

Роль регионарной анестезии в развитии хирургического стресс-ответа при больших операциях на позвоночнике

А. А. Ежовская¹, А. М. Овечкин²

¹ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России, 603155, Нижний Новгород;

²Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
119991, Москва, Россия

The Role of Regional Anesthesia in the Development of Surgical Stress Response during Major Spine Surgery

A. A. Ezhevskaya¹, A. M. Ovechkin²

¹FSBI "Scientific and Research Institute of Traumatology and Orthopedics", 603155, Nizhniy Novgorod;

²FSBI "Sechenov First Moscow State Medical University", 119991, Moscow, Russia

Цель исследования: оптимизация регионарной анестезии при больших операциях на позвоночнике и изучение ее влияния на эндокринно-метаболический и воспалительный стресс-ответ. В исследование вошли 205 пациентов. Выделены 2 группы больных: в 1-й группе применяли грудную эпидуральную анальгезию и общую анестезию, во 2-й группе – общую анестезию. Выявлено, что эпидуральная анальгезия обеспечивает лучшее обезболивание, меньшую кровопотерю во время и после операций в хирургии деформаций позвоночника. Использование эпидуральной анальгезии способствует сдерживанию хирургического стресс-ответа при больших операциях на позвоночнике. *Ключевые слова:* хирургия позвоночника, грудная эпидуральная анестезия, хирургический стресс-ответ, воспаление.

Objective: optimization of regional anesthesia for major spine surgery and the evaluation of its effects on the endocrine-metabolic and inflammatory stress response. This study included 205 patients. Two groups of patients were randomly allocated: Group 1 used thoracic epidural analgesia and general anesthesia, and Group 2 had general anesthesia. The study has shown that epidural analgesia provided better pain relief, less blood loss during and after surgery in spinal deformity surgery. The use of epidural analgesia provided better pain control, less bleeding, and a lower surgical stress response than general anesthesia during major spine surgery. *Keywords:* spine surgery, thoracic epidural anesthesia, surgical stress response, inflammation.

Современная хирургия позвоночника является динамично развивающейся дисциплиной. Постоянно внедряются новые технологии хирургического лечения при патологии позвоночника и спинного мозга: от малоинвазивных, эндоскопических вмешательств до длительных многоуровневых стабилизирующих операций с использованием новейших инструментальных методик, металлоконструкций и имплантов, отличающихся высокой травматичностью, значительной периоперационной кровопотерей и рефлексогенностью [1].

Пациенты с патологией позвоночника и спинного мозга занимают значительное место в структуре заболеваний центральной и периферической нервной системы. Компрессию спинного мозга и его корешков, кроме объемных и травматических процессов, вызывают патологические дегенеративные изменения позвоночника, его канала, связочного аппарата и межпозвоночных дисков. Эти изменения сопровождаются клинической картиной компрессии нервных образований позвоночного канала с выраженным болевым синдромом, нарастающей слабостью в конечностях и нередко

с нарушением функции тазовых органов [2, 3]. Кроме того, выраженный послеоперационный болевой синдром часто сопровождается симптомами раздражения нервных структур, мышечным спазмом, послеоперационным парезом кишечника, нарушениями опорожнения мочевого пузыря [4]. В послеоперационном периоде к описанным выше изменениям присоединяются воспалительные изменения в области операционной раны, со стороны нервного корешка или оболочек спинного мозга, реакции костных структур при установке стабилизирующих металлоконструкций и резекции ребер. Распространено мнение, что патологические изменения позвоночника и элементов позвоночного канала нарушают обычное распространение анестетика по эпидуральному пространству, тем самым препятствуя эффективному обезболиванию [5].

В то же время в литературе встречаются единичные сообщения об успешном применении данного вида анестезии у больных со спинальной патологией [6, 7]. Кроме того, до сих пор отсутствует единая методика регионарной анестезии во время

больших операций на позвоночнике, что свидетельствует о необходимости подробного изучения данного вопроса с современных позиций о механизмах формирования болевой реакции и возможных способах ее предупреждения на уровне спинного мозга, а также ее роль в развитии эндокринно-метаболических изменений [8].

