

Влияние нейроаксиальной анестезии на эндокринно-метаболический и воспалительный ответы при абдоминальных операциях

П. А. Любошевский¹, А. М. Овечкин², А. В. Забусов¹

¹ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»;

²ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова»

Effect of neuroaxial blockade on endocrine-metabolic and inflammatory response in abdominal surgery

P. A. Luboshevsky¹, A. M. Ovechkin², A. V. Zabusov¹

¹Yaroslavl State Medical Academy

²The I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Целью исследования явилась оценка влияния методов нейроаксиальной анестезии на эндокринно-метаболический ответ и уровень циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов при абдоминальных операциях высокой травматичности. В исследование вошли 60 пациентов, оперированных в плановом порядке на органах брюшной полости. Больные разделены на группы в зависимости от вида операции (на органах верхнего или нижнего этажа брюшной полости) и варианта анестезии/анальгезии (общая анестезия в «чистом» виде и комбинации со спинальной или эпидуральной анестезией). Исследовались качество послеоперационного обезболивания, концентрация глюкозы, кортизола и интерлейкинов в плазме крови. Результаты исследования показали, что использование нейроаксиальных методов анестезии, в особенности эпидуральной анестезии/анальгезии, позволяет эффективно ограничивать хирургический стресс-ответ, что создает предпосылки для снижения частоты послеоперационных осложнений. *Ключевые слова:* эндокринно-метаболический ответ, кортизол, интерлейкин, стресс-ответ

The aim of the study was to assess effect of different kind of neuroaxial blockade on endocrine-metabolic response as well as plasma concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in highly traumatic abdominal surgery. 60 patients who underwent elective abdominal surgery were included. The patients were classified into groups according to the type of surgery (upper or lower abdominal surgery) and way of anesthesia/analgesia (general anesthesia or general anesthesia combined with spinal/epidural one). Quality of postoperative analgesia, plasma concentration of glucose, cortisol and interleukins were measured. The results of our work indicate that using of neuroaxial anesthesia technique, namely epidural anesthesia/analgesia, allows of effective containing of surgical stress-response to promote reduction of postoperative complications. *Key words:* endocrine-metabolic response, cortisol, interleukin, stress-response

Одним из компонентов хирургического стресс-ответа является воспалительная реакция, проявляющаяся продукцией цитокинов, реакцией острой фазы и гематологическими изменениями [5]. В послеоперационном периоде (в особенности, при высокотравматичных вмешательствах на органах брюшной полости) есть возможность возникновения дисбаланса между естественной воспалительной и компенсаторной противовоспалительной реакциями на повреждение. Превалирование системной воспалительной реакции может приводить к развитию полиорганной дисфункции/недостаточности, в то время как преобладание противовоспалительной реакции может сопровождаться иммуносупрессией с повышением риска инфекционных осложнений и, возможно, метастазирования злокачественных новообразований [3]. Вместе с тем, данные

о клинической значимости этих изменений весьма немногочисленны. Имеется информация, что повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6, ассоциируется с повышением риска послеоперационных осложнений [2].

Одним из наиболее эффективных анестезиологических подходов к ограничению хирургического стресс-ответа является использование регионарной анестезии. Хотя конкретные механизмы влияния методики анестезии и послеоперационного обезболивания на воспалительный компонент стресс-ответа остаются дискуссионными, в целом ряде исследований продемонстрировано ограничение воспалительных изменений при применении продленной эпидуральной анальгезии [1, 9]. Данных о сравнительной эффективности различных методов нейроаксиальной анестезии

в отношении воспалительного ответа в доступной литературе обнаружить не удалось.

Целью исследования явилась оценка влияния методов нейроаксиальной анестезии на эндокринно-метаболический ответ и уровень циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов при абдоминальных операциях высокой травматичности.

Материалы и методы

В исследование вошли 60 пациентов, оперированных в плановом порядке на органах брюшной полости по поводу онкологических заболеваний. 24 пациента перенесли операции на желудке – гастрэктомии (17) и субтотальные резекции (7), 36 – операции на прямой кишке – брюшно-промежностные экстирпации (22) и брюшно-анальные резекции (14).

