответе на хирургическое воздействие, которые также могут быть опосредованы через α 2-адренорецепторы; подавление апоптоза, центральные симпатолитические эффекты, включая стимуляцию холинергического противовоспалительного пути; и антиноцицептивное действие, включая взаимодействие между болевыми и иммунными факторами (провоспалительными цитокинами) [4, 6, 7]. До сих пор, тем не менее, механизмы этих эффектов остаются неясными [35].

Мидазолам

Мидазолам — широко используемый препарат бензодиазепинового ряда, действует на ГАМК — рецепторы ЦНС, повышает нейрональную проницаемость для ионов хлора и приводит к гиперполяризации клеток. Известно, что мидазолам угнетает

определенные иммунные функции [36]. Мидазолам связывается с периферическими рецепторами макрофагов и модулирует их метаболический ответ на оксидативный стресс *in vitro*. Предположили, что клоназепам также связывается с рецепторами макрофагов и подавляет их способность вырабатывать IL1 β , IL6, TNF α независимо от Т-клеток [37]. Однако подтверждения данная гипотеза не получила. Результаты проведенных исследований показывают *in vivo* иммуносупрессивные свойства агонистов периферических и смешанных бензодиазепиновых рецепторов (мидазолама, диазепама), но не агонистов центральных рецепторов (клоназепама), которые действуют на функции фагоцитов, включая механизм защиты хозяина, а так же воспалительный ответ [36]. Мидазолам может вызывать супрессию функций нейтрофилов у человека и препятствовать активации клеток, вызванной TNF α *in vitro*, подавлять экспрессию IL6 в человеческих клетках мононуклеарах [38].

In vitro введение мидазолама в макрофаги, стимулированные липополисахаридом, подавляет оксидативный взрыв — синтез активных форм кислорода, активацию NF- κ B, активацию протеинкиназы p38, который, как было доказано, играет ключевую роль в синтезе липополисахарид-индуцированной циклооксигеназы-2 (COX2) и NO-синтазы путем стимуляции провоспалительных фенотипов макрофагов [39]. Несмотря на все вышесказанное, инфузия мидазолама не подавляла продукцию цитокинов у септических больных [36].

Кетамин

Кетамин — частичный антагонист NMDN-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, действует на разных уровнях воспаления, взаимодействуя с клетками иммунной системы, синтезом цитокинов и регуляцией воспалительных медиаторов [40]. Иммуносупрессивные эффекты кетамина были недавно обнаружены в связи с подавлением транскрипции факторов NF- κ B и белок активатор 1 (AP1), которые регулируют выработку некоторых провоспалительных медиаторов [41]. Предположение, что кетамин вмешивается в иммунитет, возникло в ходе ранних исследований по улучшению исходов у пациентов в критическом состоянии и в экспериментальной модели септического шока [42]. *In vivo*, при использовании кетамина в субанестетической дозе выявлено дозозависимое снижение смертности со значительным уменьшением выработки TNF α и IL6 у крыс с сепсисом [40, 43]. Внутривенное введение кетамина предотвращает выход альбумина из сосудистого русла в экспериментальной модели перитонита у крыс [43]. В других исследованиях в анестетических дозах кетамин ослабляет вызванное липополисахаридом повреждение печени со снижением COX2, NO-синтазы и активностью

NF- κ B-рецепторов [40, 43]. Эти данные точно показывают, что кетамин может вызывать противовоспалительный эффект *in vivo*. Противовоспалительные эффекты кетамина также были выявлены в клинических испытаниях. Низкие дозы кетамина 0,2–0,5 mg/kg значительно подавляют интраоперационное и послеоперационное повышение ИЛ6 и CRP в сыворотке крови пациентов, которым проводилось аорто-коронарное шунтирование с применением искусственного кровообращения [40, 43]. Однако, низкие дозы кетамина не показали противовоспалительных эффектов у пациентов низкого риска, которым проводилось коронарное шунтирование на работающем сердце. Поэтому мнение о противовоспалительных свойствах кетамина остается противоречивым [43].

Клиническое значение противовоспалительных эффектов общих анестетиков

Эффекты, оказываемые анестетиками на иммунитет, получены преимущественно в исследованиях *in vitro*, потому что клинические исследования на человеке более сложные, включающие такие характеристики, как тип и продолжительность хирургического вмешательства, послеоперационные осложнения у пациента. Хотя сложно определить сравнительное влияние хирургического стресса, средств для анестезии и анальгезии на иммунную систему человека, анестезиолог не должен игнорировать иммуносупрессивные эффекты средств для наркоза на иммунитет в периоперационном периоде [4].

В дополнение к влиянию на неспецифический клеточно-опосредованный иммунитет некоторые техники местной анестезии могут частично подавлять нейроэндокринный ответ на хирургическую травму. Субарахноидальные и эпидуральные блокады сдерживают вызванное хирургическим вмешательством повышение уровней эпинефрина, норэпинефрина и кортизола в плазме [44].