Цель исследования – оптимизация регионарной анестезии при больших операциях на позвоночнике и изучение ее влияния на эндокринно-метаболический и воспалительный стресс-ответ.

Материалы и методы

В рандомизированное проспективное исследование вошли 205 пациентов в возрасте от 18 до 68 лет с дегенеративными заболеваниями (остеохондроз, многоуровневый спинальный стеноз, спондилолизный спондилолистез) или травмами позвоночника. Среди них было 97 женщин (47%) и 108 мужчин (53%).

В плановом порядке в период с сентября 2008 по июнь 2013 г. пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: транспедикулярные фиксации различными видами металлоконструкций с декомпрессией спинного мозга и корешков конского хвоста, передние грудные или поясничные спондилодезы, одномоментные переднезадние вмешательства.

В зависимости от метода анестезии все пациенты были разделены на 2 группы. Индукцию в анестезию в обеих группах проводили внутривенно пропофолом (2–3 мг/кг) и фентанилом (2 мкг/кг). Для миорелаксации использовали рокурония бромид (Эсмерон) в дозе 0,6 мг/кг для интубации трахеи и 5 мкг/кг/мин – для постоянной инфузии во время операции с оценкой по Tof-Watch. В 1-й группе ($n = 105$) пациентам проводили сочетанную анестезию – эпидуральную анальгезию и эндотрахеальный наркоз севофлураном. Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства выполняли на 3–4 сегмента выше предполагаемого доступа, на уровне грудных позвонков, в том числе при вмешательствах на поясничном отделе. После тест-дозы (2 мл 2% раствора лидокаина) вводили болюс 0,3–0,75% раствора ропивакаина от 3 до 10 мл дробно и фентанила (50–100 мкг), затем начинали инфузию смеси 0,2% раствора ропивакаина с фентанилом (2 мкг/мл) и адреналином (2 мкг/мл) со скоростью 2–14 мл/ч. Поддерживали анестезию ингаляцией севофлурана (0,8–1 МАС) с оценкой BIS-индекса.

В послеоперационном периоде после неврологической оценки пациентам 1-й группы продолжали эпидуральную анальгезию (ЭА) 0,2% раствором ропивакаина с фентанилом (2 мкг/мл) и адреналином

(2 мкг/мл) через дозатор. После перевода в хирургическое отделение продленную ЭА проводили с помощью одноразовых эластомерных инфузионных помп с регулируемой скоростью введения от 2 до 8 мл/ч в течение 3 сут.

Во 2-й группе ($n = 100$) проводили ингаляционный наркоз севофлураном (2–3 МАС) и постоянной инфузией фентанила со скоростью 0,002–0,003 мг/кг/ч. Послеоперационное обезболивание – системным введением опиоидов (промедол внутримышечно). В послеоперационном периоде всем пациентам проводили базовую анальгезию парацетамолом (Перфалган) и кеторолаком в течение 3 дней.

Исследования проводились на следующих этапах:

I этап – исходный перед операцией;

II этап – разрез;

III этап – травматичный;

IV этап – конец операции;

V этап – через 4 ч после операции;

VI этап – 3-й день после операции;

VII этап – 7-й день после операции.

Изучали уровень глюкозы и кортизола сыворотки крови на всех этапах. Для определения концентрации кортизола использовался иммуноферментный набор CORTISOL, чувствительность метода составила 0,4 мкг/дл (Diagnostics Biochem Canada Inc.). Данный метод основан на иммуноферментном анализе с использованием конкурентного связывания. Глюкозу определяли унифицированным глюкозооксидазным методом с помощью прибора «Эксан-1», Super GL ambulance (Германия). Принцип их действия основан на электрохимическом амперометрическом определении продуктов ферментативной реакции окисления глюкозы, катализируемой высокоспецифическим ферментом глюкозооксидазой, с последующим преобразованием в постоянное напряжение и аналого-цифровой фиксацией. Плазменные уровни интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-10) измеряли до и в конце операции, а также на 3-й и 7-й дни после операции с помощью наборов для иммуноферментного анализа. Пределы чувствительности были следующими: 0,125 пг/мл – для человеческого IL-1 β , 0,15 пг/мл – для IL-6, и 0,5 мкг/мл – для IL-10.

