

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1999

УДК 616-006.04-036.17-089.5:616.15

З. В. Павлова, К. П. Лактионов, М. Е. Исакова,
Л. В. Глазова, В. А. Сидоркин, Н. Е. Кушлинский

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ β -ЭНДОРФИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЛИКВОРЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НИИ клинической онкологии

Хирургическая агрессия, вызывающая механическое повреждение тканей, а также сдавление, повреждение органов и тканей, нервных стволов, сплетений, спинного и головного мозга опухолевой массой, перитуморальное воспаление приводят к повышенному выбросу биологически активных веществ, особенно стрессорных гормонов, играющих важную роль в формировании острого и хронического болевого синдромов у онкологических больных.

Установлено, что в процессе восприятия болевого сигнала и формирования ответной реакции на него важная роль принадлежит эндогенным опиоидным пептидам — эндорфинам, тесно функционально связанным с системой опиоидных рецепторов, активно участвующих в механизме регуляции боли.

Выявление высокой плотности опиоидных рецепторов в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга позволило использовать с целью обезболивания методы спинальной опиатаналгезии (эпидуральной и субарахноидальной). Оказалось, что прерывание потока болевой информации на уровне спинного мозга обусловлено связыванием морфина с опиатными рецепторами.

Введение морфина эпидурально или субарахноидально вызывает выраженную аналгезию даже при минимальной дозе препарата. Это обстоятельство способствовало интенсивному внедрению указанных методов в клинику. Подобное же воздействие на синаптическую передачу ноцицептивного импульса, вероятно, оказывает и центральная эпидуральная электронейростимуляция (ЦЭЭНС), предусматривающая электровоздействие на антиноцицептивные структуры спинного и головного мозга в рамках единого метода [4].

Цель настоящей работы — изучение влияния болевого синдрома на содержание β -эндорфина (ЭФ) в плазме крови и ликворе в зависимости от эффективности обезболивания при спинальной аналгезии морфином ЦЭЭНС у онкологиче-

CLINICAL INVESTIGATIONS

Z.V.Pavlova, K.P.Laktionov, M.E.Isakova, L.V.Glazova,
V.A.Sidorkin, N.E.Kushlinsky

CHANGES IN PLASMA AND LIQUOR β -ENDORPHIN AS A RESULT OF EARLY POSTOPERATIVE ANALGESIA IN INCURABLE CANCER PATIENTS

Institute of Clinical Oncology

Surgical intervention causes mechanical damage of tissues, and tumor compression of organs and tissues, nervous stems, plexuses, spine marrow and brain together with peritumoral inflammation lead to increased release of biologically active agents including stress hormones which contribute greatly to development of acute and chronic pain in cancer patients.

Endogenous opioid peptides, endorphins, play an important part in perception of and response to pain signals due to their close functional links with the system of opioid receptors which are key factors of pain regulation.

Since high concentrations of opioid receptors were discovered in gelatinous substance of spine marrow back horns then spinal opiate analgesia (epidural and subarachnoidal) may be efficient. It was found that the interruption of pain information at the spine marrow level results from morphine-opiate receptor binding.

Epidural or subarachnoidal administration of morphine provides marked analgesia even if minimal doses of the drug are used. Central epidural electric neurostimulation (CEENS) involving electric stimulation of antinociceptive structures of spinal marrow and brain must exert a similar action on synaptic transmission of nociceptive pulses [4].

The purpose of this study was to analyze the effect of pain syndrome on plasma and liquor β -endorphin (EP) content with respect to response to morphine spinal analgesia and CEENS for early postoperative and chronic pain in cancer patients.

Materials and Methods. The study was performed in 3 patient groups. Groups 1 and 2 were composed of patients with postoperative pain, group 3 consisted of incurable cancer patients with chronic pain.

Group 1 consisted of 22 patients undergoing the following surgical procedures: pneumonectomy and lobectomy (14), thoracotomy (3), esophageal extirpation with plastics (3), transpleural gastrectomy and proximal resection of the stomach (2).

ческих больных в раннем послеоперационном периоде и хроническом болевом синдроме.

Материалы и методы. Исследования проводились у 3 групп больных. Из них 1-ю и 2-ю группы составили больные с послеоперационным болевым синдромом, а 3-ю — неоперированные инкурабельные больные с хронической болью.

