ВЛИЯНИЕ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

П. А. Любошевский, А. В. Забусов

ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия

Impact of Regional Anesthesia for Restriction of Metabolic and Inflammatory Changes during Abdominal Surgery

P. A. Lyuboshevsky, A. V. Zabusov

Yaroslavl State Medical Academy

Хирургическое вмешательство связано с развитием эндокринных, метаболических и воспалительных изменений, которые могут приводить к развитию послеоперационных осложнений. *Цель исследования* — оценка влияния регионарной анестезии на выраженность этих изменений во время и после абдоминальных операций. *Материал и методы*. Исследованы 120 пациентов при плановых операциях на органах нижнего этажа брюшной полости. Пациенты разделены на группы в зависимости от варианта анестезии: изолированная общая анестезия (*n*=40) и комбинация общей анестезии с продленной эпидуральной (*n*=40) и спинальной анестезией (*n*=40). До операции, во время нее и в послеоперационный период исследовались концентрации кортизола, глюкозы, лактата, интерлейкинов — 6, 8 и 10, а также суточная экскреция азота с мочой. *Результаты*. Оба варианта регионарной анестезии снижали степень повышения концентрации кортизола, глюкозы и лактата в периоперационный период, а также ограничивали рост концентраций как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Как спинальная, так и эпидуральная анестезия снижали суточную экскрецию азота с мочой. Эпидуральная анестезия/анальгезия обеспечивала лучшее качество послеоперационного обезболивания и сопровождалась менее выраженными гемодинамическими нарушениями в сравнении со спинальной. *Заключение*. Как спинальная, так и эпидуральная анестезия ограничивают периоперационное повышение концентрации кортизола, глюкозы, лактата и цитокинов и подавляют катаболизм белков после абдоминальных операций. *Ключевые слова:* регионарная анестезия, абдоминальная хирургия, кортизол, метаболизм белков и углеводов, воспалительный ответ.

Surgical intervention is associated with the development of endocrine, metabolic, and inflammatory changes that may give rise to postoperative complications. *Objective*: to evaluate the impact of regional anesthesia on the magnitude of these changes during and after abdominal surgery. *Subjects and methods*. One hundred and twenty patients were examined during elective lower abdominal operations. The patients were divided into groups according to the anesthetic modality: general anesthesia alone (*n*=40) and in combination with continuous epidural (*n*=40) and spinal anesthesia (*n*=40). Cortisol, glucose, lactate, interleukins 6, 8, and 10 concentrations and daily urinary nitrogen excretion were studied before, during, and after surgery. *Results*. The two regional anesthesia modalities lowered the degree of an increase in the concentrations of cortisol, glucose, and lactate in the perioperative period and restricted a rise in the concentrations of both proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. Spinal and epidural anesthesia both reduced daily urinary nitrogen excretion. Epidural versus spinal anesthesia/analgesia assured better quality of postoperative analgesia and was attended by less significant hemodynamic disorders. *Conclusion*. Both spinal and epidural anesthesia restrict the perioperative rise in the concentrations of cortisol, glucose, lactate, and cytokines and suppress protein catabolism after abdominal surgery. *Key words:* regional anesthesia, abdominal surgery, cortisol, protein and carbohydrate metabolism, inflammatory response.

Любое оперативное вмешательство индуцирует развитие в организме многогранных изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного плана, составляющих хирургический стресс-ответ [1], выраженность которого зависит, в первую очередь, от травматичности операции. Патологический характер таких периоперационных нарушений, как инсулинорезистентность, катаболизм белков, дисбаланс в системах иммунитета и гемостаза, вполне очевиден. Хирургический стресс-ответ считается основной, после хирургических и анестезиологических осложнений, причиной послеоперационной летальности [2], что диктует необходимость поиска возможностей его ограничения.

Наиболее очевидным подходом к ограничению хирургического стресс-ответа является снижение травматичности операций, что, однако, не всегда возможно, в частности, в онкологии. Еще одним путем является

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Любошевский Павел Александрович
E-mail: pal_ysma@mail.ru

повышение адекватности интра- и послеоперационной анестезиологической защиты; наиболее мощным стресс-лимитирующим эффектом обладают методики регионарной анестезии и анальгезии [3—5].

