

Ежевская А.А.<sup>1</sup>, Прусакова Ж.Б.<sup>1</sup>, Максимова Л.П.<sup>1</sup>, Шолкина М.Н.<sup>1</sup>, Балмусова Е.А.<sup>1</sup>, Овечкин А.М.<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА СТРЕССИНДУЦИРОВАННУЮ ИММУНОСУПРЕССИЮ ПРИ БОЛЬШИХ КОРРИГИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ

<sup>1</sup>ФГБУ ННИИТО Минздрава России, 603155, г. Нижний Новгород; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва

*Дизайн исследования.* Проспективное рандомизированное исследование, проведенное для сравнения двух методов анестезии.

*Цель исследования* – оценить влияние эпидуральной анестезии на послеоперационную боль, эндокринно-метаболический и воспалительный стресс-ответ и клеточные иммунные реакции при больших корригирующих операциях на позвоночнике.

*Методы.* В проспективное рандомизированное исследование включили 350 пациентов в возрасте от 15 до 65 лет, которые были распределены на две равные группы: в 1-й группе 205 пациентам проводили сочетанную анестезию – эпидуральную и эндотрахеальный наркоз севофлураном, а также продленную эпидуральную анальгезию ропивакаином, фентанилом и адренилином после операции; во 2-й группе 145 больным проводили общий наркоз севофлураном и фентанилом и системное введение опиоидов после операции. Оценивали боль в покое и при активизации, синдром ПОТР, плазменные уровни глюкозы, кортизола, цитокинов, мембранные маркеры клеток на поверхности лимфоцитов в ходе операции и в послеоперационном периоде.

*Результаты.* В 1-й группе болевой синдром был значительно менее выражен в покое и при движении на протяжении 3 дней после операции. Синдром ПОТР был значительно слабее в 1-й группе. По сравнению со 2-й группой в 1-й отмечены значительно меньшие плазменные уровни глюкозы, кортизола, С-реактивного белка, интерлейкинов на различных этапах. После операции у пациентов 1-й группы отмечено повышение соотношения CD4/CD8 ( $p = 0,001$ ) и В-клеток ( $p = 0,01$ ). NK-клетки (CD16/56+) уменьшались к 3-му дню после операции ( $p = 0,001$ ) по сравнению со 2-й группой. Т-лимфоциты (CD3) снизились у всех пациентов, но они были значительно ниже у пациентов, получающих опиоиды, по сравнению с ЭА.

*Заключение.* Мощная афферентная стимуляция при больших вмешательствах на позвоночнике сопровождается иммуносупрессией как минимум в течение недели после операции. Эпидуральная анестезия ослабляет хирургическую стрессовую реакцию, предотвращает послеоперационный апоптоз лимфоцитов и таким образом повышает стрессовую и инфекционную устойчивость организма.

*Ключевые слова:* эпидуральная анестезия; хирургия позвоночника; стресс-ответ; иммунный ответ; иммуносупрессия; цитокины; лимфоциты.

*Для цитирования:* Анестезиология и реаниматология. 2014; 59 (6):4

## EFFECTS OF EPIDURAL ANESTHESIA ON STRESS-INDUCED IMMUNE SUPPRESSION DURING MAJOR CORRECTIVE SPINE SURGERY

Ezhevskaya A.A.<sup>1</sup>, Prusakova Zh.B.<sup>1</sup>, Maksimova L.P.<sup>1</sup>, Scholkina M.N.<sup>1</sup>, Balmusova E.A.<sup>1</sup>, Ovechkin A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Public Health Ministry of Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

*Study Design:* A prospective, randomized study was performed to compare two anesthetic methods.

*Objective:* To evaluate the effect of epidural analgesia on postoperative pain, endocrine- metabolic and inflammatory stress response and cellular immune responses during major corrective spine surgery.

*Methods:* The study included 350 patients aged 15 to 65 who were randomly allocated to two equal groups. Group 1 ( $n=205$ ) had continuous epidural analgesia (EA) and sevoflurane anesthesia during surgery and continuous epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl after surgery; Group 2 ( $n=145$ ) had general anesthesia with sevoflurane and fentanyl and systemic administration of opioids after surgery. Patient pain, PONV syndrome, mobility, and satisfaction were measured after surgery along with plasma levels of cortisol, glucose, interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-10 during and after surgery, C-reactive protein (CRP), and cell-surface receptor expression of immune cells (cluster of differentiation) HLA-DR+/CD3-, HLA-DR+/CD3+, HLA-DR, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 CD16/56+, and CD16/56+/CD3+ were measured perioperatively.