1-я группа состояла из 22 больных, которым были выполнены пневмо-нэктомиа и лобэктомиа (14), торакотомия (3), экстирпация пищевода с одномоментной пластикой (3), чреспищевальная гастрэктомия и проксимальная резекция желудка (2).

Послеоперационное обезболивание осуществляли методом эпидуральной анальгезии путем введения через постоянный катетер 5 мг морфина, разведенного в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Пункция и катетеризация эпидурального канала проводилась накануне операции, на уровне Th₁₁ — Th₁₂, в зависимости от характера предполагаемого оперативного вмешательства. Интенсивности боли и эффективность обезболивания оценивали по балльной шкале боли. Эффект анальгезии считался хорошим, если боль снижалась до 0 — 1 балла и недостаточным — при сохранении боли в 2 балла и более.

У каждого больного определяли также длительность анальгетического эффекта. Исследование ЭФ в плазме крови проводили до операции, после операции на фоне боли и через 1 ч после эпидурального введения морфина.

2-ю группу составили 30 больных раком желудка, у них выполнены гастрэктомия (20), субтотальная резекция желудка (10). У 15 из них послеоперационное обезболивание проводили методом ЦЭАНС (исследуемая подгруппа). В контрольной, аналогичной подгруппе (15 больных) обезболивание обеспечивалось подкожным введением промедола.

В день операции чрескожно в эпидуральный канал вводили активный электрод (провод-электрод в тефлоновой оболочке марки ПЭПД-1) на уровне L_{III} — L_V. Индифферентный электрод (пассивный) размещали на коже в области лба пациента. Использовали прямоугольный импульсный ток с отрицательной фазой, генерируемый противоболевым электронейростимулятором «Дельта-301». Активный электрод подключали к клемме со знаком «-», пассивный — «+». Электростимуляцию начинали при появлении боли в послеоперационной ране и продолжали непрерывно в течение 3—5 сут. Выбор параметров стимуляции основывался на субъективных ощущениях больных. Обезболивание считали эффективным при достижении полной анальгезии или наличии слабой боли при кашле, которая не ограничивала двигательную активность больных. При отсутствии желаемого эффекта дополнительно вводили промедол. В контрольной подгруппе сокращали интервалы между его введениями.

Кроме того, использовали критерии оценки, основанные на количественном потреблении наркотических анальгетиков. Эффект обезболивания считали отличным при отсутствии потребности в дополнительном введении наркотических анальгетиков; хорошим — когда количество вводимых анальгетиков снижалось до 70—75% по сравнению с контролем, удовлетворительным — на 50—25%, неудовлетворительным — менее чем на 25%.

Исследование ЭФ проводили до операции, после операции на высоте боли, через 1 ч от начала обезболивания, в конце 1-х суток, в конце 3-х суток.

3-я группа состояла из 30 больных с генерализацией опухолевого процесса различной локализации, страдающих от выраженного хронического болевого синдрома.

В зависимости от вида обезболивания больные подразделены на 3 подгруппы: в 1-й подгруппе (10 больных) проводили эпидуральное введение 5 мг морфина; во 2-й подгруппе (11 больных) — субарахноидальное введение 2 мг морфина; в 3-й (9 больных) — субарахноидальное введение 5 мг морфина. Пункцию и катетеризацию эпидурального канала проводили по общепринятой методике. Люмбальную пункцию осуществляли на уровне L_{II} — L_{III}. Морфин вводили в указанных выше дозах, разведенных в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Исследования ЭФ проводили в плазме крови и ликворе на фоне боли и через 1 и 3 ч после введения морфина.

Во всех 3 группах больных концентрацию ЭФ определяли с помощью радиоиммунологических наборов фирмы «Immuno Nuclear Corporation» (США).

Интенсивность боли и эффективность обезболивания оценивали по 4-балльной системе: 0 — полное отсутствие боли; 1 — боль слабая; 2 — боль средней силы; 3 — сильная боль; 4 — очень сильная боль.

Операции в 1-й и 2-й группах больных проводили под эндотрахеальным наркозом (нейтротрансплангезия + смесь закиси азота с кислородом в соотношении 2:1).