Цель исследования — сравнительная оценка методик регионарной анестезии (спинальной и продленной эпидуральной) с точки зрения их влияния на метаболический и воспалительный компоненты хирургического стресс-ответа.

Материал и методы

В исследование вошли 120 пациентов, оперированных в плановом порядке на органах нижнего этажа брюшной полости, преимущественно по поводу онкологической патологии. Характеристики больных и оперативных вмешательств представлены в табл. 1.

Больные разделены на группы по 40 человек в зависимости от вида анестезии и послеоперационного обезболивания. В группе О (контрольной) проводилась тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ на основе пропофола и фентанила. В группе С она комбинировалась со спинальной анестезией на уровне L_3—L_4 0,5% гипербарическим раствором бупивакаина, в группе Э — с грудной (Th_{10}—Th_{12}) эпидуральной анестезией 0,75% раствором ропивакаина. Послеоперационное обезболивание в группах О и С проводилось внутримышечным введением промедола (по 20 мг каждые 4—6 часов) и кеторолака (по 30 мг каждые 8 часов). В группе Э в послеоперационном периоде проводилась эпидуральная инфузия 0,2% раствора ропивакаина с фентанилом 2 мкг/мл в сочетании с системным введением кеторолака в тех же дозах. В остальном проводимое в периоперационный период лечение (объем и состав инфузионной терапии, антибиотикопрофилактика и т. д.) не отличалось между группами.

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

Исходно (при поступлении в операционную), далее через 6 и 18 часов после операции оценивались концентрации в плазме центральной венозной крови кортизола, глюкозы и лактата. У 12-и случайно выбранных пациентов каждой из групп в тех же точках исследовалась концентрация циркулирующих цитокинов: интерлейкинов 6, 8 (провоспалительных) и интерлейкина 10 (противовоспалительного). Определение концентрации глюкозы и лактата проводилось с помощью автоматического анализатора Biosen C-line GP (EKF Diagnostic GmbH, Германия). Для исследования концентрации кортизола и цитокинов, непосредственно после забора образцы крови центрифугировались в течение 5-и минут при 2000 об/мин, плазма замораживалась и хранилась при температуре -36°С. 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).

Также исследовалась суточная экскреция азота с мочой. Ферментативно-уреазным методом определялась концентрация мочевины в моче, суточная экскреция азота рассчитывалась по формуле:

$$\mathbf{M(N_2) = C \times V \times 28 / 0{,}8,}$$

где **С** — концентрация мочевины в моче (ммоль/л), **V** — объем мочи (л/сутки), 28 г/моль — молекулярная масса азота, 0,8 — коэффициент, определяющий отношение азота мочевины мочи к общему азоту мочи. Результат выражался в г/сутки. Данный показатель объективно характеризует интенсивность катаболизма белков; мочевина содержит порядка 80% азота мочи, в том числе у пациентов со стрессовыми нарушениями метаболизма [6, 7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов программ 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). Различия оценивались с помощью процедуры ANOVA по Краскелу-Уоллису, *U*-критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера с критическим уровнем значимости *p*, равным 0,05, с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты и обсуждение

Клинические характеристики течения анестезии и послеоперационного периода. Показатели гемодинамики на этапах анестезии и послеоперационного периода оставались стабильными. На фоне выполнения спинальной анестезии у 8-и из 40 (20%) пациентов зафиксировано снижение среднего артериального давления более чем на 20% от исходного, что у 5-и больных при недостаточной эффективности ускорения инфузии потребовало применения вазопрессоров (эфедрина или фенилэфрина). Пошаговая индукция эпидуральной