*Results:* In group 1, there were significantly less pain, less nausea, earlier mobility, and higher satisfaction than those in group 2. Group 1 has also demonstrated significantly less plasma levels of glucose, cortisol, CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 at various stages. The ratio of CD4/CD8 ( $p=0.001$ ) and B cells ( $p=0.01$ ) have increased by postoperative day 3 in group 1. NK-cells (CD16/56+) have decreased significantly by day 3 after surgery ( $p=0.001$ ) compared to the group 2. T-lymphocytes, (CD3) have decreased in all patients, but they were significantly lower in patients receiving opioids, compared with EA.

*Conclusions:* Powerful afferent stimulation in major corrective spine surgery accompanied by immunosuppression for at least a week after surgery. EA reduces the surgical stress response, prevents postoperative lymphocyte apoptosis and thus, increases stress and infectious resistance.

*Key words:* epidural, spine fusion, stress response, immune response, immune suppression, cytokines, lymphocytes.

*Citation:* Anesteziologya i reanimatologiya. 2014; 59 (6):11

**Введение.** Анестезиологическое обеспечение корригирующих операций на позвоночнике относится к числу наиболее сложных проблем современной вертеброхирургии. Травматичные хирургические вмешательства сопровождаются недопустимо высокой частотой осложнений и летальностью [1–4]. В качестве основной причины послеоперационных осложнений рассматривается хирургический стресс-ответ [5]. Обширные хирургические вмешательства ассоциируются с выраженными системными воспалительными реакциями и болью [6]. Воспалительная реакция в ответ на повреждение тканей может способствовать развитию иммунодепрессии как минимум в течение недели после операции [7].

Известно, что некупированная послеоперационная боль является фактором, способствующим иммунной дисфункции путем взаимодействий между центральной нервной и иммунной системами [8]. В то же время исследование, проведенное на животных, не выявило никаких убедительных доказательств того, что послеоперационная боль оказывает влияние на иммунную систему [9].

В последние годы в связи с резко возросшей оперативной активностью в вертеброхирургии во всем мире наметился и неуклонный рост госпитальной летальности, связанный с такими осложнениями, как сердечно-сосудистые, ТЭЛА, периоперационный шок, РДСВ. Все эти осложнения имели высокую частоту развития среди пациентов, которым выполняли этапные или одновременные вмешательства на передних и задних отделах позвоночника. При этом самый высокий риск послеоперационных осложнений и летальности отмечен после передних вмешательств ( $0,51 \pm 0,04\%$ ), чуть меньше – после переднезаднего спондилодеза ( $0,44 \pm 0,04\%$ ) и почти в 2 раза меньше – после заднего спондилодеза ( $0,26 \pm 0,01\%$ ). Наиболее высокой частотой развития фатальных осложнений сопровождался торакальный доступ [2, 10].

Хирургический стресс и некупированная послеоперационная боль могут приводить к развитию целого ряда неблагоприятных последствий, а также вызывать ускоренный апоптоз лимфоцитов [11–14]. Особенно важен тот факт, что ускоренное истощение лимфоцитарного пула может быть связано с повышенным риском развития инфекции после операции.

Таким образом, возникает предположение, что эпидуральная анестезия может повышать сопротивляемость организма инфекциям. Современные методы общей анестезии, особенно активно развивающаяся сейчас в России ингаляционная анестезия, обладают лишь минимальным стресслимитирующим эффектом, в лучшем случае распространяющимся только на интраоперационный период, в то время как изменения гомеостаза сохраняются в течение нескольких дней и даже недель после операции. Осознание патологической сущности хирургического стресс-ответа побудило нас к попыткам применения в периоперационном периоде целого ряда подходов и средств, направленных на коррекцию его отдельных компонентов [15–17].

Цель нашего исследования – оценить влияние эпидуральной анестезии на послеоперационную боль, эндокринно-метаболический и воспалительный стресс-ответ и клеточные иммунные реакции при больших корригирующих операциях на позвоночнике.