Статистический анализ результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе у 15 (1-я подгруппа) из 22 больных после введения морфина эпидурально достигнут хороший обезболивающий эффект; у 7 (2-я

Postoperative analgesia was made by epidural administration of 5.0 mg morphine in 10 ml isotonic sodium chloride solution through a catheter. Epidural channel puncture and catheterization were made on the day before surgery at the Th₁₁-Th₁₂ level depending on surgical procedure to be performed. Pain intensity and analgesic effect were evaluated by pain score. Analgesia was considered good if the pain reduced to 0-1 or insufficient if the pain was assessed at 2 or more.

Analgesic effect duration was also assessed in every patient. Plasma EP measurements were made before surgery, after surgery and at 1 hour after epidural morphine administration.

Group 2 consisted of 30 patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (20) or subtotal resection of the stomach (10). Postoperative analgesia was performed by CEENS (test group, 15) or subcutaneous promedol administration (control, 15).

On the day of surgery an active electrode (teflon-coated wire, PEPD-1 model) was inserted transcutaneously into the epidural channel at L_{III}-L_V. An indifferent (passive) electrode was fixed on the frontal skin. Right-angle negative-phase pulse current was conveyed from a Delta-301 analgesic electric neurostimulator. The active electrode was joined to the “-” terminal and the passive electrode to the “+” one. Electric stimulation was started with onset of postoperative wound pain and continued for 3-5 days. Stimulation parameters were selected basing on patients' subjective sensations. Analgesia was assessed as complete if the patient felt no pain or mild pain in coughing which did not limit patients' movement. In the test group promedol was administered additionally if this effect was not achieved. In the control group the analgesic effect was increased by promedol administration at shorter intervals.

We also used evaluation criteria basing on amount of narcotics administered. Analgesic effect was considered excellent if the patient had no need in additional analgesics, good if amount of analgesics required reduced by 70-75% as compared to the control, satisfactory if the reduction was 50-25% and poor if the reduction was less than 25%.

EP measurement was done before surgery, after surgery at the height of pain, at 1 hour after analgesia start, at the end of day 1 and day 3 following surgery.

Group 3 consisted of 30 patients with advanced cancer of different sites with marked chronic pain.

The patients were stratified into three subgroups depending upon analgesia type. Subgroup 1 (10) received 5 mg morphine epidurally, subgroup 2 (11) had 2 mg morphine subarachnoidally, subgroup 3 (9) was given 5 mg morphine subarachnoidally. Epidural channel puncture and catheterization were performed by standard technique. Lumbar puncture was made at L_{II}-L_{III}. Morphine was administered at the above-mentioned doses diluted in 10 ml of isotonic sodium chloride solution.

Plasma and liquor EP measurements were performed at the height of pain, at 1 and 3 hours after morphine administration.

EP concentration was measured using radioimmunological kits supplied by Immuno Nuclear Corporation (USA) in all the cases.

Pain intensity and analgesic effect were assessed by a 4-point scale, as follows: 0, complete disappearance of pain; 1, mild pain; 2, moderate pain; 3, severe pain; 4, violent pain.

Surgery in groups 1 and 2 was performed under endotracheal anesthesia (neuroleptanalgesia + nitrogen-oxygen [2:1] analgesia).

Statistical analysis of differences was performed by Student's test.

Results and Discussion. Good analgesic effect was achieved in 15 (subgroup 1) of 22 patients from group 1 receiving morphine epidurally; in 7 cases (subgroup 2) analgesia was insufficient as no significant difference in postoperative pain intensity was detected (table 1). At 1 hour after morphine administration pain intensity reduced from 3.07 ± 0.15 to 0.53 ± 0.08 in subgroup 1 versus 3.05 ± 0.22 to 2.44 ± 0.11 in subgroup 2 ($p < 0.001$).

There also was a significance difference in analgesic effect duration after morphine administration: 747.1 ± 102.7 vs 380.0 ± 84.2 min in subgroups 1 and 2 respectively ($p < 0.001$).

Preoperative plasma EP concentration varied greatly, average levels being 65.8 ± 9.6 pg/ml in subgroup 1 and 80.7 ± 12.2 pg/ml in subgroup 2. Postoperative mean EP concentrations in patients with pain were 164.0 ± 22.5 pg/ml in

подгруппа) — обезболивание было недостаточным, хотя существенного различия в интенсивности болевого синдрома после операции отмечено не было (табл. 1). Через 1 ч после введения морфина интенсивность боли снизилась с $3,07 \pm 0,15$ до $0,53 \pm 0,08$ балла в 1-й подгруппе, а во 2-й — с $3,05 \pm 0,22$ до $2,44 \pm 0,11$ балла ($p < 0,001$).