Послеоперационный болевой синдром (ПБС) оценивали по интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Статистический анализ проводили в зависимости от типа распределения изучаемых признаков и выполнения условий применимости критериев, используя программу STATISTICA 6.0. Множественное сравнение групп по одному признаку проводили, применяя критерий ANOVA или Краскела-Уоллиса. Сравнение двух зависимых групп по одному признаку делали

с использованием t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона. Статистическая значимость была принята для $p < 0,05$.

Результаты

В данном исследовании обе группы были однородны по демографическим параметрам. В то же время исследование показало, что имеется статистически значимое уменьшение объема интраоперационной кровопотери в 1-й группе по сравнению со 2-й на 40%. В 1-й группе она составила $423,6 \pm 24,4$ мл, во 2-й – $815,3 \pm 16,5$ мл.

При изучении послеоперационного болевого синдрома было установлено, что в 1-й группе интенсивность боли статистически значимо меньше и в дополнительном введении опиоидов пациенты не нуждались (табл. 1). Пациенты 1-й группы начинали вставать и ходить с инфузионными помпами на 1,5 дня раньше после операции. Качество анальгезии пациенты 1-й группы оценивали как отличное или хорошее. Пациенты 2-й группы предъявляли жалобы на умеренные и иногда сильные боли, суточная потребность в промедоле у них составила $75,4 \pm 15,3$ мг. Пациенты 2-й группы в первый день после операции, как правило, не могли

самостоятельно поворачиваться на бок или живот, качеством анальгезии были удовлетворены частично, 85% оценивали его как удовлетворительное.

Изучение стандартного маркера хирургического стресса, уровня глюкозы сыворотки крови, на трех этапах исследования (во время операции) не выявило статистически значимых различий в динамике гликемии в обеих группах, что свидетельствует об адекватном обезболивании (табл. 2). Однако к концу операции и через 4 ч после нее содержание глюкозы в сыворотке крови во 2-й группе повышалось и превысило нормальные значения, в отличие от 1-й группы, что подтверждает важность адекватной блокады симпатической адренергической стимуляции.

Уровень кортизола с началом операции повышался в обеих группах, однако к моменту ее окончания и в послеоперационном периоде он был достоверно ниже у пациентов, оперированных в условиях эпидурального обезбоживания (табл. 3). У пациентов 1-й группы концентрация кортизола возвращалась к норме уже на утро после операции.

Плазменные уровни воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-10 повышались к концу операции, а также в 1-й и на 3-й дни после операции в обеих группах ($p < 0,05$) (см. рис.). Средние значения во

Таблица 1. Сравнение средней оценки боли по ВАШ на этапах послеоперационного наблюдения ($M \pm m$)