Больные были разделены на группы по 12 человек в зависимости от вида анестезии и послеоперационного обезболивания. При операциях на желудке в группе ВО проводилась тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола с фентанилом и миорелаксантами, в группе ВЭ – она комбинировалась с грудной (Th₇–Th₉) эпидуральной анестезией. При операциях на прямой кишке использовались 3 варианта анестезии: в группе НО – тотальная внутривенная анестезия с ИВА в «чистом» виде, в группе НС – в сочетании со спинальной анестезией на уровне L₃–L₄ 0,5% гипербарическим бупивакаином, в группе НЭ – в сочетании с грудной (Th₁₀–Th₁₂) эпидуральной анестезией. Послеоперационное обезболивание в группах, где устанавливался эпидуральный катетер (ВЭ и НЭ), проводилось эпидуральной инфузией 0,2% ропивакаина (Наропин, «Astra Zeneca») с фентанилом 2 мкг/мл в сочетании с системным введением

нестероидных противовоспалительных препаратов (кеторолак 90 мг/сут). В группах ВО, НО и НС послеоперационное обезболивание проводилось внутримышечным введением промедола (по 20 мг каждые 4–6 ч) и кеторолака в тех же дозах.

В течение анестезии и послеоперационного периода (2 сут) проводился мониторинг гемодинамики неинвазивным методом, ЭКГ, пульсоксиметрии с помощью монитора Viridia M3 (Philips). В послеоперационном периоде оценивалась интенсивность болевого синдрома по 100-мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при активизации пациентов.

Исходно (при поступлении в операционную), далее через 6 и 18 ч после операции оценивались концентрации в плазме центральной венозной крови кортизола и циркулирующих цитокинов: интерлейкинов 6, 8 и 10; непосредственно после забора образцы крови центрифугировались в течение 5 мин при 2000 об/мин, плазма замораживалась и хранилась при температуре –36°C. Определение проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа, использовался спектрофотометр вертикального сканирования Anthos 2020 (Biochrom Ltd, Австрия), версия программного обеспечения 1,2, при длине волны 450 нм. Для определения концентрации кортизола использовались наборы реактивов «СтероидИФА – кортизол» производства ЗАО «АлкорБио» (Россия), интерлейкинов – наборы реактивов «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8» и «ИФА-IL-10» производства ООО «Цитокин» (Россия). В тех же точках оценивалась концентрация глюкозы крови с помощью автоматического анализатора Biosen C-line GP (EKF Diagnostic GmbH, Германия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов программ

Таблица 1. Характеристики пациентов и оперативных вмешательств

	ВЭ, n = 12	ВО, n = 12	НЭ, n = 12	НС, n = 12	НО, n = 12
Возраст, лет	55,2 (9,5)	55,8 (10,2)	60,2 (10,5)	61 (11,9)	62,1 (9,2)
Пол (м/ж)	8 / 4	7 / 5	7 / 5	8 / 4	7 / 5
Рост, см	167 (9,9)	165 (8,3)	166 (10,6)	168 (9,3)	165 (11,4)
Масса тела, кг	71,2 (12,1)	69,8 (11,8)	70,6 (9,3)	71,2 (12,8)	70,7 (10,2)
ASA, II / III	7 / 5	6 / 6	8 / 4	9 / 3	8 / 4
Гастрэктомия	8	9			
Резекция желудка	4	3			
Экстирпация прямой кишки			7	7	8
Резекция прямой кишки			5	5	4
Продолжительность операции, мин	192 (53)	184 (61)	154 (31)	148 (29)	141 (35)

Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Большинство признаков имели распределение, отличное от нормального (по критерию Шапиро–Уилка W), в связи с чем данные представлялись в виде медианы Me и нижнего и верхнего квартилей (LQ и UQ). Значимость различий между группами оценивалась с помощью U -критерия Манна–Уитни с критическим уровнем значимости p , равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Послеоперационный болевой синдром был более выражен после операций на органах верхнего этажа брюшной полости, эпидуральная анальгезия при обоих видах вмешательств была значительно более эффективной в сравнении с системным назначением наркотических анальгетиков (см. рис.).

Спинальная анестезия не оказывала значимого влияния на выраженность болевого синдрома после операций на прямой кишке; в течение всего послеоперационного периода оценки в группах НО и НС значимо не отличались.