Таблица 1

Характеристики пациентов и оперативных вмешательств

Показатель	Значения показателей в группах			
	Э (*n*=40)	С (*n*=40)	О (*n*=40)	*p*
Возраст, лет	62 (54; 68)	63 (51; 68)	62 (57; 67)	0,99
Пол (мужской / женский)	23 / 17	22 / 18	23 / 17	0,99
Диагноз (онкология / нет)	38 / 2	37 / 3	38 / 2	0,99
Масса тела, кг	71 (65; 79)	71 (65; 80)	70 (65; 78)	0,94
Рост, см	168 (158; 173)	165 (158; 173)	168 (158; 174)	0,8
Риск по ASA (II / III)	28 / 12	29 / 11	29 / 11	0,99
Продолжительность операции, мин	150 (130; 185)	160 (120; 180)	170 (125; 190)	0,62
Характер операции				
Гемиколонэктомия	10	10	9	
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	10	9	10	
Внутрибрюшная экстирпация прямой кишки	12	12	13	
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	8	9	8	

Таблица 2

Интенсивность послеоперационного болевого синдрома

Показатель		Значения показателей в группах		
		Э (n=40)	С (n=40)	О (n=40)
Болевой синдром в покое, мм ВАШ	6 часов	23* (18; 24)	33 (26; 40)	35 (28; 43)
	18 часов	17* (15; 21)	29 (26; 38)	28 (24; 37)
	30 часов	17* (11; 19)	28 (24; 32)	27 (25; 37)
	42 часа	18* (13; 20)	26 (21; 30)	25 (22; 27)
Болевой синдром при активизации, мм ВАШ	6 часов	30* (25; 34)	43 (39; 49)	46 (39; 54)
	18 часов	26* (21; 30)	41 (36; 45)	39 (34; 45)
	30 часов	25* (22; 29)	36 (32; 39)	38 (32; 45)
	42 часа	25* (20; 27)	37 (31; 41)	36 (30; 39)

Примечание. * — p<0,001 по сравнению с группами С и О.

Таблица 3

Биохимические показатели на этапах исследования

Показатель		Значения показателей в группах				
		Э (n=40)	С (n=40)	О (n=40)	p (Э—О)	p (С—О)
Лактат, ммоль/л	Исходно	1,0 (0,88; 1,19)	0,98 (0,81; 1,2)	1,03 (0,85; 1,24)	0,68	0,76
	6 часов	1,58 (1,38; 1,79)	1,59 (1,34; 1,78)	1,77 (1,52; 2,02)	0,008	0,012
	18 часов	1,39 (1,26; 1,53)	1,38 (1,22; 1,54)	1,46 (1,28; 1,66)	0,32	0,27
Глюкоза, ммоль/л	Исходно	5,01 (4,37; 6,09)	4,96 (4,25; 5,59)	4,85 (3,99; 5,95)	0,75	0,91
	6 часов	6,96 (6,36; 7,84)	7,29 (6,02; 8,19)	8,07 (6,96; 8,89)	0,004	0,01
	18 часов	4,88 (4,29; 5,52)	4,94 (4,25; 5,59)	5,35 (4,63; 6,11)	0,032	0,06
Кортизол, нмоль/л	Исходно	444 (411; 503)	463 (405; 491)	468 (392; 497)	1,0	0,94
	6 часов	606 (519; 717)	643 (539; 749)	955 (873; 1032)	< 0,001	< 0,001
	18 часов	423 (378; 511)	506 (455; 570)	932 (844; 968)	< 0,001	< 0,001
Экскреция азота, г		8,64 (7,06; 9,56)	8,51 (7,96; 9,26)	9,46 (8,36; 11)	0,013	0,02

анестезии сопровождалась значимо меньшей частотой артериальной гипотензии: снижение артериального давления более чем на 20% отмечено у 2-х из 40 (5%) больных (p=0,044), вазопрессоры использовались только у 1-го больного. Продолжительность применения вазопрессоров во всех случаях не превышала 30 минут. В дальнейшем, на этапах анестезии и послеоперационного периода показатели гемодинамики не имели значимых различий между группами.

При оценке интенсивности послеоперационного болевого синдрома было подтверждено, что эпидуральная анальгезия обеспечивает существенно более адекватное обезболивание как в покое, так и при активизации пациентов (табл. 2).