#### **Информация для контакта:**

Ежевская Анна Александровна;

#### **Correspondence to:**

Ezhevskaya Anna e-mail: [annaetze@yandex.ru](mailto:annaetze@yandex.ru)

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное исследование вошли 350 пациентов в возрасте от 15 до 65 лет (213 (83,3%) женщин и 137 (16,7%) мужчин), ASA I–III, с врожденными дегенеративными заболеваниями (идиопатический сколиоз, спондилолизный спондилолистез, многоуровневый спинальный стеноз) или травмами позвоночника. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и ученым советом ФГБУ ННИИТО Минздрава России. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе эпизодов тромбоэмболий, нарушениями свертывания крови, с исходными анализами свертывающей системы крови и общим анализом крови, выходящими за пределы референтных значений, с наличием инфекции в месте оперативного вмешательства, аллергии на используемые препараты, демиелинизирующего заболевания нервной системы, быстро прогрессирующего ухудшения неврологического статуса в связи с основным заболеванием. В плановом порядке с августа 2010 г. по декабрь 2013 г. пациентам были выполнены хирургическая коррекция деформаций позвоночника (1–2-этапные вмешательства): врожденные, идиопатические, травматические; хирургическое лечение дегенеративных заболеваний позвоночника: стенозы с многоуровневой транспедикулярной фиксацией различными видами металлоконструкций и спондилодезом, спондилолизный спондилолистез с декомпрессией спинного мозга и корешков конского хвоста, передний грудной, поясничный спондилодезы, удаление опухоли позвоночника или спинного мозга. Разделение пациентов на 2 клинические группы наблюдения по методу анестезии проведено методом простой рандомизации. Полученные группы были сопоставимы по антропометрическим характеристикам, количеству одно- и двухэтапных вмешательств.

**Методика анестезии.** Индукцию в анестезию в обеих группах проводили внутривенно пропофолом ( $2–3$  мг/кг) и фентанилом ( $2$  мкг/кг). Для миорелаксации использовали эсмерон в дозе  $0,6$  мг/кг для интубации трахеи и в дозе  $5$  мкг/кг/мин для постоянной инфузии во время операции с оценкой по Tof-Watch. В 1-й группе 205 пациентам проводили эпидуральную анестезию (ЭА) и эндотрахеальный наркоз севофлураном. После внутривенной седации или индукции выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на II–IV сегментах выше предполагаемого уровня хирургического вмешательства в грудном отделе позвоночника. После введения тест-дозы –  $2–4$  мл 2% раствора лидокаина вводили болюс  $0,375–0,75\%$  раствора ропивакаина от  $3$  до  $10$  мл дробно, фентанила ( $50–100$  мкг), затем начинали инфузию смеси  $0,2\%$  раствора ропивакаина с фентанилом ( $2$  мкг/мл) и адреналином ( $2$  мкг/мл) со скоростью  $5–10$  мл/ч. При вмешательствах на позвоночнике, превышающих 5–6 сегментов, выполняли двухуровневую катетеризацию эпидурального пространства или однократное эпидуральное введение раствора ропивакаина и фентанила на двух уровнях: верхне- и нижнегрудном. В послеоперационном периоде после оценки неврологического статуса пациентам 1-й группы продолжали эпидуральную анальгезию  $0,2\%$  раствором ропивакаина с фентанилом ( $2$  мкг/мл) и адреналином ( $2$  мкг/мл) через дозатор, а после перевода в хирургическое отделение – с помощью однократных эластомерных помп с регулируемой скоростью введения от  $2$  до  $8$  мл/ч в течение 3 сут.

Во 2-й группе общей анестезии (ОА) 145 пациентам проводили ингаляционный наркоз севофлураном и постоянной инфузией фентанила со скоростью  $0,002$  мг/кг/ч и его болюсным введением в дозе  $50–100$  мкг перед разрезом и наиболее травматичными этапами. Послеоперационное обезболивание проводили системным введением опиоидов (промедол  $20$  мг внутримышечно по требованию). В течение операции у всех пациентов управление общей анестезией осуществляли изменением концентрации севофлурана под контролем BIS-индекса (Nihon cohden, Япония), в целевом диапазоне  $45–60\%$ . В послеоперационном периоде всем пациентам проводили базовую анальгезию перфалганом, кеторолаком в течение 3 сут.

Исследования проводились на следующих этапах: 1-й этап – исходный перед операцией, 2-й этап – разрез, 3-й этап – трав-

Таблица 1

**Послеоперационная интенсивность боли в течение 36 ч в покое ( $M \pm m$ )**

Боль в течение 36 ч	1-я группа (n = 205)	2-я группа (n = 145)	p
0 ч	8,2±0,8*	52,4±4,5	0,001
2 ч	12,1±2,9*	46,5±7,2	0,001
3 ч	18,3±1,0*	42,3±6,8	0,002
6 ч	15,2±1,8*	39,5±2,9	0,003
12 ч	17,4±3,9*	47,6±8,4	0,005
16 ч	18,3±4,3*	46,4±8,1	0,002
24 ч	26,6±6,5*	42,4±3,8	0,01
36 ч	17,7±6,4	32,5±4,7	0,13

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочка –  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой.