Изменения исследованных лабораторных показателей также были более выражены после более длительных и травматичных операций на желудке. В послеоперационном периоде отмечалось значительное и стойкое повышение концентрации кортизола и глюкозы. Концентрации интерлейкинов – как провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, так и противовоспалительного ИЛ-10 – также значимо повышались (табл. 2).

Использование эпидуральной анестезии и анальгезии значимо ограничивало как повышение уровня традиционных маркеров хирургического стресс-ответа, так и выброс интерлейкинов.

При операциях на прямой кишке во всех группах также было отмечено повышение концентрации кортизола, глюкозы и интерлейкинов. Однако эти изменения были менее выражены, по сравнению с операциями на органах верхнего этажа брюшной полости. В группе НЭ изменения исследованных показателей были менее выражены, чем в группе НО. Спинальная анестезия, несмотря на непродолжительное действие и отсутствие влияния на послеоперационный болевой синдром, также эффективно ограничивала повышение концентрации кортизола, глюкозы и интерлейкинов (табл. 3).

Таким образом, использование нейроаксиальных методов анестезии при абдоминальных операциях сопровождается значимым ограничением кортизолового, гликемического и системного воспалительного ответа на хирургическую травму.

С нашей точки зрения, представляет интерес сравнение влияния спинальной и продленной эпидуральной анестезии на компоненты хирургического стресс-ответа. Единственное обнаруженное нами в литературе исследование J. Webster и соавт. свидетельствует о более выраженном влиянии на метаболический ответ при абдоминальных операциях продленной спинальной анестезии по сравнению с эпидуральной [10]. Наиболее логичным объяснением этому выглядит более глубокая

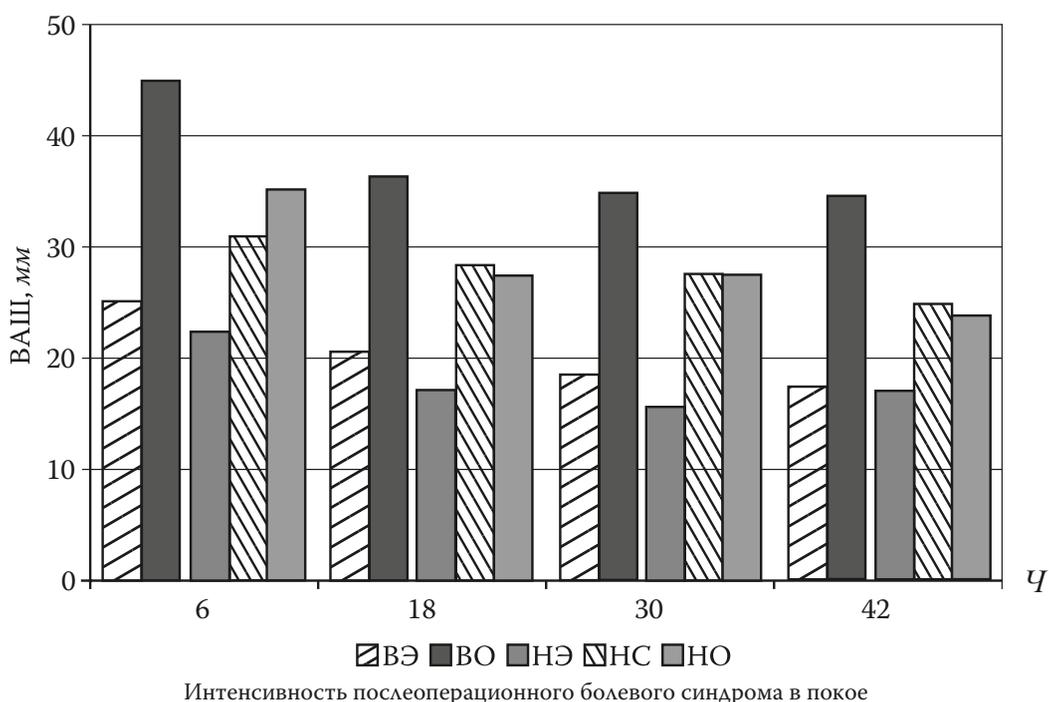


Таблица 2. Концентрации кортизола, глюкозы и циркулирующих цитокинов после операций на органах верхнего этажа брюшной полости (данные в виде Me (LQ; UQ))

