

# ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	8
ВВЕДЕНИЕ .....	10
Глава 1. ПРЕДПОСЫЛКИ МЕТОДА СОЧЕТАННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ .....	12
1.1. Седация .....	12
1.2. Аналгезия .....	13
1.3. Миорелаксация .....	25
1.4. Нейровегетативная стабилизация .....	26
1.5. Поддержание газообмена .....	30
1.6. Регуляция гемодинамики .....	31
1.7. Управление метаболизмом .....	31
Глава 2. ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ГИПЕРАКТИВАЦИИ СИМПАТИКО- АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ .....	34
2.1. Суточные, возрастные и сезонные изменения скорости экскреции катехоламинов с мочой как показатель реактивности симпатико- адреналовой системы .....	34
2.2. Предотвращение во время операций гиперактивации симпатико- адреналовой системы и нейроциркуляторных повреждений внутренних органов .....	38
Глава 3. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ВЫСОКОГО УРОВНЯ НЕЙРОАКСИАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ И ГРУДНОЙ ПОЛОСТЕЙ .....	45
Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	52
4.1. Общая характеристика пациентов .....	52
4.1.1. Характеристика больных, оперированных в условиях СКСЭА .....	52
4.1.2. Характеристика больных, оперированных в условиях многокомпонентной общей анестезии .....	58
4.2. Методы исследования .....	56
4.3. Методы анестезиологического обеспечения операций .....	57
4.3.1. Сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия .....	58
4.3.2. Многокомпонентная общая анестезия .....	62

Глава 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ....	64
5.1. Развитие эффекта спинальной анестезии .....	64
5.2. Регуляция системной гемодинамики .....	65
5.3. Регуляция легочной вентиляции, газообмена и кислотно-основного состояния .....	73
5.4. Показатели кровопотери, кровезамещения и диуреза .....	77
5.5. Показатели функционального состояния и реактивности симпатико- адреналовой системы .....	80
5.6. Концентрация кортизола в сыворотке крови .....	85
5.7. Концентрация глюкозы в сыворотке крови .....	88
5.8. Состояние показателей свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты .....	91
5.9. Показатели электролитного состава и осмолярности плазмы .....	92
5.10. Влияние метода сочетанной комбинированной спинально- эпидуральной анестезии на течение послеоперационного периода .....	94
5.11. Осложнения анестезиологического обеспечения .....	97
5.12. Осложнения хирургического происхождения .....	98
5.13. Лекарствосберегающие эффекты сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии .....	99
5.14. Клинические наблюдения .....	100
Глава 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ .....	110
6.1. Продолжительность операций, объемы кровопотери, кровезамещения и диуреза .....	110
6.2. Показатели системной гемодинамики .....	111
6.3. Показатели газообмена в легких и кислотно-основного состояния .....	113
6.4. Скорость экскреции катехоламинов с мочой .....	114
6.5. Динамика концентрации кортизола в сыворотке крови .....	115
6.6. Динамика концентрации глюкозы в сыворотке крови .....	117
6.7. Перекисное окисление липидов .....	117
6.8. Электролитный состав и осмолярность плазмы .....	118
6.9. Течение послеоперационного периода .....	119
Глава 7. АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВНУТРИБРЮШНЫХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ОПЕРАЦИЙ БЕЗ МИОРЕЛАКСАНТОВ .....	121
Глава 8. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ .....	124
8.1. Функциональная морфология иммунной протеолитической системы комплемента и содержание иммуноглобулинов разных классов и подклассов в условиях операционного стресса .....	124
8.2. Связь иммунной системы с анестезиологическим обеспечением .....	125

8.3. Представление о контактной системе .....	128
8.4. Роль цитокинов .....	129
8.5. Показатели гуморального иммунитета при операциях в условиях многокомпонентной общей анестезии .....	130
8.5.1. Цитолитическая активность и емкость иммунной системы комплемента .....	130
8.5.1.1. Общие изменения цитолитической активности и емкости системы комплемента .....	130
8.5.1.2. Изменение цитолитической системы комплемента по классическому пути активации .....	130
8.5.1.3. Изменение цитолитической системы комплемента по альтернативному пути активации .....	133
8.5.2. Активность сериновых протеиназ плазмы при многокомпонентной общей анестезии, иммунные аспекты. Изменение содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и подклассов иммуноглобулина G (G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub> , G <sub>3</sub> , G <sub>4</sub> ) .....	135
8.6. Показатели гуморального иммунитета при операциях в условиях сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии .....	136
8.6.1. Показатели цитолитической активности и емкости иммунной системы комплемента при сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии .....	136
8.6.1.1. Общие изменения цитолитической активности и емкости системы комплемента .....	136
8.6.1.2. Изменения иммунной системы комплемента по классическому пути активации .....	137
8.6.1.3. Изменение цитолитической системы комплемента по альтернативному пути активации .....	138
8.6.2. Активность сериновых протеиназ плазмы при сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии, иммунные аспекты .....	140
8.7. Иммунологические показатели адекватности анестезиологического обеспечения .....	141
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>143</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>150</b>

# АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ВЫСОКОГО УРОВНЯ НЕЙРОАКСИАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ И ГРУДНОЙ ПОЛОСТЕЙ

Как уже указывалось, наиболее эффективными методами блокады ноцицептивной импульсации при абдоминальных и торакальных операциях являются СА, ЭА и СКСЭА (Шанин Ю. Н. и соавт., 1972; Щелкунов В. С., 1976; Страшнов В. И. и соавт., 1986, 2008; Корячкин В. А., Страшнов В. И., 2000; Забродин О. Н., Страшнов В. И., 2001; Овечкин А. М., 2001; Мамедов А. Д., 2004; Корячкин В. А., 2005; Бандар А. И., 2009; Eldor J., 1995; Rodgers A. et al., 2000; Kehlet H., 2001; и др.).

При этом для адекватного прерывания ноцицептивных импульсов *при внутрибрюшных операциях* необходимо создать достаточно широкую и постоянную зону сенсорной блокады (от Th<sub>1</sub> до L<sub>2-3</sub>).

Необходимость создания столь высокого уровня СЭА основана на анатомо-физиологических данных об иннервации передней брюшной и грудной стенок и органов брюшной и грудной полостей (Воробьев В. П., Синельников Р. Д., 1948; Синельников Р. Д., Синельников Я. Р., 1966; Ноздрачев А. Д., 1978, 1981; Хаулике И. Д., 1978; Wright S., 1956; Bonica J. J., 1968; Ganong W. F., 1989), на чем следует остановиться подробнее.

Область разреза передней брюшной стенки иннервируется соматическими нервами — разветвлениями передних абдоминальных ветвей межреберных стволов с двух сторон. Нижний угол разреза, доходящий до пупка, иннервируется от спинномозговых корешков X торакального сегмента. Верхний угол раны, находящийся на уровне мечевидного отростка, иннервируется от VII грудного сегмента. Однако, учитывая наложение иннервации из соседних сегментов, зона анестезии, иннервируемая соматическими нервами, должна простираться по крайней мере от Th<sub>5</sub> до Th<sub>12</sub>.

Далее, после вскрытия брюшной полости хирург манипулирует в глубокой ране в области поддиафрагмального пространства.

**Иннервация органов брюшной полости** происходит от обширных разветвлений блуждающих и диафрагмальных нервов, а также густой сети узлов, ветвей и сплетений симпатической нервной системы.

В иннервации органов «верхнего этажа» брюшной полости принимают участие большие чревные нервы (nn. splanchnici majores), формируемые из серых соединительных ветвей Th<sub>5</sub>—Th<sub>9</sub>-сегментов спинного мозга. В состав больших чревных нервов могут включаться симпатические во-

локна из вышележащих сегментов ( $Th_3$ – $Th_4$ ), а также нижележащих ( $Th_{10}$ ) сегментов.

Средние и нижние отделы брюшной полости снабжаются также малыми ( $Th_{10}$ – $Th_{11}$ ) и наименьшими чревными нервами ( $Th_{12}$ – $L_2$ ): nn. splanchnici minores et minimores.

В превертебральной области поддиафрагмального пространства чревные и блуждающие нервы сливаются с тремя парами ганглиозных образований, главными из которых являются чревные, верхние брыжеечные и почечные, тесно связанные между собой густой сетью нервных волокон. Они сообщаются также с верхними поясничными ганглиями, диафрагмальными нервами, нижним брыжеечным и подчревными ганглиями. Вышеуказанные ганглии располагаются по передней или боковым поверхностям брюшной аорты вблизи от мест отхождения чревного ствола (truncus celiacus), верхней брыжеечной и почечных артерий.

Чревое или солнечное сплетение является центральным распределительным узлом для чревных (симпатических) и блуждающих (парасимпатических) нервов. Исходящие из этих узлов эфферентные и афферентные нервные волокна образует ряд вторичных сплетений: почечно-надпочечные, диафрагмальные, желудочные, поджелудочное, селезеночное, тонкокишечные, толстокишечные и др.

Известно, что ноцицептивные импульсы из большинства внутренних органов грудной и брюшной полостей проводятся через волокна симпатической нервной системы, паравертебральные симпатические стволы и задние корешки спинного мозга от первого грудного до второго поясничного сегментов ( $Th_1$ – $L_2$ ). Именно поэтому симпатэктомия эффективно купирует боли, связанные с импульсацией, исходящей из сердца, желудка и кишечника. Однако болевые импульсы из пищевода, трахеи и глотки передаются по афферентным путям блуждающего и языкоглоточного нервов.