	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=100)	P
Послеоперационная интенсивность боли за 48 ч в покое, ч			
0	$0,8 \pm 0,2^*$	$5,2 \pm 1,5$	0,001
2	$1,1 \pm 0,8^*$	$4,6 \pm 2,2$	0,001
3	$1,7 \pm 1,0^*$	$4,2 \pm 1,8$	0,002
6	$1,3 \pm 1,2^*$	$3,9 \pm 1,9$	0,003
12	$1,5 \pm 0,9^*$	$4,7 \pm 2,4$	0,005
16	$1,7 \pm 1,3^*$	$4,6 \pm 2,1$	0,002
24	$2,5 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,8$	0,01
36	$1,6 \pm 1,4^*$	$3,8 \pm 1,7$	0,13
Послеоперационная интенсивность боли за 48 ч при движении, ч			
0	$1,8 \pm 0,6^*$	$6,6 \pm 2,1$	0,003
2	$3,5 \pm 1,2^*$	$7,2 \pm 1,9$	0,01
3	$3,2 \pm 1,3^*$	$5,8 \pm 1,6$	0,01
6	$2,9 \pm 0,9$	$4,6 \pm 2,2$	0,06
12	$2,6 \pm 1,6^*$	$5,7 \pm 2,3$	0,01
16	$2,8 \pm 1,3^*$	$5,6 \pm 2,0$	0,02
24	$3,4 \pm 1,8$	$5,8 \pm 1,7$	0,07
36	$2,5 \pm 0,8^*$	$4,9 \pm 1,6$	0,04

* $P < 0,05$ – по сравнению с 2-й группой

Таблица 2. Изменения содержания глюкозы крови, ммоль/л

Группа \ Этап	I	II	III	IV	V	VI
1-я (n=45)	4,7 (3,7–6,1)	4,6 (3,8–5,9)	4,98 (4,1–6,2)	5,6 (4,3–6,4)*	5,8 (4,0–6,7)* †	5,0 (3,6–5,7)
2-я (n=40)	5,1 (3,7–5,9)	4,94 (3,8–6,7)	4,9 (3,9–6,1)	6,4 (4,5–7,8)	7,1 (4,6–8,2)	5,2 (3,8–6,3)
P	0,65	0,27	0,76	0,03	0,02	0,54

* Значения представлены в виде медианы. $P < 0,05$ – по сравнению с 1-й группой.

2-й группе были существенно выше для IL-1 β на V и VI этапах. Те же изменения отмечены для IL-6 в конце операции и на 3-й день после операции. А также во 2-й группе значительно превышали значения для IL-10 в конце операции, в 1-й и на 3-й дни, по сравнению с 1-й группой.

Обсуждение

Данное исследование показало, что сочетанная общая и эпидуральная анестезия во время и после реконструктивных операций на позвоночнике обеспечивает лучшее обезболивание, раннюю активизацию пациентов, меньшую кровопотерю, уменьшение случаев послеоперационной тошноты и рвоты, а также повышает удовлетворение пациентов обезболиванием, по сравнению с общей анестезией в сочетании с системным введением наркотических анальгетиков. Кроме того, в нашем исследовании мы наблюдали, что эпидуральная анестезия/анальгезия сопровождалась менее выраженным

хирургическим стресс-ответом, а именно снижением гипергликемии, кортизола, а также уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-10.