		ВО, n = 12	ВЭ, n = 12	p (ВЭ – ВО)
Кортизол, нмоль/л	Исходно	441 (405; 499)	446 (407; 503)	0,95
	6 ч	1715 (1610; 1763)	917 (762; 1004)	< 0,001
	18 ч	1378 (1210; 1463)	557 (431; 625)	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	Исходно	5,1 (4,5; 5,4)	4,9 (4,3; 5,3)	0,76
	6 ч	11,2 (8,9; 12,8)	7,6 (7,1; 10,7)	0,007
	18 ч	7,8 (5,9; 9,4)	6,1 (5,1; 7,3)	0,012
ИЛ-6, пг/мл	Исходно	0,6 (0,2; 1,2)	0,8 (0,3; 1,2)	0,86
	6 ч	98,1 (52,1; 127,8)	10,9 (9,1; 15,2)	< 0,001
	18 ч	45,8 (16,3; 58,7)	12,2 (8,8; 16,9)	0,007
ИЛ-8, пг/мл	Исходно	8,4 (5,4; 10,8)	8,4 (5,9; 12,9)	0,88
	6 ч	15,1 (13,5; 19,2)	8,9 (7,3; 11)	0,009
	18 ч	11,4 (8,6; 15)	6,3 (5,2; 9,2)	0,03
ИЛ-10, пг/мл	Исходно	0,08 (0; 0,21)	0,02 (0; 0,09)	0,35
	6 ч	6,8 (1,3; 14,2)	1,8 (0,5; 2,3)	0,03
	18 ч	1,6 (0,15; 2)	1,1 (0,2; 1,7)	0,41

Таблица 3. Концентрации кортизола, глюкозы и циркулирующих цитокинов после операций на органах нижнего этажа брюшной полости

		НО, n = 12	НС, n = 12	НЭ, n = 12	p (НС – НО)	p (НЭ – НО)
Кортизол, нмоль/л	Исходно	460 (385; 506)	453 (335; 502)	446 (411; 498)	0,67	0,89
	6 ч	983 (860; 1053)	597 (536; 659)	570 (506; 655)	< 0,001	< 0,001
	18 ч	952 (907; 1003)	481 (431; 530)	413 (378; 500)	< 0,001	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	Исходно	4,8 (4,5; 6)	5,1 (4,7; 5,8)	4,8 (4,5; 5,1)	0,51	0,79
	6 ч	7,9 (7; 8,7)	6 (5,7; 6,5)	5,9 (5,5; 6,6)	< 0,001	< 0,001
	18 ч	5,1 (4,8; 6,7)	5,7 (4,7; 6,4)	5,1 (4,9; 5,2)	0,93	0,81
ИЛ-6, пг/мл	Исходно	0,9 (0,5; 1,2)	0,8 (0,4; 1)	0,7 (0,3; 1,3)	0,31	0,66
	6 ч	33,2 (22; 47,2)	12,5 (7,8; 15,7)	13,8 (10,9; 19)	< 0,001	0,002
	18 ч	9,4 (6,9; 15,7)	7,4 (5,7; 9,5)	8,1 (6,3; 13)	0,34	0,43
ИЛ-8, пг/мл	Исходно	7,5 (6,3; 9,1)	7,1 (6,5; 10,3)	6,9 (4,9; 11,8)	0,97	0,71
	6 ч	12,3 (8,8; 20,5)	9,1 (7,9; 10,4)	6 (4,4; 9,2)	0,03	0,004
	18 ч	10,8 (5,2; 13)	8,9 (4,9; 12,7)	7,2 (6; 9,6)	0,6	0,39
ИЛ-10, пг/мл	Исходно	0,3 (0,04; 0,9)	0,04 (0; 0,4)	0,07 (0; 0,7)	0,36	0,42
	6 ч	3,5 (2; 6,7)	1,7 (0,7; 2,4)	1,6 (0,6; 2,2)	0,012	0,007
	18 ч	0,6 (0; 1,2)	0,8 (0; 1,3)	0,6 (0,5; 0,8)	0,91	0,77

афферентная блокада, характерная для спинальной анестезии.

Механизмы ограничения «классического» (кортизолового и гликемического) ответа на хирургическую травму под влиянием нейроаксиальной анестезии достаточно очевидны и определяются эффективной афферентной блокадой, а также, возможно, блокадой симпатических эфферентных волокон, иннервирующих надпочечники.

