

Статья поступила в редакцию 26.09.2016 г.

Соловьев А.О., Долгих В.Т., Леонов О.В. Новичкова О.Н.
Омский государственный медицинский университет,
БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»,
г. Омск

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Предмет исследования – реакция воспаления у 55 пациентов, перенесших резекционные хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований толстой кишки.

Цель исследования – сравнительная оценка воспалительной реакции в первые 24 часа после операций по поводу рака толстой кишки в условиях различных видов анестезии.

Методы: лабораторные, статистические.

Основные результаты. Уровни интерлейкинов 6, 10, С-реактивного белка в крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях многокомпонентной мультимодальной анестезии-аналгезии и неглубокой симпатической блокады, в первые сутки после вмешательства выше, чем у больных, оперированных в условиях ингаляционно-внутривенной анестезии и системного обезболивания после хирургического лечения. Уровни интерлейкинов 6, 10, С-реактивного белка в крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях многокомпонентной мультимодальной анестезии-аналгезии и неглубокой симпатической блокады, дополненной местной инфльтрационной анестезией, ниже, чем у больных, оперированных в условиях того же вида анестезии-аналгезии, но без применения местной инфльтрационной анестезии.

Область применения: анестезиологическая практика.

Выводы. Неглубокая симпатическая блокада усиливает, а местная инфльтрационная анестезия уменьшает реакцию воспаления в ранние сроки после резекционных хирургических вмешательств по поводу рака толстой кишки, сохраняя все преимущества мультимодальной анестезии-аналгезии как эффективного средства защиты от хирургического стресса.

Ключевые слова: рак толстой кишки; хирургический стресс; воспаление; мультимодальная анестезия-аналгезия; местная инфльтрационная анестезия.

Solovjov A.O., Dolgikh V.T., Leonov O.V., Novichkova O.N.

Omsk State Medical University,

Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk

COMPARATIVE EVALUATION OF INFLAMMATORY RESPONSE IN DIFFERENT TYPES OF ANESTHESIA FOR COLON CANCER SURGERY

Objective – to evaluate the inflammatory response within the first 24 hours postoperative period in patients who underwent resection surgery for colon cancer under different types of anesthesia.

Methods: laboratory, statistics.

Results. Levels of interleukin 6, 10, C-reactive protein in the blood of patients operated on for colon cancer under multicomponent multimodal anesthesia, analgesia and superficial sympathetic blockade in the first 24 postoperative hours are higher than in patients operated on under inhalation-intravenous anesthesia and systemic pain relief after the surgery. Levels of interleukin 6, 10, C-reactive protein in the blood of patients operated on for colon cancer under multicomponent multimodal anesthesia, analgesia and superficial sympathetic blockade, supplemented with local infiltration anesthesia, are lower than those of patients operated under the same type of anesthesia-analgesia, but without the local infiltration anesthesia.

Conclusions. Superficial sympathetic blockade enhances and local infiltration anesthesia reduces the inflammatory response early after the resection surgery for colon cancer, keeping all advantages of multimodal analgesia-anesthesia as an effective means of protection against surgical stress.

Key words: colon cancer; surgical stress; inflammatory response; multimodal anesthesia; analgesia; local infiltration anesthesia.

Реакция на любое повреждение, в том числе на хирургическое вмешательство, определяется как стресс – реакция, стресс – ответ [1]. Этот ответ является частью системной реакции на повреждение, включающей в себя эндокринные, иммунологические и гематологические эффекты [2]. Эти эффекты широки по диапазону и разнообразны по природе

своих проявлений. Они подразумевают активацию симпатической нервной системы, эндокринный ответ, иммунологические и гематологические изменения. Хирургическая травма и операционный стресс, как и филогенетически выработанная реакция на травму вообще, призваны помочь выжить макроорганизму после получения повреждения и в дальнейшем справиться с потерями, в первую очередь, за счёт собственных запасов энергии. Однако на современном этапе развития медицины стресс – ответ не рассматривается как абсолютно необходимый. Более того, считается, что в условиях хирургической травмы больший вред приносит не столько само повреждение, сколько

Корреспонденцию адресовать:

СОЛОВЬЕВ Андрей Олегович,

644109, г. Омск, ул. Ярослава Гашека 1, кв. 55.

Тел.: +7-913-616-03-26.