Основными воздействиями, к которым висцеральные болевые волокна чувствительны, являются спазм или растяжение стенки кишечника, желудка или желчного пузыря, воспалительные или химические повреждения брюшины, растяжение капсулы органа — например, печени, желчного пузыря (Гайтон А. К., Холл Д. Э., 2008).

В результате многочисленных исследований о путях следования висцеральных афферентных волокон в ЦНС было установлено, что они находятся как в симпатических, так и в парасимпатических нервах (Делов В. Е. и соавт., 1953–1962; Черниговский В. Н., 1960; Iggo A., 1966). Афферентные волокна от внутренних органов проходят также в периваскулярных сплетениях (Григорьева Т. А., 1948; Долго-Сабуров Б. А., 1958; Куприянов В. В., 1959). Это доказывается тем, что растяжение внутренних органов сопровождается рефлекторными изменениями АД и дыхания в условиях, когда все нервы органа были пересечены и он сохранил связи с ЦНС только с помощью периваскулярных сплетений.

Физиологические исследования позволили установить, что афферентные пути от органов брюшной и тазовой полостей у кошки и собаки идут в нескольких нервных стволах и сплетениях и вступают в ЦНС на многих уровнях, начиная с нижних отделов спинного мозга, заканчивая продолговатым мозгом. Существует перекрытие в одном органе афферентных путей из разных отделов ЦНС и перекрытие в одном отделе ЦНС афферентных путей, идущих из многих органов. Таким образом, сформулировано и обосновано положение о множественности и многосегментарности висцеральных афферентных путей (Голуб Д. М., 1957; Плечкова Е. К., 1960; Булыгин И. А., 1981).

**Блуждающий нерв** является смешанным, участвует в вегетативной, двигательной и чувствительной иннервации. Он снабжает двигательными парасимпатическими волокнами все органы грудной и брюшной полостей (кроме надпочечников), а также иннервирует несколько скелетных мышц шеи, глотки и гортани и, кроме того, оказывает влияние на ритм сердца, желудочно-кишечную перистальтику, потоотделение. Правая ветвь нерва подходит к синоатриальному узлу, левая — иннервирует а-в узел. Стимуляция вагуса вызывает брадиаритмию и блокаду а-в узла. Установлено, что 80–90% нервных волокон вагуса являются афферентными, передающими сигналы о состоянии внутренних органов в ЦНС. Чувствительные волокна вагуса от многих внутренних органов образуют в продолговатом мозге одиночный тракт и заканчиваются в чувствительном ядре солитарного тракта. Д. М. Хендерсон (1997) считает, что вагус не передает боль от кишечника, так как висцеральная боль передается только по спинномозговым афферентным путям. В то же время известно, что в структуре вагуса находятся симпатические волокна, которые в верхней части шеи анастомозируют с симпатическими веточками от верхнего и среднего шейных ганглиев (Ноздрачев А. Д., 1981). Следует полагать, что эти симпатические волокна являются проводниками висцеральной боли. Значительная часть афферентных волокон в составе вагуса направляются к чувствительным клеткам *gangl. nodosum*, другая часть — к звездчатому узлу, к нижним шейным и верхним грудным, а иногда к более каудально расположенным спинальным ганглиям (Ноздрачев А. Д., 1981). Так как симпатические волокна проводят как эфферентные, так и афферентные импульсы, по-видимому, последние и являются носителями ноцицептивной информации. Таким образом, при операциях на органах «верхнего этажа» брюшной полости в условиях СЭА для эффективного прерывания потока ноцицептивных импульсов по соматическим и висцеральным нервам необходимо создать высокий уровень сенсорной блокады (до Th<sub>1</sub>).

**При внутригрудных операциях** требуется блокада верхнегрудных и шейных сегментов спинного мозга вплоть до уровня С<sub>2</sub>–С<sub>3</sub>. Это область отхождения от плечевого сплетения нервов, иннервирующих поверхностные слои грудной клетки, грудные мышцы и диафрагму. При

этом п. phrenicus ( $C_{3-5}$ ) иннервирует диафрагму и ее грудную и брюшную поверхности; п. thoracicus longus ( $C_5-C_7$ ) — переднюю зубчатую мышцу; п. lateralis pectoralis ( $C_5-C_7$ ) — большую грудную мышцу; п. medialis pectoralis ( $C_8-Th_1$ ) — малую грудную мышцу; п. thoracalis dorsalis ( $C_6-C_8$ ) — широчайшую мышцу спины.

