DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-17

УДК: 617.54-089.5:616.24-06-089.163

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНЕ ВВЕДЕННЯ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ В ТОРАКАЛЬНІЙ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ

Сидюк О. Є., Сидюк А. В., Клімас А. С., Савенко Г. Ю.

ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова" НАМН України (вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, Україна, 03126)

Відповідальний за листування:
e-mail: klimas.andrew@gmail.com

Статтю отримано 10 грудня 2020 р.; прийнято до друку 15 січня 2021 р.

Анотація. Однолегенева вентиляція легень (ОЛВ) - є однією з найскладніших інтраопераційних методик респіраторної підтримки для анестезіологів. ОЛВ повинна забезпечити найбільш зручне хірургічне поле, зберігаючи належний газообмін та мінімізуючи пошкодження двох легень. Ця анестезіологічна процедура відзначається значною запальною відповіддю, тому використання періопераційної терапії кортикостероїдами для пригнічення медіаторів запалення рекомендується як підхід до покращення прогнозу. Тому метою цього дослідження було визначити, яким чином передопераційне введення метилпреднізолону впливає на системну прозапальну реакцію цитокінів при виконанні оперативних втручань на органах грудної порожнини. Проведено аналіз для 80 пацієнтів, оперованих у торако-абдомінальному відділі ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова" НАМН України. Пацієнти були розподілені на 2 групи (досліджувану - 40 хворих, яким вводили метилпреднізолон 10 мг/кг внутрішньовенно під час індукції анестезії та контрольну - 40 хворих без введення метилпреднізолону). Перед операцією та в післяопераційному періоді на 1, 3 та 5 добу визначали поверхневий фенотип лімфоцитів периферичної крові та експресію IL-6 моноцитами методом протокової цитофлуориметрії. Для проведення статистичних розрахунків використовували авторський пакет MedStat (Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., 2004-2012). Післяопераційні показники експресії моноцитами IL-6 у крові у пацієнтів, яким вводили метилпреднізолон, були достовірно нижчими на 1-у та 3-ю післяопераційну добу ($p < 0,001$). Таким чином, передопераційне введення метилпреднізолону призводить до зменшення викиду прозапальних цитокінів та покращує стан хворих після виконання операцій на органах грудної порожнини. Вважаємо за доцільне проведення подальших досліджень щодо введення метилпреднізолону протягом кількох діб у післяопераційному періоді.

Ключові слова: торакальна анестезіологія, метилпреднізолон, прозапальні цитокіни.

Вступ

Хірургічне лікування захворювань грудної порожнини супроводжується тривалим періодом однолегенової вентиляції (ОЛВ). Ця анестезіологічна процедура відзначається значною запальною відповіддю. Ступінь цієї відповіді та кількість випадків періопераційної гіпоксемії були визнані прогностичними факторами виникнення післяопераційних легеневих ускладнень [10].

У пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом, штучна вентиляція легень з малим дихальним об'ємом і позитивним тиском на кінці видиху (РЕЕР) показала зменшення легеневого та системного вивільнення цитокінів задля поліпшення газообміну та покращення результатів лікування [9]. Однак існують дослідження у пацієнтів з нормальними легеньми, які показали, що застосування РЕЕР та зменшення дихального об'єму не впливали на виділення цитокінів у плазмі під час штучної вентиляції легень при хірургічних втручаннях [3]. Проведені дослідження на тваринах показали, що звичайна механічна вентиляція може активувати цитокінову відповідь навіть без попередньої травми легень і що це може призвести до подальшого розвитку травми легень при застоюванні ін'єкції ліпополісахариду. Більше того, здається, що під час ОЛВ дихальний об'єм часто підтримується на тому ж рівні, що і під час двохлегенової вентиляції без РЕЕР. Це призводить до вентиляції великим об'ємом з потенційно шкідливими ефектами навіть на період менше 90 хв.

Останні експериментальні дані продемонстрували потенційне зменшення такого явища за допомогою зменшеного дихального об'єму та РЕЕР [5, 10].

Загальновизнано, що надмірне запалення є згубним для післяопераційного відновлення, отже, використання періопераційної терапії кортикостероїдами для пригнічення медіаторів запалення рекомендується як підхід до покращення прогнозу [8]. Однак, як повідомляє ряд авторів [1, 2, 4], клінічні переваги та ризики, пов'язані з періопераційною терапією стероїдами залишаються незрозумілими через суперечливий характер результатів та відсутність ретельного дослідження.

Мета цього дослідження було визначити, яким чином передопераційне введення метилпреднізолону впливає на системну прозапальну реакцію цитокінів при виконанні оперативних втручань на органах грудної порожнини.

Матеріали та методи

Для визначення впливу передопераційного введення кортикостероїдів у пацієнтів із захворюваннями грудної порожнини (стравоходу, легень, середостіння) було проведено аналіз для 80 пацієнтів. Усі пацієнти оперовані в торако-абдомінальному відділі ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова" НАМН України. Середній вік пацієнтів був 59 (56-

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих.