Существенное различие выявлено также и в длительности анальгетического эффекта морфином: $747,1 \pm 102,7$ и $380,0 \pm 84,2$ мин в 1-й и 2-й подгруппах соответственно ($p < 0,001$).

Содержание ЭФ в плазме крови до операции у всех больных колебалось в широких пределах и составляло в среднем $65,8 \pm 9,6$ пг/мл в 1-й подгруппе и $80,7 \pm 12,2$ пг/мл — во 2-й. На фоне боли, после операции, концентрация ЭФ в 1-й подгруппе в среднем составила $164,0 \pm 22,5$ пг/мл и во 2-й — $159,6 \pm 25,2$ пг/мл, что было достоверно выше по сравнению с исходными данными. Через 1 ч после введения морфина у больных с хорошим обезболивающим эффектом (1-я подгруппа) выявлено значительное снижение концентрации ЭФ до $82,4 \pm 10,2$ пг/мл ($p < 0,001$). Во 2-й подгруппе концентрация ЭФ сохранялась на высоком уровне — $127,7 \pm 18,3$ пг/мл и существенно мало отличалась от его содержания до обезболивания (см. табл. 1).

Во 2-й группе больных концентрация ЭФ в плазме крови также значительно возрастала на фоне послеоперационного болевого синдрома (табл. 2). Через 1 ч от начала ЦЭАНС на фоне эффективного обезболивания отмечалось выраженное снижение содержания ЭФ. В конце 1-х суток концентрация ЭФ приближалась к исходным значениям ($p < 0,05$).

В 3-ю группу (30 больных) вошли онкологические не оперированные больные, находящиеся в стадии генерализации опухолевого процесса. Уровень ЭФ у этой категории больных (табл. 3) в среднем составил $17,3 \pm 3,3$ пг/мл. Через 1 и 3 ч после спинального введения морфина независимо от дозы у всех больных отмечено значительное уменьшение боли от $3,7 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,25$ балла, что сопровождалось повышением содержания ЭФ в ликворе и плазме крови. Из данных табл. 3 следует, что у всех 3 подгрупп больных существует прямая зависимость между интенсивностью боли и концентрацией ЭФ в ликворе и плазме крови. Больным 1-й подгруппы (10) морфин вводили эпидурально в дозе 5 мг. Получен хороший обезболивающий эффект длительностью 10—18 ч; 2-ю подгруппу (11) составили больные, которым морфин в дозе 2 мг вводили субарахноидально. Хороший обезболивающий эффект отмечен у всех больных длительностью от 8 до 22 ч.

Больным 3-й подгруппы (9) морфин вводили субарахноидально в дозе 5 мг, у всех больных достигнут хороший обезболивающий эффект продолжительностью 12—72 ч. Как видно из данных табл. 3, не было выявлено существенной разницы в уровне ЭФ в зависимости от используемого метода анальгезии и дозы морфина.

Так, при хорошем обезболивающем эффекте отмечалось значительное повышение содержания ЭФ в ликворе и плазме крови через 1 и 3 ч после обезболивания по сравнению с его уровнем на фоне боли, а концентрация нейропептида коррелировала со степенью выраженности анальгетического эффекта.

Наличие высокой концентрации морфина, введенного в минимальной дозе эпидурально или субарахноидально,

subgroup 1 vs $159.25.2$ pg/ml in subgroup 2, these values being significantly higher as compared to baseline. At 1 hour after morphine administration the patients with good analgesic effect (subgroup 1) presented with a considerable reduction in EP concentration up to 82.4 ± 10.2 pg/ml ($p < 0.001$). While in subgroup 2 the EP concentration remained rather high 127.7 ± 18.3 pg/ml, the difference from the baseline being not significant (see table 1).

Group 2 patients presented with a considerable increase in plasma EP concentration with postoperative pain onset (table 2). At 1 hour after CEENS there was a marked reduction in the EP content against the background of effective analgesia. At 24 hours the EP concentration was close to baseline ($p < 0.05$).