Существенное значение для эффективной блокады ноцицептивных импульсов, исходящих из внутренних органов грудной полости, имеют сведения о чувствительной иннервации внутриполостных структур. Бронхи и альвеолярная паренхима получают свою афферентную иннервацию в основном от чувствительных нейронов gangl. nodosum n. vagi. Другим источником афферентной иннервации легких являются нейроны чувствительных межпозвоночных узлов на уровне  $Th_2-Th_3$ . Благодаря исследованиям по чувствительной иннервации сердца, аорты, пищевода, желудка, проведенным Б. И. Лаврентьевым и его сотрудниками (1948), установлено, что эти органы получают афферентную иннервацию из двух источников: от чувствительных клеток gangl. nodosum и от нейронов межпозвоночных ганглиев. Этими же работами было показано, что афферентные нервные волокна от внутренних органов идут совместно с волокнами вегетативной нервной системы. Д. М. Голуб и его сотрудники (1957) установили, что спинномозговые чувствительные проводники, идущие от органов брюшной полости и малого таза, следуют по симпатическим нервам. В тех случаях, когда на пути афферентных волокон располагаются симпатические ганглии, они проходят через них транзитом.

Показано, что афферентные волокна от сердца идут через звездчатые ганглии. После удаления последних развивалась дегенерация рецепторов миокарда. Т. А. Григорьева (1948) в стенках грудной аорты наблюдала наличие толстых мякотных нервных волокон, достигающих аорты в составе симпатических сплетений. В. И. Ильина (1960), удаляя чувствительные межпозвоночные ганглии на разных уровнях спинного мозга, наблюдала перерождение значительного количества афферентных нервных волокон в составе пограничного симпатического ствола. Ею было показано, что чувствительные волокна нижних грудных и поясничных спинномозговых ганглиев идут по симпатической цепочке в краниальном направлении вплоть до верхнего шейного узла, а из верхних грудных спинномозговых ганглиев — в каудальном направлении и проходят в брюшном отделе пограничного ствола и симпатических сплетениях брюшной полости. Автор считает, что звездчатый узел и полулунные ганглии солнечного сплетения являются основными коллекторами, через которые чувствительные нервные волокна проходят от органов грудной и брюшной полостей в ЦНС.

Нам представляется, таким образом, что симпатический ствол (truncus sympathicus) является «улицей с двусторонним движением». Из этого можно сделать вывод, что **афферентные волокна от внутренних**

**органов, вступая в пограничный симпатический ствол, могут войти в спинной мозг через спинномозговые ганглии задних корешков на любом уровне.** Поэтому, чтобы эффективно прервать поток ноцицептивных импульсов из органов брюшной и грудной полостей в ЦНС, необходимо блокировать спинномозговые сегменты на всем протяжении от Th<sub>1</sub> до L<sub>2-3</sub>. Очевидно, что с помощью традиционной, ограниченной по протяженности, ЭА достичь этого проблематично. Для этого потребуются большой объем раствора местного анестетика, что может привести к общей интоксикации. Потому необходима СА, при которой раствор местного анестетика распространяется с большей легкостью вдоль всего спинного мозга при инъекции значительно меньших объемов анестетика.

Ноцицептивная импульсация может также передаваться в ЦНС по **диафрагмальному нерву**. Он является смешанным: своими двигательными волокнами иннервирует диафрагму, чувствительные ветви идут к плевре и перикарду. Некоторые из конечных ветвей нерва проходят сквозь диафрагму в брюшную полость и анастомозируют с симпатическими сплетениями диафрагмы, посылая веточки к брюшине, связкам печени и к самой печени. Своими волокнами в грудной полости он снабжает сердце, легкие, вилочковую железу, а в брюшной полости он связан с чревным сплетением и через него иннервирует ряд внутренностей. Диафрагмальный нерв принимает симпатические волокна от двух нижних шейных узлов симпатического ствола. Последние, в свою очередь, имеют источником своего происхождения верхнегрудные сегменты спинного мозга (Th<sub>1</sub>—Th<sub>5</sub>). Таким образом, это обстоятельство также диктует необходимость проведения СЭА при внутригрудных операциях с верхним уровнем до С<sub>2</sub>. Для адекватной блокады ноцицептивных импульсов на уровне L<sub>3</sub>—L<sub>4</sub> требуется субарахноидальное введение не менее 8—10 мл 2%-ного изобарического р-ра лидокаина в комбинации с 2 мл фентанила. При внутригрудных операциях доза лидокаина должна быть не менее 12 мл.

Эти величины были получены нами при сопоставлении объема введенного 2%-ного р-ра лидокаина с фентанилом и уровня СА спустя 7—9 мин после инъекции (рис. 2).