матичный этап, 4-й этап – конец операции, 5-й этап – через 4 ч после операции, 6-й этап – 1-й день после операции, 7-й этап – 3-й день после операции, 8-й этап – 7-й день после операции.

Послеоперационный болевой синдром оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при активизации, начиная от 0 (нет боли) до 100 (самая сильная боль, какую только можно себе представить). Боль оценивали в состоянии покоя, во время поворота в постели, стоя при кашле и при ходьбе. Начинали оценивать болевой синдром (время 0) сразу, как только пациент приходил в сознание после наркоза. Интенсивность болевого синдрома регистрировал в карте пациента дежурный персонал в 0, 2, 3, 6, 12, 16, 24 и 36 ч после операции. В случае необходимости, если пациент нуждался в дополнительном обезболивании, ему вводили 20 мг промедола внутримышечно. Количество дополнительных инъекций фиксировалось каждый раз в течение 3 дней после операции. Регистрировали также возможные побочные эффекты анальгезии, в том числе задержку мочи, тошноту и рвоту. Для определения синдрома послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) использована вербальная рейтинговая шкала (ВРШ) оценки тошноты и рвоты каждые 6 ч в течение первых 3 дней следующим образом: 0 – нет тошноты, 1 – тошнота, 2 – рвота и 3 – сильная тошнота и рвота. В случае ПОТР пациент получал 4 мг ондансетрона внутривенно (GlaxoSmithKline, Великобритания). Кроме того, отмечали день вертилизации и полной активизации каждого пациента.

Изучали уровень глюкозы и кортизола сыворотки крови на 7 этапах. Для определения концентрации кортизола использовали иммуноферментный набор CORTISOL, чувствительность метода составила 0,4 мкг/дл (Diagnostics Biochem, Канада). Глюкозу определяли унифицированным глюкозооксидазным методом с помощью прибора Эксан-1, Super GL ambulance (Германия). Плазменные уровни циркулирующих цитокинов (интерлейкины: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10) измеряли до и в конце операции, а также на 3-й и 7-й дни после операции с помощью наборов для иммуноферментного анализа (Мультискан MS Labsystems, Финляндия). Пределы чувствительности были следующими: 0,125 пг/мл для человеческого ИЛ-1 $\beta$ , 0,15 пг/мл для ИЛ-6 и 0,5 мкг/мл для ИЛ-10.

С целью оценки функции эндотелия исследовали динамику фактора Виллебранда сыворотки крови на 6 этапах во время и после операции с помощью оборудования Diagnostica Stago, Inc. (Франция).

С-реактивный белок определяли на 8 этапах исследования с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ELISA, США).

Мембранные маркеры для фенотипирования клеток крови (экспрессия поверхностных рецепторов иммунных клеток – кластеров дифференцировки HLA-DR+/CD3-, HLA-DR+/CD3+, HLA-DR, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 CD16/56+ и CD16/56+/CD3+) измерялись перед операцией, в конце операции, в 1-й и 3-й дни послеоперационного периода с использованием наборов

Таблица 2

**Потребность в наркотических анальгетиках во время и после операции в группах ( $M \pm m$ )**

Группа	Фентанил		Промедол
	на операции	после операции	после операции
1-я	0,3±0,02*	0,1±0,001	2,4±0,2*
2-я	1,5±0,07	0	62,2±5,8

моноклональных антител с помощью проточного цитофлуориметра (Navios, Beckman Coulter Inc., США).

Статистический анализ проводили в зависимости от типа распределения изучаемых признаков и выполнения условий применимости критериев, используя программу Statistica 6.0. Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Множественное сравнение групп по одному признаку проводили, применяя критерий ANOVA или Краскела–Уоллиса. Сравнение двух зависимых групп по одному признаку проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона. Для исследования взаимосвязи двух признаков использовали непараметрический метод анализа корреляции – гамма-корреляцию. Статистическая значимость была принята для  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенное исследование показало, что обе группы однородны по следующим параметрам (пол, масса тела, рост, ASA, длительность вмешательства, вид операции, этапность).

Болевой синдром. Изучение послеоперационного болевого синдрома показало, что в 1-й группе интенсивность боли была статистически значимо меньше как в покое, так и при активизации и в дополнительном введении опиоидов пациенты практически не нуждались (табл. 1). Пациенты 1-й группы начинали вставать и ходить с инфузионными помпами на 1,5 дня раньше после операции. Качество анальгезии пациентов 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 62,4±8,3 мг.