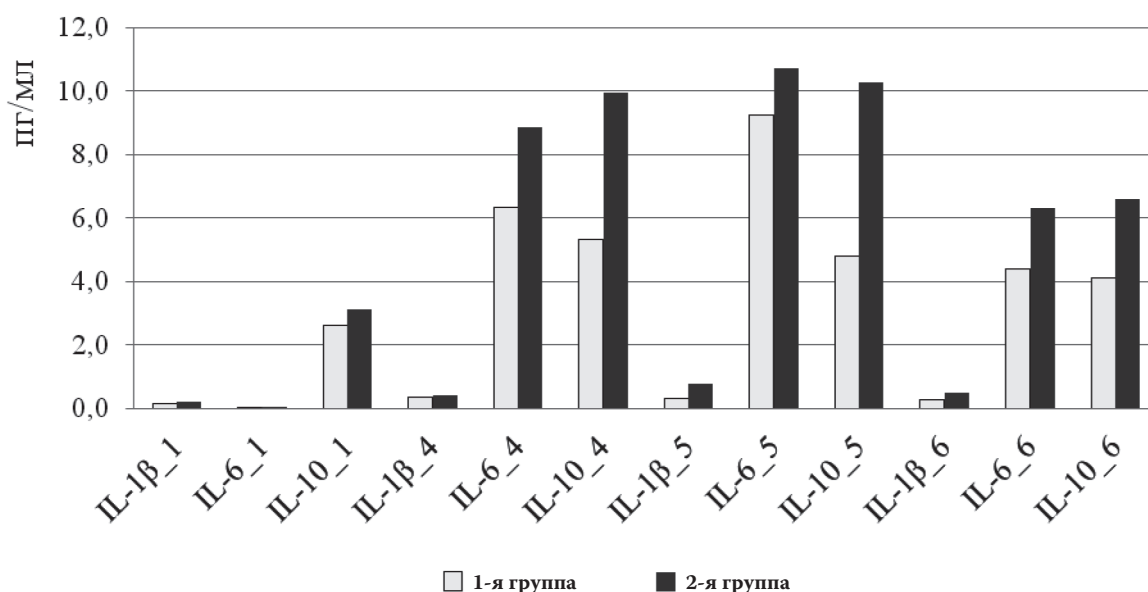
Недостаточное обезбоживание во время и после операции может привести к широкому ряду нарушений обмена веществ, что может негативно сказаться на восстановлении после серьезной операции. Боль непосредственно стимулирует повышение симпатической активности, что проявляется повышенными плазменными уровнями адреналина и норадреналина. Это также стимулирует нарушения метаболизма глюкозы и кортизола. В свою очередь послеоперационная боль связана с повышенным тромбообразованием, непроходимостью кишечника, ишемией миокарда и пневмонией [9].

Помимо нарушений обмена веществ, послеоперационная боль может запускать системный противовоспалительный ответ. В исследовании P. Magz было доказано, что стимуляция симпатических нейронов способствует

Таблица 3. Изменения плазменного уровня кортизола, мкг/дл

Группа	Этап	I	II	III	IV	V	VI
1 (n=45)		20,1 (8,2–25,3)	21,5 (6,5–27,3)	18,7 (5,4–25,8)*	28,6 (12,7–40,2)*	24,0 (10,4–35,7)*	15,0 (4,8–22,4)*
2 (n=40)		22,5 (10,3–26,2)	18,8 (5,7–28,2)	26,9(10,8–38,7)	37,8 (17,8–57,5)	36,4 (18,5–50,2)	21,4 (7,9–30,8)
<i>P</i>		0,67	0,32	0,01	0,001	0,001	0,02

* Значения представлены в виде медианы. *P* < 0,05 – по сравнению с 1-й группой.



Плазменные концентрации цитокинов (M \pm m): IL-1 β , IL-6 и IL-10 на I, IV*, V* и VI* этапах исследования

* *P* < 0,05 – по сравнению с 2-й группой

выработке провоспалительных цитокинов. Стресс-индуцированная гипергликемия также может увеличивать высвобождение провоспалительных цитокинов лейкоцитами и клетками эндотелия. Кроме того, было показано, что контролируемая инсулином глюкоза, а также малые дозы местного анестетика ограничивают системный воспалительный ответ. В то же время есть только единичные сообщения об успешном использовании эпидуральной анальгезии у пациентов с патологией позвоночника [10].

Одним из важнейших факторов, способных тормозить стрессовую реакцию, является то, на каком именно этапе эпидуральная анестезия/анальгезия применяются. Так, Volk et al. использовали ЭА только в послеоперационном периоде и не выявили никаких различий в содержании циркулирующих цитокинов, С-реактивного белка или кортизола [11]. Таким образом, нельзя отрицать значение предупреждающего эффекта ЭА на хирургический стресс-ответ.

Заключение

Высокотравматичные операции на позвоночнике и спинном мозге сопровождаются интенсивной ноцицептивной стимуляцией, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, и значительным повышением уровня маркеров хирургического стресс-ответа. Эпидуральная анестезия и анальгезия позволяет обеспечивать наиболее адекватную антиноцицептивную защиту организма, торможение эндокринно-метаболического и воспалительного стресс-ответа.