Из рис. 2 видно, что нет точного соответствия между дозой лидокаина и уровнем СА. Например, при введении 8 мл 2%-ного р-ра лидокаина уровень сенсорной блокады может колебаться от Th<sub>12</sub> до Th<sub>2</sub>. При введении 10 мл лидокаина уровень анестезии повышается до Th<sub>7</sub>—Th<sub>2</sub>. Такое несоответствие, по-видимому, может быть связано не только с ростом больного, но и с анатомическими особенностями субарахноидального пространства. Последнее, возможно, обусловлено возрастными склеротическими изменениями соединительнотканых тяжей, соединяющих паутинную и мягкую оболочки, вследствие чего они утолщаются и затрудняют распространение раствора по субарахноидальному простран-



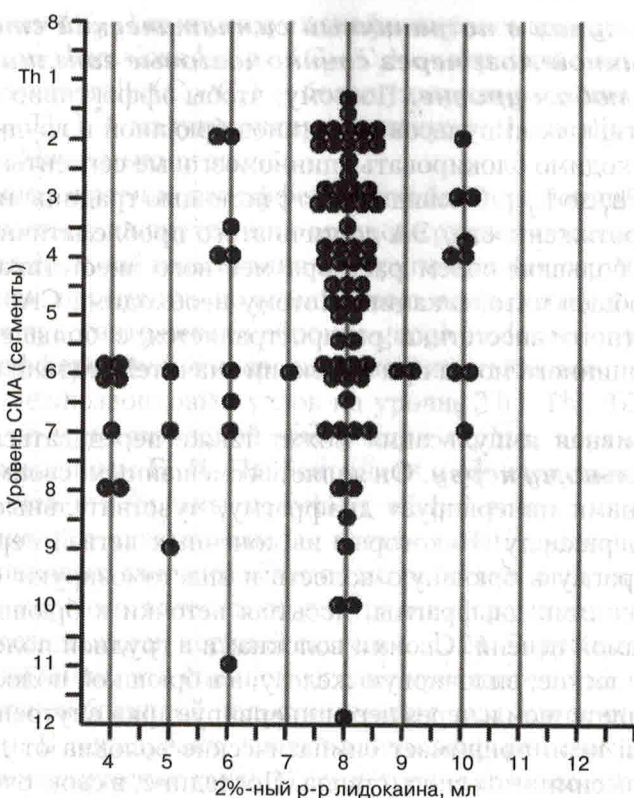


Рис. 2. Соотношение между дозой лидокаина и уровнем сенсорной блокады: СМА — спинномозговая анестезия

ству. Для подтверждения этого предположения нами были сопоставлены пол, возраст и уровень сенсорной блокады при введении одной и той же дозы лидокаина (8 мл 2%-ного р-ра лидокаина плюс 100 мкг фентанила).

Из рис. 3 складывается впечатление, что при введении одной и той же дозы и объема раствора распространение СА в краниальном направлении происходит легче у женщин. Объяснить этот факт, по-видимому, можно тем, что атеросклеротические процессы, в частности в эпидуральном пространстве, более распространены у мужчин в связи с особенностями их образа жизни: более выраженные психоэмоциональные нагрузки, курение, потребление алкоголя, недостаток физической активности и т. д. Это согласуется с тем, что частота и выраженность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: атеросклероз, ИБС, ГБ, ишемия сосудов нижних конечностей, язвенная болезнь, рак желудка и др. у мужчин по сравнению с женщинами выше.

Таким образом, из анатомо-физиологических данных следует, что для адекватной блокады афферентных ноцицептивных импульсов при верхнебрюшных и внутригрудных операциях необходим по существу тотальный спинальный блок. Одновременно с развитием широкой зоны СЭА