Пациенты 2-й группы в 1-й день после операции, как правило, не могли самостоятельно поворачиваться на бок или живот, качеством анальгезии были удовлетворены частично, 85% оценивали его как удовлетворительное. Во 2-й группе эпизоды боли встречались в 5 раз чаще ( $p = 0,0001$ ), особенно при попытках активизации.

Потребность в опиоидах была статистически значимо меньше у пациентов 1-й группы как во время операции, так и после по сравнению с пациентами 2-й группы (табл. 2). Соответственно частота случаев синдрома ПОТР была значительно ниже в 1-й группе (у 12 больных;  $p = 0,01$ ; критерий Фишера) по сравнению со 2-й (у 29), что имело высокую корреляционную зависимость ( $G = 1$ ) между частотой развития синдрома ПОТР и суточной потребностью в наркотическом анальгетике (промедоле) у пациентов 2-й группы.

Высокая корреляционная зависимость между частотой развития синдрома ПОТР и суточной потребностью в наркотическом анальгетике (промедоле) у пациентов 2-й группы определяет пути снижения частоты ПОТР за счет уменьшения использования опиоидов для обезбоживания в послеоперационном периоде.

Стресс-ответ. Изучение стандартного маркера хирургического стресса, уровня глюкозы сыворотки крови на 3 этапах исследования (во время операции) не выявило статистически значимых различий в динамике гликемии в обеих группах, что свидетельствует об адекватном обезболивании (рис. 1).

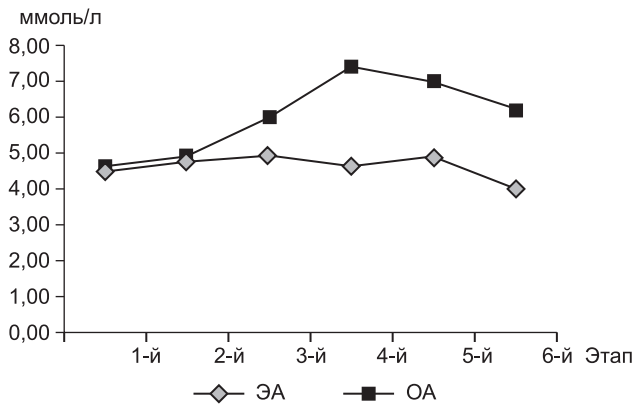


Рис. 1. Динамика гликемии в группах во время операции и в 1-е сутки после операции ( $p < 0,05$  на 4-м и 5-м этапах).

Однако к концу операции и через 4 ч после нее уровень глюкозы в сыворотке крови во 2-й группе превысил 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 был достоверно ниже у пациентов, оперированных в условиях эпидурального обезболивания (рис. 2).

У пациентов 1-й группы концентрация кортизола возвращалась к норме уже на утро после операции.

Плазменные уровни воспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 повышались к концу операции, а также в 1-й и 3-й дни после операции в обеих группах ( $p < 0,05$ ). Средние значения во 2-й группе существенно выше для ИЛ-1 $\beta$  на 5-м и 6-м этапах. Те же изменения отмечены для ИЛ-6 в конце операции и на 3-й день после операции (рис. 3). Также во 2-й группе значительно превышали значения для ИЛ-10 в конце операции, в 1-й и 3-й дни по сравнению с 1-й группой. Таким образом, ЭА сопровождалась менее выраженным нарастанием концентрации исследуемых цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10).

ИЛ-6 образуется непосредственно в хирургической ране и его концентрация напрямую коррелирует с величиной повреждения ткани. ИЛ-6 влияет на иммунную систему комплексно, включая иммуносупрессию и модуляцию боли. Напротив, ИЛ-10 обладает сильным противовоспалительным и иммуноингибирующим действием. Повышение уровня ИЛ-10 является частью нормального воспалительного ответа.

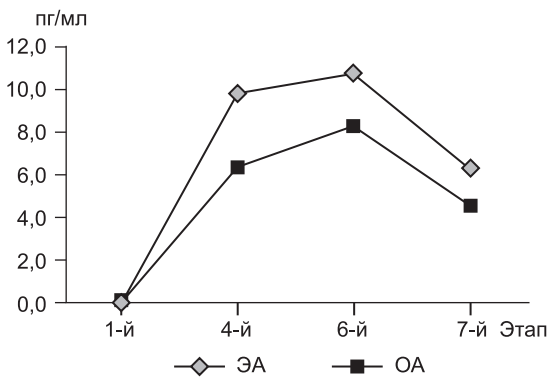


Рис. 3. Динамика ИЛ-6 сыворотки крови в группах во время и после операции ( $p < 0,05$  на 4-м и 6-м этапах).