На всех этапах исследования в группе Э были отмечены значимо более низкие оценки интенсивности боли по ВАШ. Это согласуется с данными литературы, свидетельствующими о высокой эффективности мультимодальной анальгезии в купировании послеоперационного болевого синдрома [8]. Спинальная анестезия не оказывала значимого влияния на интенсивность послеоперационной боли, оценки в группах С и О значимо не отличались. Следует отметить, что в целом послеоперационный болевой синдром был выражен умеренно; практически на всех этапах его интенсивность не превышала традиционно принятых ориентиров — 30 мм в покое и 40 мм при активизации пациента. Для групп С и О это можно объяснить комбинированным применением наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Во всех группах в послеоперационный период отмечалось значимое повышение концентрации глюкозы, лактата и кортизола в плазме крови (табл. 3).

Концентрация лактата ни в одной из групп не выходила за пределы нормальных значений, в то время как уровень глюкозы повышался более существенно. Оба исследованных варианта регионарной анестезии эффективно ограничивали изменение указанных показателей. Через 6 часов после операции уровень лактата, глюкозы и кортизола в группе О был значимо выше, чем в группах Э и С, по концентрации кортизола значимые различия сохранялись и к исходу первых послеоперационных суток. Экскреция азота с мочой в первые сутки после операции также была значимо выше у больных, оперированных в условиях изолированной общей анестезии.

Также в послеоперационный период отмечено повышение концентрации всех исследованных цитокинов (табл. 4).

Наиболее значимо повышалась концентрация ИЛ-6 (одного из основных провоспалительных цитокинов); уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 (противовоспалительного) изменялись менее заметно. Оба варианта регионарной анестезии существенно ограничивали рост концентраций циркулирующих цитокинов, однако различия по сравнению с изолированной общей анестезией становились статистически незначимыми к концу первых послеоперационных суток.

Таким образом, регионарная анестезия способна ограничивать метаболические и воспалительные изменения, наблюдающиеся в послеоперационный период в рамках хирургического стресс-ответа. Действие спинальной анестезии распространяется практически только на время операции, и она (по нашим результатам) не оказывает значимого влияния на послеоперационный болевой

Таблица 4

Концентрации цитокинов на этапах исследования

Показатель		Значения показателей в группах				
		Э (*n*=12)	С (*n*=12)	О (*n*=12)	*p* (Э—О)	*p* (С—О)
ИЛ-6, пг/мл	Исходно	0,69 (0,33; 1,3)	0,81 (0,4; 0,98)	0,95 (0,51; 1,2)	0,67	0,32
	6 часов	13,8 (10,9; 19)	15,6 (12,1; 18,8)	33,2 (19,7; 47,2)	0,008	0,004
	18 часов	7,9 (6,3; 12,9)	8,7 (6,1; 13,1)	9,4 (6,9; 15,7)	0,44	0,63
ИЛ-8, пг/мл	Исходно	8,5 (5,4; 12,9)	8,2 (6,9; 12,5)	8 (6,3; 9,1)	0,98	0,59
	6 часов	9,5 (7,8; 10,2)	10,4 (8,6; 12,5)	14,9 (10,9; 17,7)	0,001	0,014
	18 часов	7,9 (6; 9,6)	8,3 (4,9; 12,7)	10,8 (5,2; 12,9)	0,41	0,63
ИЛ-10, пг/мл	Исходно	0,07 (0; 0,74)	0,04 (0; 0,42)	0,3 (0,04; 0,95)	0,44	0,38
	6 часов	1,25 (0,45; 1,9)	2,2 (0,95; 2,65)	5,2 (1,38; 7,3)	0,017	0,03
	18 часов	0,56 (0,45; 0,8)	0,8 (0; 1,25)	0,6 (0; 1,2)	0,79	0,93

синдром. В то же время, стресс-лимитирующий эффект спинальной и продленной эпидуральной анестезии сопоставим. Поэтому можно предположить, что основным механизмом стресс-лимитирующего действия регионарной анестезии является интраоперационная сенсорная и симпатическая блокада. Обеспечение качественного послеоперационного обезболивания за счет эпидуральной анальгезии, бесспорно, очень важно, однако, существенно не влияет на развивающиеся уже во время операции метаболические и воспалительные изменения. Данное положение согласуется с данными авторов [9], использовавших эпидуральную анальгезию только в послеоперационный период и не отметивших значимых различий в метаболических и иммунологических показателях по сравнению с системной анальгезией.