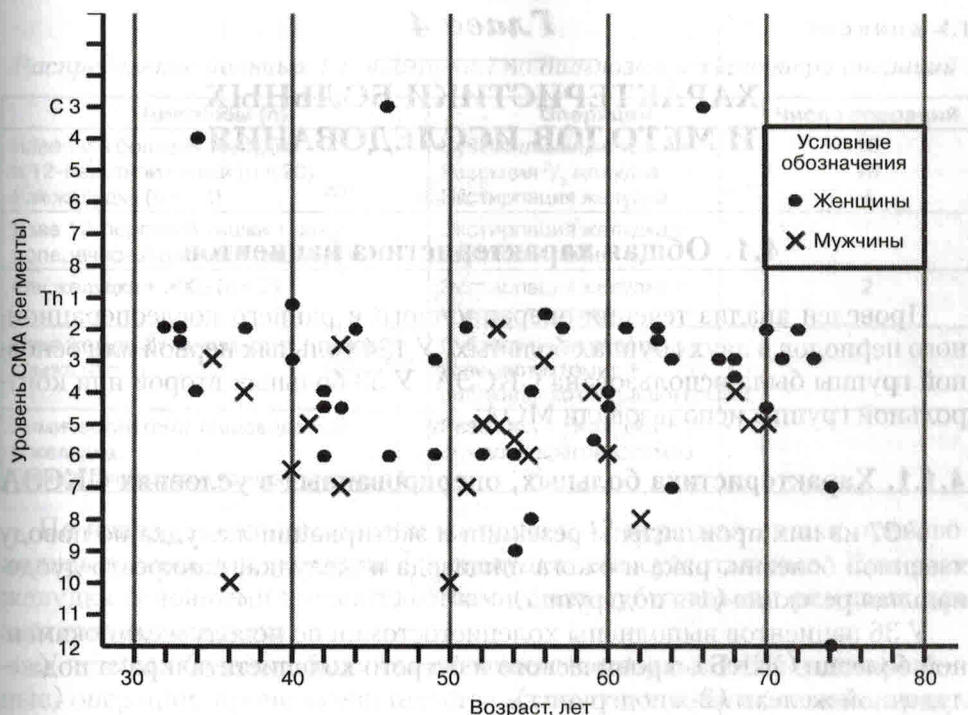


Рис. 3. Соотношение между полом, возрастом и уровнем сенсорной блокады при спинальном введении 8 мл 2%-ного р-ра лидокаина и 100 мкг фентанила

происходит блокада симпатических преганглионарных волокон на всем протяжении их выхода из спинного мозга (от Th<sub>1</sub> до L<sub>2-3</sub>), т. е. имеет место тотальная десимпатизация. Параллельно с этим развивается блокада и двигательных волокон, исходящих из передних рогов блокированных сегментов спинного мозга, т. е. развивается миорелаксация.

В результате происходит фармакологическое разобщение ЦНС от области операции как в афферентном, так и в эфферентном звеньях и организм в целом и его ССС, в частности, становятся «безучастными», не отвечающими на ноцицептивные импульсы, передаваемые как по соматическим, так и по висцеральным нервам.

# ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

## 8.1. Функциональная морфология иммунной протеолитической системы комплемента и содержание иммуноглобулинов разных классов и подклассов в условиях операционного стресса

Важнейшее место в ходе нашего исследования занимала объективная оценка адекватности выполненных вариантов анестезии. Осуществляли мониторинг основных показателей жизнедеятельности организма, а также использовали диагностические мероприятия, отдельно на дооперационном этапе, в наиболее травматический момент операции, непосредственно после ее окончания, утром следующего дня в ОРИТ и в ряде случаев на 2-е, 3-и, 7-е, 10-е и 13-е сут после операции. В частности, в качестве одного из критериев эффективности проводимой анестезии оценивали состояние протеолитических каскадных реакций специфического и неспецифического гуморального иммунитета.

Иммунный гомеостаз в организме обеспечивается не только иммунокомпетентными клетками, но и гуморальными механизмами, в том числе протеолитической системой комплемента. При операционном стрессе происходит активация большого числа протеиназ, что может приводить к повышенному расходованию их зимогенных форм. Кроме того, снижается ингибиторный потенциал плазмы крови, обеспечивающий динамическое равновесие системы «протеаза — ингибитор протеазы» (Мамедов А. Д., Ролина Е. К., 2003).

Иммунную резистентность организма оценивали по параметрам гемолитической **активности** системы комплемента в сыворотке крови: во-первых, lag-периоду (lag — латентный период комплементзависимого гемолиза), во-вторых, максимальной скорости гемолиза ( $V_{max}$ ), которую определяли кинетическим методом (Халяпин Б. Д., Прокофьев А. А.) и гемолитической **емкости** системы комплемента (ГЕК) по методу Л. В. Галевской. Исследовали классический путь активации комплемента (КПК), используя в качестве клеток-мишеней сенсibilизированные эритроциты барана и альтернативный путь активации комплемента (АПК), инициируемый эритроцитами кролика. АПК определяли в  $Mg^{2+}$ -ЭГТА-буфере, предотвращающем активацию комплемента по классическому пути.

Lag (t) представляет собой время от момента внесения эритроцитомышеней в исследуемую сыворотку до начала их лизиса и выражается в секундах; в этот период происходит каскад реакций ограниченного

протеолиза и формируются комплексы мембранной атаки на чужеродную клетку. Измеряя максимальную величину скорости лизиса, регистрировали «работу» комплекса мембранной атаки по лизису клеток. Величину ГЕК определяли путем последовательного добавления в инкубационную смесь равных порций стандартной взвеси эритроцитов до полного прекращения гемолиза. ГЕК выражали в количестве порций эритроцитов, лизированных 0,1 мл сыворотки крови.

Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и подклассов иммуноглобулина G ( $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ), являющихся факторами специфического гуморального иммунитета, оценивали методом иммуноферментного анализа. Сериновую протеолитическую активность плазмы крови определяли по гидролизу бензоил-аргинин-пара-нитроанилида (БАПНА) по методу Эрлангера – Шатерникова.