E-mail: solovevand@mail.ru

ко следующая за ним реакция организма. В этой связи были предприняты попытки подавить ответные реакции на стресс в хирургии и оценить полученные результаты [2-5]. В течение последних 15-20 лет пристально изучается потенциально выгодное влияние регионарных методик защиты от стресса на исход лечения [6-10]. В то же время, активное изучение местной и общей воспалительной реакции позволяет по-новому взглянуть на вопросы хирургического стресса [1, 4, 11]. Это относится и к хирургическому лечению пациентов со злокачественных новообразований толстой кишки в виду травматичности самих операций и неуклонного роста заболеваемости колоректальным раком.

В России по сравнению с Западной Европой реже диагностируются злокачественные новообразования толстой кишки (23,8 против 33,1 на 100 тыс. населения). Однако уровень смертности при данной патологии в России на 27,7 % выше, чем в целом в странах Западной Европы (15,2 и 11,9 на 100 тыс. населения, соответственно). Этот факт может указывать на проблемы диагностики и качества лечения, в первую очередь, хирургического. Вопросы защиты пациента во время высокотравматичных операций на толстой кишке обсуждаются достаточно давно. Нейроаксиальные методы, включенные в схемы анестезии/аналгезии во время самого хирургического лечения, пользуются заслуженным приоритетом в fast track recovery after surgeon. Вопросы послеоперационной аналгезии требуют дальнейшего более углубленного обсуждения [12].

Симпатическая блокада предотвращает афферентацию через задние рога спинного мозга в супраспинальные структуры, предупреждая возникновение древнейшей реакции «напали – мобилизуйся – убегай». В случае включения элементов этой блокады в систему интраоперационной защиты у пациентов значительно менее выражена метаболическая реакция. Это происходит за счет снижения или предотвращения активации оси «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников» [9]. Продлённая симпатическая блокада и в раннем послеоперационном периоде дает очень хорошую аналгезию, что способствует ранней активизации пациентов, уменьшению выраженности пареза кишечника [10]. Однако, как ни парадоксально, на фоне этого благополучия и ожидаемых в части исхода лечения бенефиций в литературе нет достоверных данных о преимуществах схем с симпатическими продлёнными техниками над системной аналгезией [13].

Тем не менее, еще в 50-х годах прошлого столетия было обосновано, что, наряду с симпатической афферентацией, имеется ещё один путь стимуляции супраспинальных структур, способный привести к развитию клинической картины хирургического стресса. Уже через несколько минут после первичной альтерации, индуцированной воздействием флагогенного фактора, высвобождающиеся, в первую очередь, из тучных клеток биологически активные вещества запускают сосудистые реакции в очаге воспаления [10, 14]. В интервале от 3 до 24 часов определяющим фактором выраженности воспалительной реакции является равновесие между воспалительными и противовоспалительными цитокинами. Дальнейшее течение воспалительного процесса (в интервале от 24 до 72 часов) определяется позитивными белками острой фазы, в частности уровнем в сыворотке крови С-реактивного белка [12]. Повышенный уровень белков острой фазы вслед за увеличенным содержанием провоспалительных интерлейкинов свидетельствует о том, что воспалительный процесс перестал быть исключительно местным. Именно в эти сроки выявляются лейкоцитоз, лихорадка, ацидоз и др., а применение малоинвазивных технологий зачастую не приводит к ожидаемому уменьшению стресс-ответа организма [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013), выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

В исследование включены 3 группы пациентов, перенесших резекционные операции по поводу злокачественных новообразований толстой кишки. Гендерное разделение не проводилось. Возраст пациентов колебался от 57 до 74 лет. В сыворотке крови определяли уровни С-реактивного белка, интерлейкинов IL-6, IL-10 (использовали наборы для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови человека ЗАО «Вектор – БЕСТ») в трех исследовательских точках: 60 минут, 12 часов и 24 часа послеоперационного периода.

