© М.М.Плисс, В.М.Седов, М.Б.Фишман, 2015
УДК 616.348-006-089:615.357Мелатонин

М.М.Плисс, В.М.Седов, М.Б.Фишман

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕЛАТОНИНА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М.Седов), НИИ хирургии и неотложной медицины (дир. — академик РАН проф. С.Ф.Багненко), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава РФ

Ключевые слова: *мелатонин, опухоль, ободочная кишка, хирургическое лечение*

Существенную роль в прогрессировании опухолей толстой кишки играет декомпенсация естественных адаптогенных механизмов. В частности, большое значение имеет снижение уровня нейрогормонов [24]. Одним из важных звеньев, участвующих в регуляции иммунитета, в том числе противоопухолевого, является нейрогормон мелатонин [25]. Этот нейрогормон обладает целым рядом свойств, которые могут быть эффективно использованы в лечении больных колоректальным раком [22, 25].

Известно, что мелатонин вовлечен в регуляцию многих функций, включая контроль пищеварительной системы в физиологических и патофизиологических условиях [18]. Особенностью нейрогормонов и, в частности, мелатонина считается, что они не только осуществляют непосредственную регуляторную функцию, но и могут играть значимую роль прекондиционирующего фактора в ходе реализации естественных адаптивных и репарационных механизмов организма [18, 19].

На сегодняшний день попытки использовать мелатонин при опухолях толстой кишки исчерпывались ролью элемента в комплексной параоперационной терапии у больных с опухолями толстой кишки [6, 9, 13] или однократного предоперационного использования в анестезиологической практике [14, 26].

Данные об использовании его в монорежиме как прекондиционирующего фактора в настоящий момент в доступной литературе не найдены.

Предметом нашего исследования явилось изучение возможности улучшения течения раннего послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований толстой кишки, при помощи предоперационной терапии мелатонином.

Материал и методы. Всего для проспективного исследования использованы результаты лечения 56 больных со злокачественными новообразованиями ободочной кишки. Пациенты разделены на 4 группы: 1-я — оперированные лапаротомным доступом — n=22 [мужчин 8, женщин 14, средний возраст — (72±11,7) года]; 2-я — лапаротомным доступом с предоперационной терапией мелатонином — n=12 [мужчин 7, женщин 5, средний возраст — (73±8,2) года]; 3-я — лапароскопическим доступом — n=12 [мужчин 9, женщин 3, средний возраст — (68±8,7) года]; 4-я — лапароскопическим доступом с предоперационной подготовкой мелатонином — n=10 [мужчин 3, женщин 7, средний возраст — (67±13,03) года]. Критериями включения были — отсутствие вторичного метастатического поражения (оценка проводилась по данным мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии в предоперационном периоде), резектабельность опухоли, наложение первичного анастомоза (превентивные стомы не накладывались).

В группах с проведением подготовки мелатонином пациенты получали в предоперационном периоде за 1 нед до оперативного вмешательства перорально таблетированный мелатонин 3 мг на ночь за 15 мин до сна.

Во всех группах пациентов проводилось измерение уровня интерлейкинов (ИЛ-1β, 2, 6, 10) в сыворотке крови, забор образцов крови выполняли до предоперационного курса подготовки мелатонином (в группах с прекондиционированием), в день — до оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде на 1-, 3-, 7-е сутки после оперативного вмешательства.

Во всех группах в установленные сроки: в день перед оперативным вмешательством, на 1-, 3-, 7-е сутки после оперативного вмешательства забор венозной крови осуществляли в объеме 8 мл. После центрифугирования

Сведения об авторах:

Плисс Михаил Михайлович (e-mail: dr.m.pliss@gmail.com), *Седов Валерий Михайлович* (e-mail: vamsedov@gmail.com), *Фишман Михаил Борисович* (e-mail: michaelfishman@mail.ru), кафедра факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6–8

образцы находились в хранилище глубокой заморозки –70 ºС, в последующем проводили анализ уровня цитокинов. Анализ проводили в условиях ФГУП «НИИ ОЧБ» ФМБА России. Определение уровня цитокинов производили методом массивов с предварительной калибровкой по контрольным талонным кювезам.