Отделение интенсивной терапии

В то время как легкий иммуносупрессивный эффект анестезии во время хирургического вмешательства менее важен вследствие ограниченной продолжительности воздействия, интенсивная терапия предполагает другой комплекс проблем. В отделении интенсивной терапии пациенты часто подвергаются воздействию анестетиков в течение нескольких дней и недель. Было показано, что побочные эффекты иммуносупрессии клинически важны у этих пациентов. В данном контексте уже в 1956 г. было описано угнетение костного мозга после пролонгированной вентиляции закисью азота [45].

Позднее в 1983 г. рост смертности в отделении интенсивной терапии был зарегистрирован после введения этомида для седации. Смертность па-

циентов, получавших седацию этомидом, составляла 77% против 28% у пациентов, которые не получали этот препарат. Позже было открыто, что этомидат подавляет синтез предшественника кортизола и таким образом понижает уровень кортизола в плазме [46]. Высокая частота инфекций также была описана у пациентов интенсивной терапии, длительно получавших инфузию тиопентала.

Пропофол или бензодиазепины наиболее часто используются для продленной седации в отделениях интенсивной терапии. Исследования на животных показали уменьшение защиты от инфекций, сопровождающее длительное введение пропофола так же, как и бензодиазепинов. Единственное исследование показало повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL6, TNF α) в плазме, сопровождающее длительное введение пропофола, в то же время при длительном введении бензодиазепинов выработка провоспалительных цитокинов уменьшалась. Чтобы избежать потенциально вредного эффекта длительной седации у больных в критическом состоянии, продолжительность седации и используемые дозировки должны быть уменьшены насколько это возможно, но не минимальные, так как эти пациенты иммунокомпрометированы. Рекомендованы ежедневные пробные пробуждения — диагностические «окна», чтобы уменьшить риск чрезмерной седации [4, 6, 7, 13].

Заключение

Длительное время предполагалось, что общие анестетики отрицательно влияют на разные аспекты функционирования иммунной системы, либо косвенно изменяя ответ на стресс, либо непосредственно воздействуя на работу иммунокомпетентных клеток. Хотя эти эффекты кратковременны и имеют малую значимость для пациентов с нормальной иммунной системой, у пациентов с ранее существующими иммунными нарушениями или полиорганной недостаточностью, а также в группах пациентов высокого риска влияние анестетика и выбор техники анестезии может иметь важное клиническое значение для периоперационного системного воспалительного ответа.

Эффект анестетиков на иммуномодуляцию при воспалении сложен, иммуносупрессия может привносить как позитивный, так и негативный вклад. Следовательно, выбор и использование средства для общей анестезии зависит от иммунного статуса каждого пациента. Возможные опасности ассоциируются с периоперационной иммуносупрессией, включая повышенный риск метастазирования опухоли и инфекции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008; 19: 349–353.
2. Homburger J, Meiler S. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19: 423–428.
3. Vallejo R, Hord E, Barna S, et al. Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2003; 22: 139–146.
4. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008; 22: 263–277.
5. Kelbel I, Weiss M. Anesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001; 14: 685–691.
6. Colcci D, Puig N, Hernandez P. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *AO Anesthetics*. 2013; 1: 21–38.
7. Schneemilch C, Schilling T, Bank U. Effects of general anesthesia on inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004; 18: 493–507.
8. Cruz F, Rocco P, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2017*. Edited by J.-L. Vincent. Springer, 2017: 401–413.
9. Elenkov I, Chrousos G. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 966: 290–303.
10. Kennedy B, Hall G. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1999; 50: 205–209.
11. Graham E. The influence of ether and ether anesthesia on bacteriolysis, agglutination and phagocytosis. *J Infect Dis*. 1911; 8: 147–175.
12. Simeonova G, Slovov E, Usunov R, et al. Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) during general and epidural anaesthesia in dogs. *Vet Res Commun*. 2008; 32: 619–626.
13. Fridman H, Newton C, Klein T. Microbial Infection, Immunomodulation, and Drugs of Abuse. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 209–219.
14. Yoon-Mi L, Byeng C, Kyung-Jin Y. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 242709.
15. Blum F, Zuo Z. Volatile anesthetics-induced neuroinflammatory and anti-inflammatory responses. *Med Gas Res*. 2013; 3: 16.
16. Whitaker E, Christofi F, Quinn K, et al. Selective induction of IL-1 β after a brief isoflurane anesthetic in children undergoing MRI examination. *J Anesth*. 2017; 31: 219–224.
17. Frohlich D, Rothe G, Schwall B, et al. Thiopentone and propofol, but not methohexitone nor midazolam, inhibit neutrophil oxidative responses to the bacterial peptide FMLP. *Eur J Anesthesiol*. 1996; 13: 582–588.
18. Jensen A, Dahlgren C. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth*. 1993; 70: 99–100.
19. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et al. Propofol inhibits human neutrophil function. *Anesth Analg*. 1998; 87: 695–700.
20. Cleary T, Pickering L. Mechanisms of intralipid effect on polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Lab Immunol*. 1983; 11: 21–26.
21. Pirtinkangas C, Perttinen J, Salo M. Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients. *Intensive Care Med*. 1993; 19: 299–302.
22. Hoff G, Bauer I, Larsen B, et al. Modulation of endotoxin-stimulated TNF- α gene expression by ketamine and propofol in cultured human whole blood. *Anaesthesist*. 2001; 50: 494–499.
23. Al-Hashimi M, Scott W, Thompson J, et al. Editor's choice: Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth*. 2013; 111: 80–88.
24. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med*. 2006; 20: s9-15.
25. Hernandez M, Flores L, Bayer B. Immunosuppression by morphine is mediated by central pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 267: 1336–1341.
26. Hall D, Suo J, Weber R. Opioid mediated effects on the immune system: sympathetic nervous system involvement. *J Neuroimmunol*. 1988; 83: 29-35.
27. Bidlack J. Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000; 7: 719–723.
28. Ritten H, Brack A, Machelska H, et al. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology*. 2001; 95: 500–508.
29. Jacobs R, Kars M, Scheinichen D, et al. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int J Immunopharmacol*. 1999; 21: 445–454.
30. Sacerdote P, Gaspani L, Rossoni G, et al. Effect of the opioid remifentanyl on cellular immune response in the rat. *Int J Immunopharmacol*. 2001; 1: 713–719.
31. Eberhardt K, Thimm B, Spring A, et al. Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study. *Infection*. 1992; 20: 12–18.
32. Chanimov M, Berman S, Weissgarten J, et al. Substances used for local and general anaesthesia in culture. *Eur J Anaesth*. 2000; 17: 248–255.
33. Cavalcanti V, Santos C, Samary C, et al. Effects of short-term propofol and dexmedetomidine on pulmonary morphofunction and biological markers