Литература

1. Howard S. A. Principles and Techniques of Spine Surgery. Williams & Wilkins. 1994; 129–155.
2. Соленкова А. В., Лубнин А. Ю., Арестов О. Г., Шевелев И. Н. Эффективность и безопасность эпидуральной анестезии при операциях на позвоночнике. Регионарная анестезия и лечение боли. Тематический сборник. 2004; 229–238.
3. Raw D. A., Beattie J. K., Hunter J. M. Anaesthesia for spinal surgery in adults. Br. J. Anaesth. 2003; 91: 886–904.
4. Starkweather A. R., Witek-Janusek L., Nockels R. P. et al. Immune function, pain, and psychological stress in patients undergoing spinal surgery. Spine. 2006. Aug 15; 31(18): E641–647.
5. Соленкова А. В., Лубнин А. Ю., Шевелев И. Н. Возможности применения эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде при оперативных вмешательствах на позвоночнике и спинном мозге. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008; 4 (II): 53–63.
6. Соленкова А. В., Лубнин А. Ю., Тенедиева В. Д. и др. Эпидуральная анестезия при оперативных вмешательствах на позвоночнике и спинном мозге. Часть I. Сравнительный анализ адекватности анестезиологической защиты в условиях эпидуральной анестезии и нейролептанальгезии. Анестезиология и реаниматология. 2000; (4).
7. Greenberg P. E., Brown M. D. Epidural anesthesia for lumbar spine surgery. J. Spin. Disord. 1988; 1: 139–143.
8. Gottschalk A., Freitag M., Tank S., Burmeister M. et al. Quality of postoperative pain using an intraoperatively placed epidural catheter after major lumbar spinal surgery. Anesthesiology. 2004; 101: 175–180.
9. Hollmann M. W., Strumper D., Durieux M. E. The poor man's epidural: systemic local anesthetics for improving postoperative outcomes. Med Hypotheses. 2004; 63: 386–389.
10. 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.
11. 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.

References

1. Howard S. A. Principles and Techniques of Spine Surgery. Williams & Wilkins. 1994; P. 129–155.
2. Solenkova A. V., Lubnin A. Yu., Arestov O. G., Shevelev I. N. Efficiency and safety of epidural anesthesia in spine surgery. Regionarnaya anesteziya i lechenie boli. Tematicheskij sbornik. 2004; P. 229–238. (In Russian)
3. Raw D. A., Beattie J. K., Hunter J. M. Anaesthesia for spinal surgery in adults. Br. J. Anaesth. 2003; 91. P. 886–904.
4. Starkweather A. R., Witek-Janusek L., Nockels R. P. et al. Immune function, pain, and psychological stress in patients undergoing spinal surgery. Spine. 2006. Aug 15; 31(18): E641–647.
5. Solenkova A. V., Lubnin A. Ju., Shevelev I. N. The Possibility of applying of epidural analgesia during postoperative period after surgery on spine and spinal. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2008; 4 (II). P. 53–63. (In Russian)
6. Solenkova A. V., Lubnin A. Ju., Tenedieva V. D. et al. The epidural anesthesia in surgery on spine and spinal cord. Part 1. Comparative analysis of adequacy of anesthesiological protection during epidural anethia and neuroleptanalgesia. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2000; (4). (In Russian)
7. Greenberg P. E., Brown M. D. Epidural anesthesia for lumbar spine surgery. J. Spin. Disord. 1988; 1. P. 139–143.
8. Gottschalk A., Freitag M., Tank S., Burmeister M. et al. Quality of postoperative pain using an intraoperatively placed epidural catheter after major lumbar spinal surgery. Anesthesiology. 2004; 101. P. 175–180.
9. Hollmann M. W., Strumper D., Durieux M. E. The poor man's epidural: systemic local anesthetics for improving postoperative outcomes. Med Hypotheses. 2004; 63: 386–389.
10. 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.
11. 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.