Ограничение воспалительного ответа под действием нейроаксиальной анестезии изучено меньше. Взаимосвязь между нервной системой и иммунитетом многогранна и весьма сложна. Имеются данные о способности симпатических нейронов вырабатывать провоспалительные цитокины [8], соответственно, ограничение симпатической активации может способствовать ограничению их высвобождения. Гипергликемия, в том числе,

стрессовая, способна усиливать выработку провоспалительных цитокинов лейкоцитами и эндотелиальными клетками [6, 11]. Продемонстрировано, что контроль глюкозы с помощью инсулина позволяет ограничить системный воспалительный ответ [4]; логично предположить, что и предупреждение гипергликемии, будет сопровождаться подобным эффектом. Еще одним возможным механизмом является собственное противовоспалительное действие минимальной плазменной концентрации местного анестетика [7]. Данный фактор может играть роль при продленной эпидуральной анальгезии, но не при однократной спинальной, которая в нашем исследовании показала столь же заметный противовоспалительный эффект.

Решающее значение в стресс-лимитирующем эффекте нейроаксиальной анестезии может иметь время ее начала. Так, T. Volk и соавт. [9] продемонстрировали, что эпидуральная анальгезия, начатая только в послеоперационном периоде (в хирургии позвоночника), не оказывает влияния на концентрацию циркулирующих цитокинов, С-реактивного белка и кортизола, в сравнении с системной анальгезией. Эпидуральная анальгезия, начатая во время операции и продолженная в послеоперационном периоде, более отчетливо ограничивает стресс-ответ и предотвращает стресс-индуцированные нарушения иммунитета в сравнении с применением эпидуральной анальгезии только после операции [1]. В нашем исследовании спинальная анестезия,

действующая *только* во время операции, продемонстрировала стресс-лимитирующий эффект, сопоставимый с таковым продленной эпидуральной анальгезии.

Таким образом, вероятно, ключевым фактором, определяющим стресс-лимитирующий эффект регионарной анестезии, является существование нейроаксиального блока уже во время операции, т. е. именно в то время, когда собственно и происходит действие основных повреждающих факторов и формирование ответа на них.

Заключение

Абдоминальные операции высокой травматичности сопровождаются в послеоперационном периоде повышением уровня как традиционных маркеров стресса, кортизола и глюкозы, так и концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. Данные изменения более выражены при операциях на органах верхнего этажа брюшной полости, более длительных и травматичных.

Использование нейроаксиальных методов анестезии – эпидуральной и (при операциях на органах нижнего этажа брюшной полости) спинальной эффективно ограничивает эндокринно-метаболический и воспалительный ответы на хирургическую операцию. Преимуществом эпидуральной анальгезии является также значительное повышение качества послеоперационного обезболивания.

Литература

1. Ahlers O., Nachtigall I., Lenze J. et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery // Br. J. Anaesth. 2008; 101(6): 781–787.
2. Baigrie R. J., Lamont P. M., Kwiatkowski D. et al. Systemic cytokine response after major surgery // Br. J. Surg. 1992; 79: 757–760.
3. Choileain N. N., Redmond H. P. Cell response to surgery // Arch Surg. 2006; 141: 1132–1140.
4. Collier B., Dossett L. A., May A. K., Diaz J. J. Glucose control and the inflammatory response // Nutrition in Clinical Practice. 2008; 23(1): 3–15.
5. Desborough J. P. The stress response to trauma and surgery // Br. J. Anaesth. 2000; 85(1): 109–117.
6. Esposito K., Nappo F., Marfella R. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress // Circulation. 2002; 106: 2067–2072.
7. Hahnenkamp K., Theilmeier G., Van Aken H. K., Hoenemann C. W. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation, and microcirculation // Anesth. Analg. 2002; 94(6): 1441–1447.
8. Marz P., Cheng J. G., Gadiant R. A. et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6 // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1998; 95: 3251–3256.
9. Volk T., Schenk M., Voigt K. et al. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery // Anesth. Analg. 2004; 98: 1086–1092.
10. Webster J., Barnard M., Carli F. Metabolic response to colonic surgery: extradural vs continuous spinal // Br. J. Anaesth. 1991; 67(4): 467–469.
11. Weekers F., Giulietti A. P., Michalaki M. et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness // Endocrinology. 2003; 144(12): 5329–5338.