Показник	Група контролю, n=40	Група дослідження, n=40	Рівень значущості відмінності, p
Зріст	174,5 (168 - 176)	172 (168 - 176)	0,406
Вага	76 (69,5 - 82,5)	76 (70 - 86)	0,312
Вік	60 (56 - 65)	58 (56 - 64)	0,265
Стать	ж 11 (28,1)	12 (30,2)	0,874
	ч 29 (71,9)	28 (69,8)	
ASA	2 33 (83,3)	35 (87,5)	0,540
	3 7 (16,7)	5 (12,5)	

Таблиця 2. Характеристика хворих за видами оперативних втручань.

Вид оперативного втручання	Кількість хворих	%
БАТС лобектомія	12	14,6
БАТС сегментектомія,	12	14,6
Торакоскопічне видалення пухлини середостіння	12	14,6
Торакоскопічне видалення кісти перикарда	3	4,2
Мінінвазивна операція Льюїса	12	14,6
Торакоскопічна декортікація, плевроектомія	3	4,2
Відкрита лобектомія	2	3,1
Відкрита пневмонектомія	6	7,2
Відкрита білобектомія	3	4,2
Операція Гарлока	7	8,3
Видалення пухлини середостіння з протезуванням судин	4	4,2
Торакоскопічна діафрагмоплекція	2	3,1
Торакоскопічна дивертикулектомія	2	3,1
Всього	80	100

65) років; чоловіків - 136, жінок - 56; середній зріст - 174,5 (168-176); середня вага - 76 (69,5-82,5) (табл. 1). Пацієнти були розподілені на 2 групи (досліджувану - 40 хворих, яким вводили метилпреднізолон 10 мг/кг внутрішньовенно під час індукції анестезії і контрольну - 40 хворих без введення метилпреднізолону).

За показниками віку, ваги, статі, зросту, ASA пацієнти досліджуваної та контрольної групи були зіставні (p 0,05).

У таблиці 2 представлені пацієнти обох груп за видом оперативного втручання. Хворі оперовані при різних патологіях легень, стравоходу і середостіння. Хірургічні втручання виконували як відкрито, так і в мінінвазивному варіанті.

Перед операцією та в післяопераційному періоді на 1, 3 та 5 добу визначали поверхневий фенотип лімфоцитів периферичної крові та експресію IL-6 моноцитами методом протокової цитофлуориметрії.

Для проведення статистичних розрахунків використовували авторський пакет MedStat (Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, 2004-2012), при проведенні порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Результати. Обговорення

Передопераційні рівні експресії моноцитами IL-6 в крові не відрізнялись (p=0,07): $0,010 \pm 0,003$ у досліджуваній групі і $0,010 \pm 0,004$ у контрольній групі. Тоді як післяопераційні показники експресії моноцитами IL-6 в крові у пацієнтів, яким вводили метилпреднізолон були достовірно нижчими на 1-у та 3-ю післяопераційну добу (табл. 3).

Отримані результати знаходять підтвердження у

Таблиця 3. Показники експресії IL-6 моноцитами в крові у пацієнтів досліджуваної і контрольної груп у різні часові інтервали.

Час	$\bar{X} \pm SD, \times 10^9$		Рівень значущості відмінності, p
	Досліджувана група (n=40)	Контрольна група (n=40)	
До операції	$0,010 \pm 0,003$	$0,010 \pm 0,004$	0,07
Після операції			
1 доба	$0,007 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,002$	<0,001*
3 доба	$0,016 \pm 0,005$	$0,026 \pm 0,008$	<0,001*
5 доба	$0,010 \pm 0,006$	$0,015 \pm 0,008$	0,61

дослідженнях N. Sato et al. (2002) і H. Shimada et al. (2000) [4, 5], які показали, що періопераційне введення метилпреднізолону стримує прозапальні цитокіни на помірному рівні та покращує післяопераційний стан хворих.

Також треба відмітити, що на 5-у післяопераційну добу рівні експресії моноцитами IL-6 у крові не відрізнялись (p=0,61): $0,010 \pm 0,006$ у досліджуваній групі та $0,015 \pm 0,008$ у контрольній групі. На нашу думку, це відбувалось завдяки введенню тільки однієї дози метилпреднізолону та відносно короткому періоду його існування в крові (період піврозпаду - 2,8 год.). Таким чином, зі зниженням концентрації препарату знижувався протизапальний ефект від кількох годин до кількох діб.

Вірогідне зниження індексу оксигенації після операції може бути пов'язане із системною запальною реакцією, травмою та / або ішемічною реперфузійною травмою судинної системи легень. Це, в свою чергу, може активувати нейтрофіли для генерації токсичних речовин, що призводить до подальшого пошкодження легень, потовщення дихальної мембрани та збільшення проникності ендотелію легень [2]. Хоча передопераційна разова доза метилпреднізолону не повністю подавляє стрес внаслідок усіх цих шкідливих факторів, пригнічення запальних цитокінів стероїдом є чітким. Цей ефект може зрештою призвести до зменшення частоти післяопераційних легневих розладів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Передопераційне введення метилпреднізолону призводить до зменшення викиду прозапальних цитокінів та покращує стан хворих після виконання операцій на органах грудної порожнини.