Производили оценку клинических показателей — время до начала перистальтики, отхождения газов, первой дефекации в послеоперационом периоде.

При обработке данных использовали программный пакет GNU PSPP.

Результаты и обсуждение. Обобщение результатов на протяжении 7-дневного послеоперационного периода выявило, что в 1-й группе восстановление перистальтики происходило, в среднем, через (120±9,48) ч, во 2-й группе — через (98,5±6,62) ч, в 3-й группе — через (71±5,66) ч и в 4-й — через (24,5±1,94) ч соответственно. Отхождение газов — через (120±9,40); (93±6,06); (72,5±3,30); (25±15,3) ч после оперативного вмешательства соответственно.

Первая дефекация после оперативного вмешательства: 121±6,14; 103±9,19; 74,5±5,68; (34±1,72) ч после оперативного вмешательства в анализированных группах.

В 1-й группе необходимость в наркотических анальгетиках сохранялась (180±5,34) ч после операции, во 2-й группе — (102±13,54) ч, в 3-й и 4-й — (53±3,91) и (20±1,97) ч соответственно. Выписка из стационара: в группе лапаротомного доступа — на 7–8-е сутки, в группе лапароскопического доступа — на 4–6-е сутки после оперативного вмешательства.

В 1-й группе при сравнении послеоперационных уровней сывороточных цитокинов повышение отмечено в послеоперационном периоде для цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10. Исходный уровень интерлейкинов был ниже возможностей определения методики. Максимальный уровень подъёма ИЛ-6 составлял 48 (40–58) пк/мл, достигнутый к 1-м послеоперационным суткам, далее уровень последовательно снижался: к 3-м суткам — 34 (32–44) пк/мл, к 7-м суткам — 15 (13–18) пк/мл. Максимальный уровень подъема ИЛ-2 был на 3-и сутки и составил 8,43 (7,5–9) пк/мл, к 7-м суткам уровень последовательно снижался, достигнув 4 (3,2–4,5) пк/мл. Уровень ИЛ-10 максимален на 1-е сутки — 12 (11–13,5) пк/мл, с постепенным снижением на 3-и сутки — 7,3 (6–8,8) пк/мл и к 7-м суткам — до 6,8 (6,0–7,4) пк/мл.

Во 2-й группе характер изменения уровней цитокинов ИЛ-1β, 2, 10 соответствует 1-й группе, отличия в снижении пикового значения ИЛ-6 в 1-е сутки составляют 46 (44–48) пк/мл, на 3-и сутки — 21 (18–22) пк/мл, на 7-е сутки — 8,0 (7,5–9,5) пк/мл.

Во 2-й группе максимальные значения элевации в уровнях ИЛ-1β не отмечены, масимальные уровни ИЛ-6 отмечены на 1-е сутки — 44,8 (38–51) пк/мл, к 3-м суткам — снизился до 9 (7,5–9,8) пк/мл, к 7-м — возвратился к дооперационным значениям. Уровни ИЛ-2, ИЛ-10 сравнимы со 2-й группой, с 7-ми сутками и составляют 6,75 (5–8,2) и 8,5 (7,0–9,4) пк/мл соответственно.

В 3-й группе значения ИЛ-6 максимальны на 1-е сутки — 41, к 3-м суткам — снижаются до 8, уровни ИЛ-1β, 2, 10 не поднимаются выше 5, остаются стабильны в течение периода наблюдения.

Известно, что ИЛ-10 является основным противовоспалительным цитокином.

Стойкое повышение в послеоперационном периоде значения ИЛ-10 описывают в литературе как неблагоприятный прогностический показатель [8, 20], также повышенные его значения могут свидетельствовать о резистивности опухолевого процесса к лечению [10].

Стойкое повышение уровня ИЛ-10 в послеоперационном периоде может свидетельствовать о высоком риске рецидива заболевания [10, 11], тогда как быстрое снижение отмечается у пациентов, оперированных радикально. Также повышенная продукция напрямую связана с объемом наносимой операционной травмы [10, 11]. Поэтому вполне ожидаемо, что именно открытый доступ вызывает более длительное повышение его уровня в отличие от лапароскопического, что соответствует полученным нами данным.