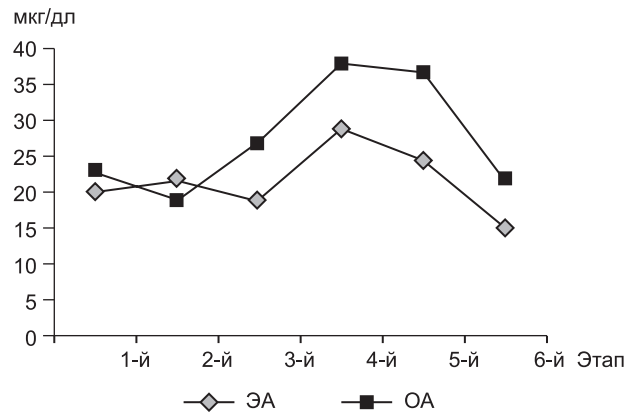


Рис. 2. Динамика сывороточного кортизола в группах во время операции и в 1-е сутки после операции ( $p < 0,05$  на 3–6-м этапах).

Проведенное исследование показало, что сочетанная ОА и ЭА во время и после реконструктивных операций на позвоночнике обеспечивает лучшее обезболивание, раннюю активизацию пациентов, уменьшение случаев ПОТР, а также повышает удовлетворенность пациентов обезболиванием по сравнению с ОА в сочетании с системным введением наркотических анальгетиков. Кроме того, нами установлено, что использование эпидуральной анестезии/анальгезии сопровождалось менее выраженным эндокринно-метаболическим и воспалительным ответом, а именно, снижением гипергликемии, кортизола, а также уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10.

Недостаточное обезболивание во время и после операции может привести к ряду нарушений обмена веществ, что может негативно сказаться на восстановлении после операции. Боль непосредственно стимулирует повышение симпатической активности, что проявляется повышенными плазменными уровнями адреналина и норадреналина, что также стимулирует нарушения метаболизма глюкозы и кортизола.

Концентрация натуральных клеток-киллеров (NK-клетки) значительно снижалась в 1-й группе, пациенты которой получали продленную ЭА, по сравнению со 2-й группой. Концентрация Т-лимфоциты, CD3-клетки снижалась статистически значимо в обеих группах пациентов, однако они были значительно ниже у пациентов 2-й группы, получавших опиоиды, по сравнению с 1-й. После операции у пациентов 1-й группы, получавших продленную ЭА, статистически значимо повышалось соотношение CD4/CD8 (соотношение Т-хелперов и цитотоксических клеток), а также и В-клеток (В-лимфоцитов), а концентрация NK-клетки (CD16/56+) уменьшалась к 3-му дню после операции. Во 2-й группе изменения соотношения CD4/CD8 характеризовались как «иммунологический провал».

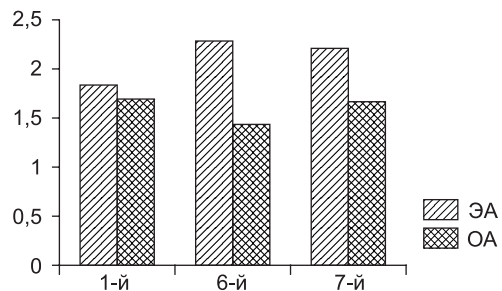


Рис. 4. Динамика иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) ( $p < 0,05$  на 6-м и 7-м этапах).

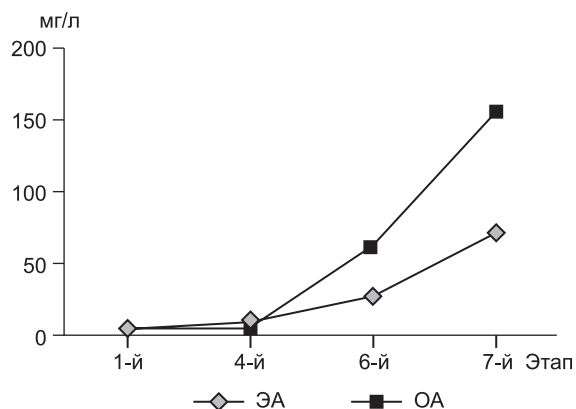


Рис. 5. Динамика СРБ в сыворотке крови во время и после операции ( $p < 0,05$  на 6-м и 7-м этапах).

Можно говорить о том, что ЭА влияет на иммунную систему, предотвращая иммуносупрессию повышением соотношения CD4/CD8 (рис. 4).