Group 3 (30) consisted of inoperable advanced cancer patients. Mean EP concentration in this group was 17.3 ± 3.3 pg/ml (table 3). At 1 and 3 hours following spinal morphine administration all the patients had a considerable pain relief from 3.7 ± 0.1 to 1.5 ± 0.25 in parallel with increase in plasma and liquor EP. As seen in table 3 there was a direct correlation between pain intensity and plasma and liquor EP concentrations in all the 3 subgroups. Good analgesic effect lasting for 10-18 hours was achieved in subgroup 1 (10 patients) receiving an epidural administration of morphine at 5 mg.

Good analgesic effect with a 8 to 22 hour duration was achieved in all 11 patients of subgroup 2 receiving a subarachnoidal administration of 2 mg morphine.

Subgroup 3 (9) receiving 5 mg morphine subarachnoidally also presented with a good analgesic effect lasting for 12 to 72 hours. As seen in table 3 there were no significant differences in EP content with respect to analgesia technique or morphine dose.

So, there was a marked rise in liquor and plasma EP concentrations at 1 and 3 hours following analgesia start as compared to baseline, the neuropeptide concentration correlating with degree of analgesic effect.

High morphine concentrations after the epidural or subarachnoidal administration as compared to morphine intramuscular injection provide a more potent analgesic effect accompanied by marked increase in liquor EP content [12,13].

The drug remains in the liquor for a longer time owing to its higher concentration and marked hydrophilic capacity. It is demonstrated experimentally that liquor and plasma morphine half-lives are compatible and morphine elimination from liquor is slower as compared with plasma [11].

Thus, spinal analgesia of incurable cancer patients with postoperative or chronic pain is a high-efficiency method.

Acute pain accompanied by activation of hypothalamic endorphin mechanisms leads to increased release of EP in the pituitary and to a rise in plasma and spinal liquor EP concentrations [2].

Postoperative pain occurs in parallel with increase in plasma EP probably due to the peptide increased synthesis and release in response to pain stress [9,14].

Our postoperative findings suggest that good analgesic effect as a result of epidural opiate administration and CEENS is accompanied by a fall in EP to baseline levels. In

Таблица 1

Концентрация β -эндорфина в плазме крови и эффективность эпидуральной анальгезии морфином в раннем послеоперационном периоде у торакальных онкологических больных
Plasma β -endorphin concentration and effect of early postoperative epidural morphine therapy in thoracic cancer patients

Больные	Этап исследования	β -Эндорфин, пг/мл	Болевой синдром, баллы
1-я подгруппа (n=15) — хороший анальгетический эффект морфина, 5 мг Subgroup 1 (n=15): good morphine (5 mg) analgesic effect	До операции Before surgery	65,8 $\pm$ 9,6	0
	1-е сутки после операции на фоне боли Day 1 after surgery at the height of pain	164,0 $\pm$ 22,5	3,07 $\pm$ 0,15
	Через 1 ч после введения морфина At 1 hour after morphine administration	82,4 $\pm$ 10,2	0,53 $\pm$ 0,08
2-я подгруппа (n=7) — недостаточный анальгетический эффект морфина, 5 мг Subgroup 2 (n=7): poor morphine (5 mg) analgesic effect	До операции Before surgery	80,7 $\pm$ 12,2	0
	1-е сутки после операции на фоне боли Day 1 after surgery at the height of pain	159,6 $\pm$ 25,2	3,05 $\pm$ 0,22
	Через 1 ч после введения морфина At 1 hour after morphine administration	127,7 $\pm$ 18,3	2,44 $\pm$ 0,11
Patients	Time of study	β -Endorphin, pg/ml	Pain score

по сравнению с таковой при внутримышечном введении создает более мощную анальгезию с выраженным повышением ЭФ в ликворе [12, 13].

Вследствие высоких концентраций морфина, его гидрофильности препарат присутствует в ликворе более длительное время, обеспечивая длительную анальгезию. Экспериментально показано, что полупериод элиминации в ликворе и плазме крови сопоставим и что элиминация морфина из ликвора происходит медленнее, чем из плазмы [11].

Таким образом, спинальная анальгезия при остром послеоперационном и хроническом болевом синдроме у инкурабельных больных является высокоэффективным методом обезболивания.