В первой группе (n = 20) пациенты получали постоянную инфузию смеси 0,005 % раствора фен-

Сведения об авторах:

СОЛОВЬЕВ Андрей Олегович, аспирант, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; зав. отделением анестезиологии и реанимации, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Россия. E-mail: solovjevandr@mail.ru

ДОЛГИХ Владимир Терентьевич, доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ, зав. кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: prof_dolgich@mail.ru

ЛЕОНОВ Олег Владимирович, доктор мед. наук, зам. главного врача по НПР, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Россия. E-mail: leonov_oleg@mail.ru

НОВИЧКОВА Ольга Николаевна, врач, отделение анестезиологии и реанимации, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Россия. E-mail: novichkova_on@mail.ru

танила (фентанил, ФГУП «ГосЗМП»), 0,1 % раствора эпинефрина гидрохлорида (адреналина гидрохлорид – Виал, Shandong Shenglu Pharmaceutical Co., Ltd), 0,2 % раствора ропивакаина (наропин, Astra Zeneca), входившую в состав схемы мультимодальной анестезии-аналгезии, при помощи насосной станции SpaseCom.

Во второй группе (n = 20) в качестве анальгетика использовали промедол (до 80 мг/сут внутримышечно). Дополнительно пациенты обеих групп получали парацетамол (3,0/сут внутривенно). Качество анальгезии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В течение всего периода наблюдения уровень анальгезии по ВАШ не превышал 3 балла.

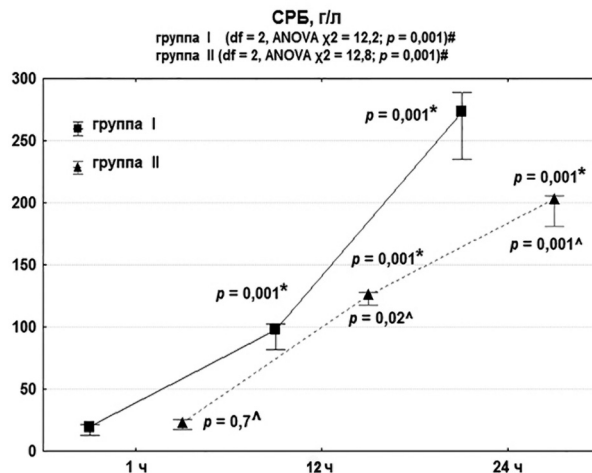
Пациенты третьей группы (n = 15) также получали мультимодальную анестезию-аналгезию во время оперативного вмешательства с продолженным введением трехкомпонентной смеси после операции. Дополнительно перед началом оперативного вмешательства выполняли местную инфльтрационную анестезию (30 ± 5 мл 0,2 % раствора ропивакаина) кожи и подкожной жировой клетчатки в месте хирургического доступа.

Проверку статистических гипотез проводили с использованием программы Statistica 8.0, согласно требованиям к анализу количественных данных. В силу небольших выборок, отличного от нормального распределения и неравенства дисперсий, использовали непараметрические методы парного (критерий Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона – для зависимых выборок) и множественного сравнения (ANOVA Фрийдмана). Числовые значения представлены как медиана (Me), нижний (QL) и верхний (QH) квартили. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первых суток после оперативного лечения у всех оперированных пациентов было выявлено повышенное содержание в сыворотке крови одного из белков острой фазы – С-реактивного белка (рис. 1). В первой исследовательской точке значения этого показателя были близки в 1-й и 2-й группах, превышая верхнюю границу референтных интервалов приблизительно в 2 раза. Через 12 часов этот показатель в группах был превышен в среднем в 10 раз. К концу первых суток уровень С-реактивного белка превышал верхнюю границу нормы у пациентов с системным обезболиванием в 20 раз, а у пациентов с симпатической блокадой – почти в 30 раз.

Рисунок 1
Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I) и ингаляционно-внутривенной анестезии (группа II) в различные сроки послеоперационного периода
Figure 1
The content of C-reactive protein in the serum of patients operated on for colon cancer under multimodal anesthesia (group I) and inhalation-intravenous anesthesia (group II) at different time points of the postoperative period



Через 1 час после окончания оперативного вмешательства уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов 1-й группы превышал на 67 % аналогичный показатель 2-й группы (рис. 2). Через 12 часов уровень этого цитокина в 1-й группе сохранял тенденцию к значительному росту, превышая аналогичный показатель во 2-й группе на 73 %. Через сутки после хирургического вмешательства в основной группе уровень IL-6 несколько снизился по сравнению с предыдущей исследовательской точкой, однако по-прежнему превышал аналогичный показатель во 2-й группе на 54 %.