В исследованиях Т. Kawasaki и Т. Volk обнаружено, что ЭА способствует уменьшению концентрации клеток-киллеров и увеличению концентрации Т-хелперов и В-лимфоцитов. Авторы продемонстрировали, что высокотравматичные операции способствуют развитию нейтрофильной дисфункции. Однако все это лишь предположения, требующие дальнейшей работы и изучения.

Так, в работе Т. Kawasaki и соавт. показано в итоге, что ЭА не уменьшает иммуносупрессию при операциях на верхнем этаже брюшной полости [18]. В известном исследовании Т. Volk и соавт. также не получено достоверных различий в уровнях циркулирующих цитокинов, С-реактивного белка и кортизола в группах больных, однако эпидуральную анальгезию Т. Volk и соавт. [6] проводили только в послеоперационном периоде.

В нашей работе мы показали, что ЭА может уменьшать гормональный, цитокиновый ответ на оперативное вмешательство и тем самым опосредованно влиять на иммунные функции. Кроме того, эти изменения имели высокую корреляционную зависимость от выраженности болевого синдрома после операции.

Помимо нарушений обмена веществ, послеоперационная боль может запускать системный противовоспалительный ответ. В исследовании Р. Marz и соавт. было показано, что именно стимуляция симпатических нейронов способствует выработке провоспалительных цитокинов. Стрессиндуцированная гипергликемия также может увеличивать высвобождение провоспалительных цитокинов лейкоцитами и клетками эндотелия. Кроме того, 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 [20].

С-реактивный белок (СРБ) определяется в сыворотке крови при разных воспалительных и некротических процессах и является показателем острой фазы их течения. Свое название он получил из-за способности преципитировать С-полисахарид клеточной стенки пневмококка. Синтез СРБ как белка острой фазы происходит в печени под влиянием ИЛ-6 и других цитокинов. СРБ усиливает подвижность лейкоцитов, связываясь с Т-лимфоцитами, влияет на их функциональную активность, инициируя реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза и связы-

вания комплемента. В присутствии кальция СРБ связывает лиганды в полисахаридах микроорганизмов и вызывает их элиминацию. Повышение концентрации СРБ в крови начинается в течение первых 4 ч от момента тканевого повреждения, достигая максимума через 24–72 ч и снижаясь в ходе реконвалесценции [21]. Повышение концентрации СРБ является самым ранним признаком инфекции, а эффективная терапия проявляется её снижением. СРБ отражает интенсивность воспалительного процесса, контроль над ним важен для мониторинга инфекционных заболеваний [22].

В нашей работе мы не обнаружили статистически значимых различий между группами пациентов в содержании СРБ в сыворотке крови во время операции. Уровень СРБ практически не изменялся до конца операции в обеих группах. Интересно, что видимые изменения наступали только в 1-е сутки после операции, а еще более выраженные и статистически значимые различия происходили на 3-и сутки послеоперационного периода (рис. 5).

Одним из важнейших факторов, способных тормозить стрессовую реакцию, является момент времени по отношению к оперативному вмешательству (этап), когда эпидуральная анестезия/анальгезия применяется.

Именно поэтому значение предупреждающего эффекта ЭА на хирургический стресс-ответ становится очевидным.

Несмотря на представленные данные авторов и сделанные выводы, мы все же предполагаем, что недостаточно строгий дизайн исследований и субтерапевтические дозы эпидуральных компонентов могли ограничивать интерпретацию большинства исследований на эту тему. Дальнейшие исследования, в том числе и на животных, могли бы помочь решению многих проблем, связанных со сдерживанием каскада, запускаемого стрессом, острой воспалительной реакцией.

### Заключение

Корректирующие хирургические вмешательства на позвоночнике сопровождаются мощной афферентной стимуляцией во время операции и как минимум в течение 1 недели после операции, что сопровождается значительным повышением биомаркеров хирургического стресс-ответа и иммуносупрессией. Эпидуральная анестезия остается важным механизмом, моделирующим системную ответную реакцию, предотвращающим послеоперационное истощение лимфоцитов и участвующим в повышении стрессовой и инфекционной устойчивости.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование финансировалось Министерством здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания. Конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

### REFERENCES. \* ЛИТЕРАТУРА

1. Lyuboshevskiy P.A., Lileev D.V., Zabusov A.V. Influence of methods of anesthesia and analgesia on metabolic and inflammatory changes in the postoperative period. *Efferentnaya terapiya*. 2011; 17 (3): 86–8. (in Russian)
2. Memsoudis S.G., Vougioukas V.I., Ma Y., Gaber-Baylis L.K., Girardi F.P. Perioperative morbidity and mortality after anterior, posterior, and anterior/posterior spine fusion surgery. *Spine J*. 2011; 36 (22): 1867–77.
3. Wilmore D.W., Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *Br. Med. J*. 2001; 322 (7284): 473–6.
4. Kehlet H., Wilmore D. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg*. 2002; 183: 630–44.