Проведенная предоперационная терапия мелатонином приближает профиль изменения ИЛ-6 у больных 2-й группы к группе больных с лапароскопическим доступом. У этой же группы профиль изменения ИЛ-10 — значения к 7-му дню ниже, чем в группе без прекондиционирования. Элевация уровня ИЛ-2 в группе лапароскопического доступа возникает к 3-м сутками, остается стабильной к 7-м, при открытом доступе — повышение значений отмечается с 1-х послеоперационных суток, вплоть до 7-х. В группах с прекондиционированием значения ИЛ-2 по сравнению с группами без прекондиционирования — без значимых изменений.

Функциональное значение ИЛ-2 — цитокин, продуцируемый Th1-клетками с молекулярной массой 12 килодальтон, играет важную роль в реализации механизмов иммунного ответа. Помимо участия в дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов, этот лимфокин принимает непосредственное участие в реализации механизмов противоопухолевой защиты [1]. Непосредственно ИЛ-2 повышает литическую

активность NK-клеток, а также индуцирует клетки системы лимфокиноактивных киллеров. Также отмечено повышение секреции IFN-gamma Т-лимфоцитами. Определение уровня ИЛ-2 является наилучшим показателем активации Т-клеток. Установлено, что ИЛ-2 и IFN-gamma формируют эффекторные иммунологические механизмы, направленные на предотвращение пролиферации неотрансформированных клеток [1, 4, 6].

ИЛ-6 — мономер с молекулярной массой от 19 до 34 килодальтон, является фактором дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки. ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем (так же как и ИЛ-1, TNF) может быть отнесен к цитокинам воспаления. Повышение уровня ИЛ-6 наблюдается при многих патологических состояниях как опосредованный механизм развития воспалительных сосудистых реакций [1, 4, 6]. ИЛ-10 — лимфокин с молекулярной массой 17–21 килодальтон, продуцируемый Т-клетками (Th2), рассматривается как антагонист ряда цитокинов. ИЛ-10 подавляет продукцию IFN-gamma Th1-клетками. Также отмечено тормозящее действие на развитие пролиферативного ответа Т-клеток на антигены и митогены и подавление секреции активированными моноцитами ИЛ-1β, TNF, ИЛ-6. Отмечено стимулирующее действие ИЛ-10 на секрецию Ig В-клетками [1, 5].

Изменения уровней интерлейкинов в группе с предварительным курсом мелатонина, приближающих их динамику при открытом доступе к лапароскопическому, демонстрируют роль мелатонина в предоперационной активации адаптационных механизмов организма к операционной травме. При этом использование мелатонина, учитывая его интенсивный метаболизм (период полураспада — 45 мин) [7, 19], благодаря его нейромедиаторным функциям, играет роль «спускового крючка», запуская каскад адаптационных механизмов, один из которых и заключается в запуске активации иммунной системы, которая способствует более эффективному послеоперационному восстановительному периоду, вплоть до нормального функционирования кишечника. Механизм стимулирования моторики мелатонином, по нашему предположению, может быть связан с прямым воздействием на активацию рецепторов, располагающихся как непосредственно в стенке кишечника [12, 15, 21], в брюшине, так и в вегетативных ганглиях, участвующих в регуляции кишечной моторики.