Уровень IL-10 в сыворотке крови пациентов 1-й группы в первой исследовательской точке превышал на 33 % уровень IL-10 у пациентов 2-й группы (рис. 3). Через 12 часов отмечалась тенденция к его снижению, хотя он по-прежнему превышал на 58 % уровень IL-10 у пациентов 2-й группы, а через сутки – на 23 %.

Уровень провоспалительного цитокина IL-6 в сыворотке у пациентов 3-й группы, дополнительно по-

Information about authors:

SOLOVJOV Andrey Olegovich, MD, PhD student, department of pathophysiology, clinical pathophysiology, Omsk State Medical University; head of the intensive care department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia. E-mail: solovevandri@mail.ru

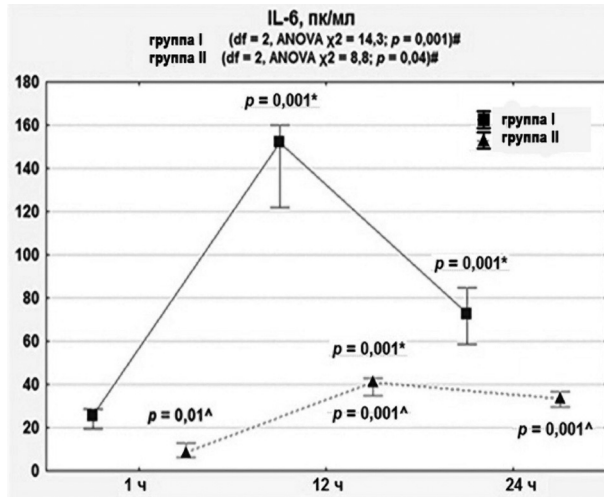
DOLGIKH Vladimir Terentjevich, MD, PhD, professor, honored scientist of the Russian Federation, head of the department of pathophysiology, clinical pathophysiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: prof_dolgich@mail.ru

LEONOV Oleg Vladimirovich, MD, PhD, head of the science department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia. E-mail: leonov_oleg@mail.ru

NOVICHKOVA Olga Nikolaevna, MD, Intensive Care Department, Omsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia. E-mail: novichkova_on@mail.ru

Рисунок 2
Содержание интерлейкина IL-6 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I) и ингаляционно-внутривенной анестезии (группа II) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 2
The content of IL-6 in the serum of patients operated on for colon cancer under multimodal anesthesia (group I) and inhalation-intravenous anesthesia (group II) at different time points of the postoperative period



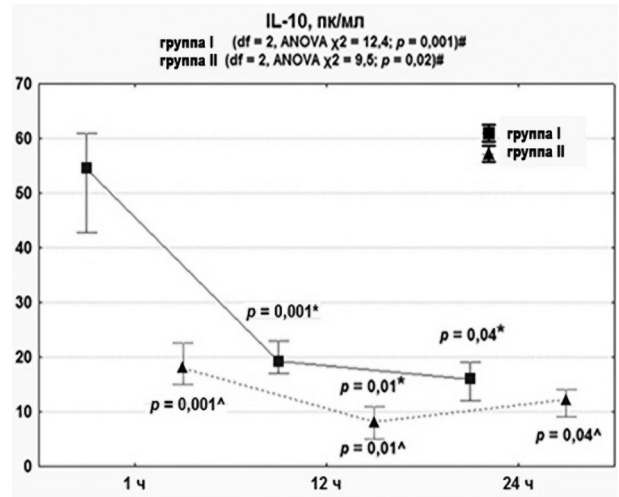
лучивших местную анестезию перед проведением хирургического доступа (рис. 4), через час после операции был ниже на 142,1 %, чем в группе с применением мультимодальной анестезии, и не выходил за пределы допустимых значений. Уровень IL-6 в группе пациентов 3-й группы (мультимодальная анестезия + местная анестезия) оказался ниже, чем у пациентов 1-й группы (мультимодальная анестезия): через 12 часов после операции на 23 %, а через 24 часа – на 18 %.

Содержание IL-10 в сыворотке крови (рис. 5) пациентов 3-й группы (мультимодальная анестезия + местная анестезия) через 1 час после операции был ниже, чем у пациентов 1-й группы (мультимодальная анестезия) на 86 %, а через 12 часов, напротив, выше на 28 %. Через 24 часа разница составила уже 34 % «в пользу» 3-й группы.