Вважаємо за доцільне проведення подальших досліджень щодо введення метилпреднізолону протягом

кількох діб у післяопераційному періоді.

Список посилань - References

- [1] Gao, L., Flores, C., Fan-Ma, S., Miller, E. J., Moitra, J., Moreno, L.... & Garcia, J. G. N. (2007). Macrophage migration inhibitory factor in acute lung injury: expression, biomarker, and associations. *Transl Res.*, 150(1), 18-29. doi: 10.1016/j.trsl.2007.02.007
- [2] Gao, Q., Mok, H-P., Wang, W-P., Xiao-Feizuo, & Chen, L-Q. (2014). Effect of perioperative glucocorticoid administration on postoperative complications following esophagectomy: A meta-analysis. *Oncology Letters*, 7(2), 349-356. doi: 10.3892/ol.2013.1748
- [3] Hashimoto, S., Gon, Y., Matsumoto, K., Maruoka, S., Takeshita, I., Hayashi, S., ... & Horie, T. (2000). Selective inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase inhibits lipopolysaccharide-induced interleukin-8 expression in human pulmonary vascular endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.*, 293, 370-375.
- [4] Rosenkrantz Holmich, E., Petring Hasselager, R., Tvilling Madsen, M., Orhan, A., & Gogenur, I. (2019). Long-Term Outcomes after Use of Perioperative Glucocorticoids in Patients Undergoing Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* (Basel), 12(1), 76. doi: 10.3390/cancers12010076
- [5] Saeki, H., Tsutsumi, S., Tajiri, H., Yukaya, T., Tsutsumi, R., & Nishimura, S. (2017). Prognostic significance of postoperative complications after curative resection for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg.*, 265(3), 527-33.
- [6] Sato, N., Koeda, K., Ikeda, K., Kimura, Y., Aoki, K., Iwaya, T., ... & Endo, S. (2002). Randomized study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Ann Surg.*, 236(2), 184-190. doi: 10.1097/0000658-200208000-00006
- [7] Shimada, H., Ochiai, T., Okazumi, S., Matsubara, H., Nabeya, Y., Miyazawa, Y., ... & Kobayashi, S. (2000). Clinical benefits of steroid therapy on surgical stress in patients with esophageal cancer. *Surgery*, 128(5), 791-798. doi: 10.1067/msy.2000.108614
- [8] Takeda, S., Takeda, S., Kim, C., Ikezaki, H., Nakanishi, K., Sakamoto, A., ... & Ogawa, R. (2003). Preoperative administration of methylprednisolone attenuates cytokine-induced respiratory failure after esophageal resection. *J Nippon Med Sch.*, 70(1), 16-20. doi: https://doi.org/10.1272/jnms.70.16
- [9] Yeager, M. P., Rassias, A. J., Pioli, P. A., Beach, M. L., Wardwell, K., Collins, J. E., ... Guyre, P. M. (2009). Pretreatment with stress cortisol enhances the human systemic inflammatory response to bacterial endotoxin. *Crit Care Med.*, 37(10), 2727-2732. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181a592b3
- [10] Yoshida, N., Harada, K., Iwatsuki, M., Baba, Y., & Baba, H. (2020). Precautions for avoiding pulmonary morbidity after esophagectomy. *Ann Gastroenterol Surg.*, 4(5), 480-484. doi: 10.1002/ags3.12354

PREOPERATIVE ADMINISTRATION OF CORTICOSTEROIDS IN THORACIC ANESTHESIOLOGY

Sydiuk O., Sydiuk A., Klimas A., Savenko G.

Annotation. One lung ventilation (OLV) is one of the most difficult intraoperative methods of respiratory support for anesthesiologists. OLV should provide the most comfortable surgical field, maintaining proper gas exchange and minimizing damage to both lungs. This anesthetic procedure has a significant inflammatory response, so using perioperative corticosteroid therapy to suppress inflammatory mediators is recommended as an approach to improving prognosis. Therefore, the aim of this study was to determine how the preoperative administration of methylprednisolone affects the systemic proinflammatory response of cytokines during thoracic surgery. The analysis was performed for 80 patients who underwent surgeries in the thoraco-abdominal department of the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology. Patients were divided into 2 groups (study - 40 patients who were administered methylprednisolone 10 mg / kg intravenously during induction of anesthesia and control - 40 patients without methylprednisolone). Before surgery and in the postoperative period on days 1, 3 and 5, the surface phenotype of peripheral blood lymphocytes and the expression of IL-6 by monocytes were determined by flow cytometry. The author's MedStat package was used for statistical analysis (Lyakh Yu.E., Guryanov V.G., 2004-2012). Postoperative indicators of IL-6 monocyte expression in the blood of patients administered methylprednisolone were significantly lower on the 1st and 3rd postoperative day ($p < 0.001$). Thus, preoperative administration of methylprednisolone reduces the release of pro-inflammatory cytokines and improves the condition of patients after thoracic surgery. We consider it expedient to conduct further research on the administration of methylprednisolone for several days in the postoperative period.

Keywords: thoracic anesthesiology, methylprednisolone, proinflammatory cytokines.