## 8.2. Связь иммунной системы с анестезиологическим обеспечением

Предотвращение иммунной несостоятельности в периоперационном периоде является непременным условием нормального протекания восстановительных процессов в ране и в организме в целом. Система комплемента является протеолитической системой раннего иммунного реагирования, защитное действие которой проявляется уже во время операции (Мамедов А. Д., Ролина Е. К., 2002; Бельтюков П. П. и соавт., 2014). При неадекватной анестезии уже во время операции и в раннем послеоперационном периоде может происходить снижение показателей функциональной активности системы. Чаще такое ослабление происходит за счет снижения концентрации компонентов C3-, C4-, C5-, C1-ингибитора. Это приводит к дефициту иммунной резистентности организма (Бельтюков П. П. и соавт., 2012; Wanschel M. et al.; Tarnok A. et al.). В литературе описаны результаты исследований, свидетельствующих об ингибировании комплемента некоторыми из лекарственных препаратов, используемых при многокомпонентной общей анестезии (МОА). Это относится к таким веществам, как закись азота, фторотан, энфлуран, изофлуран, тиопентал натрия, дроперидол, фентанил, кетамин и диприван, которые снижают активность важнейшего компонента комплемента C3, а также способность иммунокомпетентных клеток к миграции (Hashimoto H. et al.; Erskine R. et al.; Launo C. et al.; Sprang J. et al.; Duncan P. G. et al.; Hofbauer R. et al.).

Активация системы комплемента происходит двумя основными механизмами: в случае, если к моменту встречи организма с антигеном в последнем уже есть специфические к этому антигену антитела, включается классический путь активации системы (КПК). При этом к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, образующих с антигеном иммунные комплексы, присоединяется свободный компонент C1q и образуется активный комп-

лекс C1—C1q (C1r C1s)<sub>2</sub>, субкомпонент которого C1s гидролизует белковые компоненты C4 и C2, обеспечивая образование и сборку C3-конвертазы классического пути (C4bC2a) × Ca<sup>2+</sup> и последующую активацию каскада комплемента, завершающуюся образованием комплекса мембранной атаки. Таким образом, классический путь комплемента реализует специфический немедленный гуморальный иммунитет, проявляющийся в иммунном цитолизе, опсонизации иммунных комплексов и активации фагоцитоза.

Аналогичный классическому пути лектинзависимый путь активации комплемента исключает медленную стадию формирования антител. Иницирующую роль в этом пути играют липополисахариды поверхностного аппарата чужеродных клеток, которые связываются с маннансвязывающим белком (МВР). Далее МВР играет роль промотора классического пути; через активацию маннан-ассоциированной сериновой протеиназы (МАСР), которая по своей организации и функциям похожа на C1s-компонент КПК, а значит, гидролизует компоненты C4 и C2, что приводит к формированию C3-конвертазы КПК. При первом контакте с новым чужеродным бактериальным или вирусным антигеном, его фрагментами или веществами небиологической природы (искусственные полимеры), когда нет специфических антител, включается альтернативный путь активации системы комплемента (АПК), являющийся неспецифическим гуморальным иммунным ответом. Образуется C3-конвертаза альтернативного пути (C3(H<sub>2</sub>O)Vb) × Mg<sup>2+</sup>. C3-конвертазы как КПК, так и АПК катализируют реакции ограниченного протеолиза компонента C3 с образованием анафилатоксина C3a и белка C3b, способного ковалентно связываться с клеткой-мишенью. С участием белка C3b-конвертазы комплемента гидролизует компонент C5 (проявляется активность C5-конвертазы) с образованием анафилатоксина C5a и C5b, который представляет собой основу для формирования комплекса мембранной атаки.

Молекулярные массы практически всех факторов системы, кроме фактора D, размером 80—500 кДа, превращаются в активные ферменты в результате последовательной каскадной активации. Важно подчеркнуть, что процесс последовательной каскадной активации является, по сути, процессом ограниченного, преимущественно специфического, протеолиза с образованием многокомпонентных молекулярных комплексов.

Заключительное событие активации системы комплемента представляет собой процесс сборки мембраноатакующего комплекса. Образовавшийся фрагмент C5b фиксируется на чужеродной поверхности и образует комплекс с C6, далее поочередно к нему присоединяются компоненты C7, C8 и C9, по мере увеличения комплекса он постепенно погружается в мембраны и образует в ней канал, выстланный полимером C9. Через дезорганизованную мембрану и канал комплекса мембранной атаки (C5b—C9) устремляется вода, вызывая лизис этой чужеродной клетки. Компо-

ненты комплемента выступают либо в роли субстратов протеиназ (С3, С4, С5), либо участниками формирования комплекса мембранной атаки (С5, С6, С7, С8 и С9). В табл. 8.1 дана краткая характеристика компонентов комплемента.