На основании анализа полученных данных можно утверждать, что у пациентов 1-й группы, где в схему послеоперационной аналгезии включена неглубокая симпатическая блокада, отмечается более выраженная воспалительная реакция, маркером которой являются значительно более высокие значения сывороточного IL-6. С учётом того, что кровь для исследования забиралась из подключичной вены, можно утверждать, что воспалительная реакция перестаёт быть исключительно местной, происходит выход цитокинов из зоны альтерации в сосудистое русло с последующим вероятным развитием «цитокиновой бури». Более высокую концентрацию IL-10 у пациентов 1-й

Рисунок 3
Содержание интерлейкина IL-10 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I) и ингаляционно-внутривенной анестезии (группа II) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 3
The content of IL-10 in the serum of patients operated on for colon cancer under multimodal anesthesia (group I) and inhalation-intravenous anesthesia (group II) at different time points of the postoperative period



группы можно объяснить попыткой организма уменьшить выраженность воспалительной реакции, локализовать её в месте повреждения.

Значительное увеличение концентрации С-реактивного белка (одного из основных показателей выраженности воспалительной реакции) к концу первых суток послеоперационного периода на фоне индукции интерлейкином IL-6 синтеза белков острой фазы у пациентов 1-й группы можно объяснить отсутствием «контролирующего» действия гиперкортизолеми [11].

При проведении дополнительно инфильтрационной анестезии места предстоящего хирургического доступа снижается концентрация основного провоспалительного цитокина IL-6. Происходит это, вероятно, не только за счет увеличения концентрации основного противовоспалительного интерлейкина IL-10, но и за счет прямого торможения вследствие инфильтрации местным анестетиком активности клеток, выделяющих медиаторы воспаления и являющихся клетками-мишенями для цитокинов.

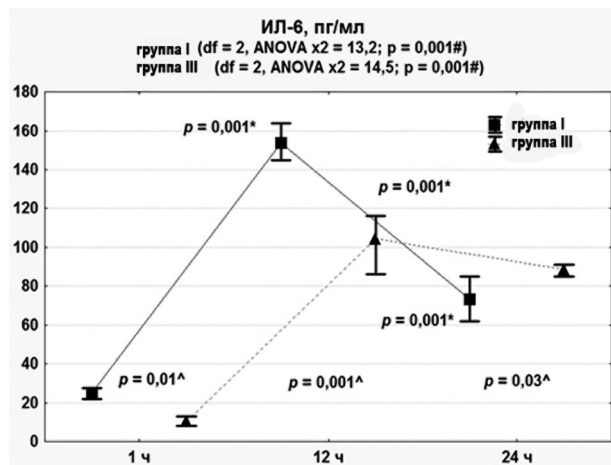
Сохранность уровня IL-6 в первый час после операции у пациентов 3-й группы (мультимодальная анестезия + местная анестезия) в пределах допустимых значений дает основание предположить, что повышенная активность начального звена цитокинового каскада (IL-6, TNF α) отсутствует. Более низкие, чем у пациентов, которым дополнительно к симпатической блокаде не проводилась местная анестезия, концентрации в крови IL-6 в более поздние сроки после-

Рисунок 4

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I, мультимодальная анестезия – аналгезия) и мультимодальной анестезии, дополненной местной анестезией (группа III, мультимодальная анестезия – аналгезия + местная анестезия) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 4

The content of IL-6 in the serum of patients operated on for colon cancer in a multimodal anesthesia (group I, multimodal anesthesia – analgesia) and multimodal anesthesia supplemented with local anesthesia (group III, multimodal anesthesia – analgesia + local anesthesia) at different time points of the postoperative period



периода дают основание предположить, что повреждённые клетки не выделяют медиаторы в количествах, необходимых для старта выраженной воспалительной реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