Вывод. При предоперационном введении мелатонина уменьшаются сроки госпитализации, послеоперационного пребывания в стационаре, начала приема обычной пищи, прекращения послеоперационного пареза кишечника.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста Киев: Наук. думка, 2005. 792 с.
2. Галактионов В.Г. Иммунология. М.: Изд-во МГУ, 1998. С. 110, 352.
3. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 63–67.
4. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 43–44, 72–74.
5. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. С. 409.
6. Acil M., Basgul E., Celiker V. et al. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance // Eur. J. Anaesthesiol. 2004. Vol. 21. P. 553–557.
7. Altun A., Ugur-Altun B. Melatonin: Therapeutic and clinical utilization // Int J. Clin. Pract. 2007. Vol. 61. P. 835–845.
8. Asselin-Paturel C., Megherat S., Vergnon I. et al. Differential effect of high doses versus low doses of interleukin-12 on the adoptive transfer of human specific cytotoxic T lymphocyte in autologous lung tumors engrafted into severe combined immunodeficiency disease-non obese diabetic mice: relation with interleukin-10 induction // Cancer 2001. Vol. 91. P. 113–122.
9. Caumo W., Levandovski R., Hidalgo M.P. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // J. Pain. 2009. Vol. 10. P. 100–108.
10. De Vita F., Orditura M., Galizia G. et al. Serum interleukin-10 levels in patients with advanced gastrointestinal malignancies // Cancer. 1999. № 86. P. 1936–1943.
11. De Vita F., Orditura M., Galizia G. et al. Serum interleukin-10 is an independent prognostic factor in advanced solid tumors // Oncol. Rep. 2000. Vol. 7. P. 357–361.
12. Drago F., Macauda S., Salehi S. Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. P. 1969–1974.
13. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 992–996.
14. Hanania M., Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium // Anesth. Analg. 2002. Vol. 94. P. 338–339.
15. Harlow H.J., Weekley B.L. Effect of melatonin on the force of spontaneous contractions of in vitro rat small and large intestine // J. Pineal. Res. 1986. Vol. 3. P. 277–284.
16. Herbeuval J.P., Lelievre E., Lambert C. et al. Recruitment of STAT3 for production of IL-10 by colon carcinoma cells induced by macrophage derived IL-6 // J. Immunol. 2004. Vol. 172. P. 4630–4636.
17. Ionescu D., Badescu C., Ilie A., Acalovschi I. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy A double- blind, placebo-controlled study: Scientific letter // SAJAA. 2008. Vol. 57. P. 8–11.
18. Kucukakin B., Gugenur I., Reiter R.J., Rosenberg J. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin? // J. Surg. Res. 2009. Vol. 152. P. 338–347.
19. Lane E.A., Moss H.B. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. P. 1214–1216.
20. Matsuda M., Salazar F., Petersson M. et al. Interleukin 10 pretreatment protects target cells from tumor- and allo-specific

cytotoxic T cells and downregulates HLA class I expression // J. Exp. Med. 1994. Vol. 180. P. 2371–2376.
21. Merle A., Delagrange P., Renard P. et al. Effect of melatonin on motility pattern of small intestine in rats and its inhibition by melatonin receptor antagonist // J. Pineal. Res. 2000. Vol. 29. P. 116–124.
22. Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C. et al. Medical implications of melatonin: Receptor-mediated and receptor-independent actions // Adv. Med. Sci. 2007. Vol. 52. P. 11–28.
23. Srinivasan V., Lauterbach E. C., Ho K. Y. et al. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications // Curr. Neuropharmacol. 2012. Vol. 10. P. 167–178.
24. Vician M., Zeman M., Herichova I. et al. Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery // J. Pineal. Res. 1999. Vol. 27. P. 164–169.
25. Waterhouse J., Reilly T., Atkinson G., Edwards B. Jet lag: Trends and coping strategies // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1117–1129.
26. Yousaf F., Seet E., Venkatraghavan L. et al. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials // Anesthesiology. 2010. Vol. 113. P. 968–976.

Поступила в редакцию 20.05.2015 г.

M. M. Pliss, V. M. Sedov, M. B. Fishman

ASSESSMENT OF EFFICACY OF MELATONIN IN SURGICAL TREATMENT OF COLON TUMORS

I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

Melatonin is neurohormone, which is involved in regulation of many functions of an organism, including the digestive system. Therefore the authors offered to include this hormone as a preconditioner factor in surgical treatment of colon tumors using laparotomy and laparoscopy. Preoperative application of melatonin allowed shortening the terms of postoperative period and hospital stay.

Key words: *melatonin, tumor, colon, surgical treatment*