Таблица 8.1

*Краткая характеристика компонентов системы комплемента*

Компонент	Молекулярная масса, кДа	Электрофоретическая подвижность	Концентрация в плазме крови, мг/мл	Путь активации комплемента
C1q	410	$\gamma 2$	0,08–1,15	КПК
C1r	83	$\beta 1$	0,035–0,1	КПК
C1s	83	$\alpha 1$	0,03–0,08	КПК
C2	102	$\beta 1$	0,015	КПК
C3	190	$\beta 2$	1,0–1,6	АПК, КПК
C4	206	$\beta 1$	0,4	КПК
C5	190	$\beta 1$	0,08	АПК, КПК
C6	128	$\beta 2$	0,075	АПК, КПК
C7	121	$\beta 2$	0,055	АПК, КПК
C8	151	$\gamma 1$	0,08	АПК, КПК
C9	79	$\alpha$	0,23	АПК, КПК
B	90	$\beta 1$	0,2	АПК
D	24	$\alpha$	0,0025	АПК
Фактор I	88	$\beta 1$	0,034	АПК, КПК
Фактор H	150	$\beta 1$	0,5	АПК, КПК

Компонент С3 является одним из центральных звеньев системы комплемента, на уровне этого белка в процессе активации осуществляется слияние КПК и АПК, а также лектинового пути активации комплемента. С3 может быть гидролизован не только высокоспецифичными протеиназами комплемента, но и малоспецифичными ферментами, такими как плазмин, трипсин, калликреин (Бельтюков П. П., 2003; Бельтюков П. П. и соавт., 2012). Протеиназы системы комплемента имеют значительное сходство с трипсином по аминокислотной последовательности в области их активного центра. Поэтому их относят к так называемым трипсиноподобным ферментам. Обработка компонента С3 трипсином и другими малоспецифичными ферментами трипсинового свойства приводит на I этапе к образованию продуктов каскада С3а и С3б. Повышению уровня С3б способствует ускорению образования комплексов мембранной атаки, а значит, и ускорению цитолиза. Помимо иммунной цитолитической известны и другие функции системы комплемента. К ним относятся солибилизация иммунных комплексов, активация фагоцитоза, модуляция пролиферации лейкоцитов, сосудистого тонуса, процесса свертывания крови.

В условиях неадекватной анестезии система комплемента может активироваться вхолостую, такая активация неизбежно происходит при контакте с чужеродной поверхностью (полимеры инкорпорируемых протезов, магистралей АИК и т. п.), при ее высыхании и не может быть полезной, так как неизбежно ведет к избыточному расходованию белков — компонентов системы и послеоперационному снижению ее ресурса. Таким образом, биологические последствия высыхания серозной оболочки операционной раны, механического контакта с кровью инородных предметов оказывают существенное влияние на комплемент и другие каскадные системы, такие как гемостаз, фибринолиз, калликреин-кининовая система. (Мамедов А. Д., Ролина Е. К., 2000)

Другим звеном, осуществляющим специфический гуморальный иммунный ответ, являются иммуноглобулины. Они реализуют это как непосредственно, так и взаимодействуя с белками системы комплемента. Например, иммунные комплексы, образуемые IgG и IgM, являются инициаторами КПК, они имеют сайты связывания с субстратом C1q, IgG, M, играют промоторную функцию в системе комплемента: IgM, активируя фактор C1q, запускает классический путь. Иммуноглобулиновые комплексы также могут активировать АПК.

### 8.3. Представление о контактной системе

Операционный стресс имеет и другие патофизиологические механизмы. В частности, при работе в непосредственном контакте с серозными оболочками последние подвергаются ряду травмирующих воздействий, связанных с раздражением интерорецепторов: механическим воздействиям при выделении и рассечении органов и тканей, контакту с латексом перчаток, металлом и полимерами, воздействию высоких температур при осуществлении гемостаза, токов высокой частоты, вакуума, химических агрессивных влияний. Особую повреждающую роль при операциях на органах брюшной полости классическим открытым доступом играет высыхание серозных оболочек, связанное с испарением или их осушиванием хирургом. Многообразие вышеперечисленных местных повреждающих воздействий становится источником мощных нервных и гуморальных как локальных, так и системных потоков. Определяющую роль в патогенезе интра- и послеоперационных осложнений играет гиперактивация симпатико-адреналовой системы (САС) и гипоталамо-гипофизарно-адренортикотикальной системы (ГГАС). Кроме системы комплемента также большое значение имеют нарушения калликреин-кининовой системы и каскадной протеолитической системы гемостаза. Калликреин-кининовая система играет важную роль в организме, что проявляется ее участием в активации системы комплемента, активации коагуляционного звена гемостаза и одновременно индукции фибринолиза (Мамедов А. Д., Ролина Е. К., 2000). Такое интерактивное взаимодействие разных ка-