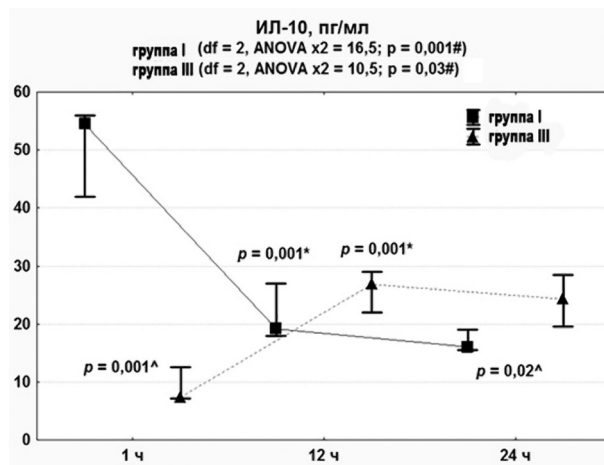
Хирургический стресс-ответ опасен для пациента своими непредсказуемыми последствиями. Непредсказуемы они по той причине, что разнообразные медицинские технологии, применяемые как варианты антистрессовой защиты, способны изменять эту реакцию, изолированно влияя на различные звенья её реализации. Ослабление или прекращение действия одного из защитных филогенетических факторов может привести к гиперреактивности другой. Выраженная воспалительная реакция в раннем послеоперационном периоде хирургического лечения новооб-

Рисунок 5

Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови больных, оперированных по поводу рака толстой кишки в условиях мультимодальной анестезии (группа I, мультимодальная анестезия – аналгезия) и мультимодальной анестезии, дополненной местной анестезией (группа III, мультимодальная анестезия – аналгезия + местная анестезия) в различные сроки послеоперационного периода

Figure 5

The content of IL-10 in the serum of patients operated on for colon cancer under a multimodal anesthesia (group I, multimodal anesthesia – analgesia) and multimodal anesthesia supplemented with local anesthesia (group III of, multimodal anesthesia – analgesia + local anesthesia) at different time points of the postoperative period



разований толстой кишки развивается, в том числе, и по этому механизму – симпатическая блокада во время операции вносит существенный вклад в ее развитие. Чем травматичнее операция, тем больше медиаторов воспаления освободится из поврежденных клеток, тем более выражена будет активация цитокинового звена и тем большей будет вероятность генерализации воспалительного процесса в условиях отсутствия противовоспалительного действия гиперкортизолемии. Длительность альтерации также способствует указанным процессам в силу возможности развития эффекта «взвинчивания». Применение местной инфильтрационной анестезии в дополнение к неглубокой симпатической блокаде уменьшает выраженность воспалительной реакции, сохраняя все преимущества мультимодальной анестезии-аналгезии как эффективного средства защиты от хирургического стресса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Weledji EP. Cytocines and postoperative hyperglycemia – from Claude Bernard to ERAS. *Int J Surg Research*. 2014; 3(1): 1-6.
2. Kessler J, Marhofer P, Hopkins PM, Hollmann MW. Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years. *Br J Anaesth*. 2015; 114(5): 728-745.
3. Weledji EP, Accob JC. The systemic response to surgical trauma – a review. *East Cen Afr J Surg*. 2012; 17(2): 3-12.
4. Weledji EP. Cytocines and metabolic response to surgery. *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5(1): 1-5.
5. Van Liver F, van der Geest PJ, Hoeks SE, van Gestel YR, Holl JW, Sin DD et al. Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with COPD. *Anesthesiology*. 2011; 115: 315-321.

6. Leslie K, Miles P, Devereaux P, Williamson E, Rao-Melancini P, Forbes A et al. Neuraxial block, death and serious cardiovascular morbidity in the POISE trial. *Br J Anaesth.* 2013; 111: 382-390.
7. Guay J, Choi PT, Surech S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Anesth Analg.* 2014; 19(3): 716-725.
8. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yen CC, Sheen MJ et al. Comparison of the effect of thoracic epidural analgesia and i. v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colon surgery. *Br J Anaesth.* 2006; 97(5): 640-646.
9. Halaby WJ, Kang CY, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ et al. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes. *JAMA Surg.* 2014; 149(2): 130-136.
10. Day A, Smith R, Jourdan I, Fawcett WW, Scott M, Roccal T. Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Br J Anaesth.* 2012; 109(1): 185-190.
11. Adas G, Kemik A, Adas M. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int J of Biomed Science.* 2013; 9(4): 237-242.
12. Forget P, De Kock M. Perspectives in anaesthesia for cancer surgery. *J Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014; 140(1): 353-359.
13. Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg.* 2012; 241(1): 68-80.
14. Gupta G, Björnsson A, Fredriksson M, Halbuçuk O, Eintrei C. Reduction of mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but non colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in Central Sweden. *Br J Anaesth.* 2011; 107(2): 196-203.