Острый болевой синдром, сопровождающийся активацией эндорфиновых механизмов гипоталамуса, ведет к усилению выделения ЭФ в гипофизе и к увеличению его содержания в плазме крови и спинномозговой жидкости [2].

При болевом синдроме в раннем послеоперационном периоде увеличивается концентрация ЭФ в плазме крови, что связано, вероятно, с повышением синтеза и высвобождением его в ответ на болевой стресс [9, 14].

Проведенные нами исследования в раннем послеоперационном периоде позволили выявить, что хороший обезболивающий эффект при использовании эпидуральной опиата-анальгезии и ЦЭЭНС сопровождается снижением концентрации ЭФ до исходного уровня. При недостаточном обезболивании и сохранении болевого синдрома содержание ЭФ в плазме крови остается высоким [1, 7, 8].

contrast, plasma EP remains high if the analgesic effect is insufficient [1,7,8].

The supposition was made [10] that in the normal body opiate receptors block a certain amount of EP. While the receptor binding to exogenic opiates inhibits EP synthesis in a feedback manner.

The high EP concentration in cases with a poor analgesic effect may be explained by the following considerations. Morphine administered epidurally or subarachnoidally fails to reach opiate receptors or its concentration is not enough to block the receptors.

Good analgesic effect due to CEENS was also accompanied by a fall in plasma EP to baseline level [4].

The CEENS is a high-efficiency method of postoperative analgesia that allows parenteral administration of narcotic analgesics to be avoided in 53.3% of patients. Excellent or good analgesia after CEENS is achieved in 96.7% of patients [4]. The total amount of narcotic analgesics per case as administered during 3 postoperative days was 15.0 $\pm$ 4.0 mg in the test group versus 220.0 $\pm$ 8.4 mg in the control, the difference reaching 14.7-fold.

The CEENS is a reliable tool to protect the patients from postoperative stress and to reduce the stress of pituitary-adrenal and endogenous opioid systems in a more efficient manner as compared to standard promedol analgesia.

At the height of postoperative pain we also observed a rise in ACTH and cortisol in parallel with a considerable increase in EP (more than 3-fold as compared with baseline).

Таблица 2

Table 2

Содержание β -эндорфина в плазме крови и эффективность эпидуральной анальгезии методом ЦЭЭНС в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка
 Plasma β -endorphin concentration and effect of early postoperative epidural CEENS in gastric cancer patients

Больные	Этап исследования	β -Эндорфин, пг/мл	Болевой синдром, баллы
1-я подгруппа, исследуемая (n=5) Group 1 (test)	До операции Before surgery	19,0 $\pm$ 1,8	0
	После операции на фоне боли After surgery at the height of pain	71,6 $\pm$ 4,5	3,25 $\pm$ 0,2
	Через 1 ч от начала ЦЭЭНС At 1 hour after CEENS start	42,5 $\pm$ 7,4	0,45 $\pm$ 0,03
	Конец 1-х суток End of day 1	23,8 $\pm$ 1,4	0,3 $\pm$ 0,01
	3-и сутки End of day 3	23,8 $\pm$ 3,1	0,3 $\pm$ 0,001
2-я подгруппа, контрольная (n=15) Group 2 (control)	До операции Before surgery	21,1 $\pm$ 1,6	0
	После операции на фоне боли After surgery at the height of pain	67,8 $\pm$ 4,6	3,34 $\pm$ 0,09
	Через 1 ч от начала ЦЭЭНС At 1 hour after CEENS start	51,2 $\pm$ 4,0	2,21 $\pm$ 0,1
	Конец 1-х суток End of day 1	37,0 $\pm$ 2,6	1,8 $\pm$ 0,16
	3-и сутки End of day 3	26,9 $\pm$ 1,7	1,0 $\pm$ 0,01
Patients	Time of study	β -Endorphin, pg/ml	Pain score

Имеется предположение [10], что в норме опиатные рецепторы связывают определенное количество ЭФ. Если же рецепторы связываются с экзогенно введенными опиатами, то, по принципу обратной связи, подавляется синтез ЭФ.