in experimental mild acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014; 203:45-50.

34. Kang S, Kim Y, Hong T, et al. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57:480-487.

35. Li B, Li Y, Tian S, et al. Anti-inflammatory effect of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 12342.

36. Memis D, Hekimoglu S, Vatan I, et al. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2007; 98:550-552.

37. Zavala F, Haumont J, Lenfant M. Interaction of benzodiazepines with mouse macrophages. *Eur J Pharmacol.* 1984; 106: 561-566.

38. Nishna K, Akamatsu H, Mikawa K, et al. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg.* 1998; 86: 159-165.

39. Kim S, Son S, Lee S, et al. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology.* 2006; 105: 105-110.

40. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammation effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2011; 62:47-58.

41. Welters I, Hafer G, Menzebach A, et al. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, Interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg.* 2010; 110:934-941.

42. Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2013; 19:403-410.

43. Hirota K, Lambert D. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J Anaesth.* 2011; 107:123-126.

44. Hahnenkamp K, Herroeder S, Hollman M. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004; 18:509-527.

45. Lassen H, Henriken E, Neukirch F, et al. Treatment of tetanus; severe bone marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet.* 1956; 270:527-530.

46. Fellows I, Byrne A, Allison S. Adrenocortical suppression with etomidate. *Lancet.* 1983; 2: 54-55.

Информация об авторах:

Саввина Ирина Александровна, д.м.н., доцент, гл. науч. сотрудник «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова» филиала ФГБУ «Наци-

ональный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

48. Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Федоров Антон Владимирович, к.б.н., зав. НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рутковский Роман Валерьянович, зав.отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 12 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Распутина Дарья Алексеевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 12 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Малхозова Анна Мухарбиевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 12 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Irina A. Savvina, MD, PhD, Almazov National Medical Research Centre, chief research scientist of Russian Polenov Neurosurgical Institute, associate professor, North-West State Mechnikov Medical University, professor of the chair of anaesthesiology and reanimatology named after V.L.Vanevskiy;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Director of the Institute of molecular biology and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Anton V. Fedorov, PhD, Head of the laboratory of molecular and cellular mechanisms of atherosclerosis, Institute of molecular biology and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Roman V. Rutkovskiy, Head of the department of anaesthesiology, reanimatology and intensive care, Almazov National Medical Research Centre;

Daria A. Rasputina, anaesthesiologist-reanimatologist of the department of anaesthesiology, reanimatology and intensive care, Almazov National Medical Research Centre;

Anna M. Malkhozova, anaesthesiologist-reanimatologist of the department of anaesthesiology, reanimatology and intensive care, Almazov National Medical Research Centre.