5. Desborough J. The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85: 109–117.
6. Volk T., Schenk M., Voigt K., Tohtz S., Putzier M., Kox W.J. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth. Analg.* 2004; 98:1086–92.
7. Munford R.S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 316–21.
8. Watkins L.R., Maier S.F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 981–1011.
9. Page G.G., Blakely W.P., Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain.* 2001; 90: 191–9.
10. Ma Y., Passias P., Gaber-Baylis L.K., Girardi F.P., Memtsoudis S.G. Comparative in-hospital morbidity and mortality after revision versus primary thoracic and lumbar spine fusion. *Spine J.* 2010; 10 (10): 881–9.
11. Volk T., Dopfner U.R., Schmutzler M. et al. Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery. *Cytokine.* 2003; 24: 237–43.
12. Choi S., Rampersaud Y.R., Chan V.W., Persaud O., Koshkin A., Tumber P. et al. The addition of epidural local anesthetic to systemic multimodal analgesia following lumbar spinal fusion: a randomized controlled trial. *Can. J. Anaesth.* 2014; 61 (4): 330–9.
13. Rosenderger P.H., Ickovics J.R., Epel E., Nadler E., Jokl P., Fulkerson J.P. et al. Surgical stress-induced immune cell redistribution profiles predict short-term and long-term postsurgical recovery. A prospective study. *J. Bone Jt Surg. A.* 2009; 91 (12): 2783–94.
14. Ahlers O., Nachtigall I., Lenze J., Goldmann A., Schulte E., Hohne C. et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101 (6): 781–7.
15. White P.F., Kehlet H., Neal J.M., Schricker T., Carr D.B., Carli F. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (6): 1380–96.
16. Carli F., Schricker T. Modulation of the catabolic response to surgery. *Nutrition* 2000; 16 (9): 777–80.
17. Schricker T., Wykes L., Carli F. Epidural blockade improves substrate utilization after surgery. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279 (3): 646–53.
18. Kawasaki T., Ogata M., Kawasaki C., Okamoto K., Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 196–203.
19. Marz P., Cheng J.G., Gadiant R.A., Patterson P.H., Stoyan T., Otten U. et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 3251–56.
20. Solenkova A.V., Lubnin A.Yu., Tenedieva V.D., Vorob'ev Yu.V., Arestov O.G., Shevelev I.N. et al. Epidural anesthesia in surgical interventions on the spine and spinal cord. I. Comparative analysis of the effectiveness of anesthesiological protection under conditions of epidural anesthesia and neuroleptanalgesia in surgery of the spine and spinal cord. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2000; 4: 27–32. (in Russian)
21. Palomero Rodriguez M.A., Suarez Gonzalo L., Villar Alvarez F., Varela Crespo C., Moreno Gomez Limon I., Criado Jimenez A. Thoracic epidural anesthesia decreases C-reactive protein levels in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Minerva Anestesiol.* 2008; 74 (11): 619–26.
22. Moharari R.S., Zade S.A., Etezadi F., Najafi A., Khajavi M.R., Bidabadi M.S. et al. Impact of subcutaneous infiltration of 0.5% bupivacaine on post-operative C-reactive protein serum titer after craniotomy surgery. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2013; 27 (1): 1–6.

\* \* \*

\*1. Любошевский П.А., Лилеев Д.В., Забусов А.В. Влияние методики анестезии и анальгезии на метаболические и воспалительные изменения в послеоперационном периоде. *Эфферентная терапия.* 2011; 17 (3): 86–8.

\*20. Соленкова А.В., Лубнин А.Ю., Тенедиева В.Д., Воробьев Ю.В., Аrestов О.Г., Шевелев И.Н. и др. Эпидуральная анестезия при оперативных вмешательствах на позвоночнике и спинном мозге Часть I. Сравнительный анализ адекватности анестезиологической защиты в условиях эпидуральной анестезии и нейролептаналгезии. *Анестезиология и реаниматология.* 2000; 4: 27–32.

Received. Поступила 20.05.14

## Уважаемые читатели!

На сайте Научной Электронной Библиотеки  
**www.elibrary.ru** открыта подписка на электронную версию  
 нашего журнала и других журналов издательства «Медицина» на 2014 год.  
 Также Вы можете оформить подписку на архивные номера  
 или на отдельную заинтересовавшую Вас статью из любого  
 номера журнала, начиная с 2012 года.