Полученные нами данные затрагивают еще один вопрос, интересный более в теоретическом плане и касающийся механизмов стресс-лимитирующего действия регионарной анестезии. Одним из возможных механизмов стресс-лимитирующего эффекта эпидуральной анестезии/анальгезии может быть системное действие местного анестетика. Минимальные концентрации анестетика, создающиеся в плазме при длительной эпидуральной инфузии, могут оказывать противовоспалительное действие, а также стабилизировать эндотелий [10]. Более того, известны работы, в которых демонстрируется, что системное (внутривенное) введение местного анестетика сопоставимо с эпидуральным по влиянию на стресс-ответ [11]. Возможно, данный механизм может иметь место при продленной эпидуральной анальгезии, но очень маловероятно — при спинальной, когда однократно используются минимальные дозы анестетика. Практически единственное в литературе исследование, посвященное сравнительной оценке эпидуральной и спинальной анестезии с точки зрения их влияния на метаболический компонент стресс-ответа [12] демонстрирует более отчетливый эффект спинальной анестезии. Хотя авторы исследовали методику продленной спинальной анестезии (не нашедшую по ряду причин широкого распространения), по их мнению, высокая эффективность спинальной анестезии связана с большей интенсивностью, «плотностью» блока. Таким образом, можно предположить, что основное значение в стресс-лимитирующем эффекте регионарной анестезии имеет сама по себе сенсорная и симпатическая блокада, а не фармакологическое действие местного анестетика.

Заключение

Даже операции средней травматичности на органах нижнего этажа брюшной полости сопровождаются развитием в послеоперационном периоде выраженных эндокринных и метаболических изменений, а также повышением концентрации циркулирующих цитокинов.

Использование методик регионарной анестезии эффективно ограничивает выраженность этих изменений, что потенциально снижает риск послеоперационных осложнений.

Хотя спинальная анестезия практически столь же эффективна в отношении ограничения хирургического стресс-ответа, как и продленная эпидуральная, последняя обладает клинически важными преимуществами в виде стабильности интраоперационной гемодинамики и более адекватного послеоперационного обезболивания.

Литература

1. *Desborough J. P.* The stress response to trauma and surgery. Br. J. Anaesth. 2000; 85 (1): 109—117.
2. *Kehlet H., Holte K.* Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br. J. Anaesth. 2001; 87(1): 62—72.
3. *Овечкин А. М.* Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли 2008; 2 (2): 49—62.
4. *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.
5. *White P. F., Kehlet H., Neal J. M. et al.* The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesth. Analg. 2007; 104 (6): 1380—1396.
6. *Ломиворотов В. В.* Процессы катаболизма у кардиохирургических больных. Общая реаниматология 2007; III (5—6): 124—128.
7. *Milner E. A., Cioffi W. G., Mason A. D. et al.* Accuracy of urinary urea nitrogen for predicting total urinary nitrogen in thermally injured patients. J. Parenter. Enteral Nutr. 1993; 17 (5): 414—416.
8. *Горобец Е. С., Груздев В. Е., Зотов А. В. и соавт.* Мультимодальная комбинированная анестезия при травматичных операциях. Общая реаниматология 2009; V (3): 45—50.
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 (4): 1086—1092.
10. *Hollmann M. W., Durieux M. E.* Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology 2000; 93 (3): 858—875.
11. *Kuo C. P., Jao S. W., Chen K. M. et al.* Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i. v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. Br. J. Anaesth. 2006; 97 (5): 640—646.
12. *Webster J., Barnard M., Carli F.* Metabolic response to colonic surgery: extradural vs continuous spinal. Br. J. Anaesth. 1991; 67 (4): 467—469.

Поступила 30.11.10