Сохранение высоких концентраций ЭФ в плазме крови при недостаточном эффекте обезболивания, вероятно, можно объяснить тем, что морфин, введенный эпидурально, субарахноидально, либо не достигает места локализации опиатных рецепторов, оставляя их свободными, либо его концентрация была недостаточной для эффективного блокирования рецепторов.

Что касается ЦЭЭНС, оказывающей электровоздействие на антиноцицептивные структуры спинного и головного мозга, то при хорошем обезболивающем эффекте также отмечается снижение концентрации ЭФ в плазме крови до исходных значений [4].

ЦЭЭНС является высокоэффективным методом послеоперационного обезболивания, позволяющим полностью отказаться от парентерального введения наркотических анальгетиков у 53,3% больных. Отличные и хорошие результаты обезболивания ЦЭЭНС составляют 96,7% [4]. Суммарное количество наркотических анальгетиков, введенных за 3 сут после операции, в пересчете на одного больного в контрольной подгруппе составило 220,0 $\pm$ 8,4 мг, в исследуемой — 15,0 $\pm$ 4,0 мг, что в 14,7 раза меньше.

ЦЭЭНС служит также надежным средством защиты организма от повреждающего воздействия послеоперационной стрессовой реакции и в большей мере снижает напряжение гипоталамо-надпочечниковой и эндогенной опиоидной систем, чем обычное традиционное обезболивание промедолом.

This regularity reflects synergism of pituitary-adrenal and endogenous opioid systems in response to surgical intervention [5].

Activation of these systems is a reasonable reaction providing body adaptation to operative stress and needed to inhibit pain, to stabilize cell membranes, intracellular structures, to defend the cell from proteolysis [3]. Thus, the postoperative changes in ACTH, cortisol and EP may be used to measure intensity of the stress reaction and analgesic effect of various pain relief techniques [1,6].

Unlike acute postoperative pain chronic pain in incurable cancer patients is accompanied by reduction in liquor and plasma EP. Neurophysiologists explain this phenomenon by insufficient production of EP under continuous chronic nociceptive irritation. Increase in EP was observed in cases with effective analgesia which demonstrated a direct relationship with pain intensity and may be used to assess pain relief in incurable patients.

Conclusions. 1. Early postoperative pain in cancer patients is accompanied by a significant rise in plasma EP irrespective of analgesia technique.

2. Chronic pain in incurable cancer patients is in contrast accompanied by a fall in plasma and liquor EP.

3. Patients responding to morphine analgesia or CEENS for early postoperative pain present with a fall in plasma EP.

4. Incurable cancer patients with chronic pain undergoing effective spinal analgesia with epidural or subarachnoid morphine demonstrate a rise in plasma and liquor EP.

5. The plasma EP content is directly related to pain type, intensity and analgesic effect and therefore may be used as a criterion for analgesia assessment.

Таблица 3

Изменение концентрации β -эндорфина в ликворе и плазме крови инкурабельных больных при различных видах обезболивания

Changes in plasma and liquor β -endorphin concentrations in incurable cancer patients as a result of various analgesic techniques

Метод обезболивания (подгруппы больных)	Исследуемый показатель	Этап исследования ликвора			Этап исследования плазмы	
		на фоне боли	через 1 ч после обезболивания	через 3 ч после обезболивания	на фоне боли	через 1 ч после обезболивания
1-я (n=10) — морфин, 5 мг эпидурально 1. Morphine at 5 mg, epidurally, n=10	β -Эндорфин, пг/мл β -Endorphin, pg/ml Боль, баллы Pain score	12,2 $\pm$ 2,4 3,5 $\pm$ 0,1	27,8 $\pm$ 3,8 2,1 $\pm$ 0,1	78,6 $\pm$ 7,7 1,8 $\pm$ 0,2		
2-я (n=11) — морфин, 2 мг субарахноидально 2. Morphine at 2 mg, subarachnoidally, n=11	β -Эндорфин, пг/мл β -Endorphin, pg/ml Боль, баллы Pain score	17,9 $\pm$ 4,5 3,7 $\pm$ 0,1	32,3 $\pm$ 4,9 2,1 $\pm$ 0,1	85,3 $\pm$ 10,9 1,5 $\pm$ 0,39		
3-я (n=9) — морфин, 5 мг субарахноидально 3. Morphine at 5 mg, subarachnoidally, n=9	β -Эндорфин, пг/мл β -Endorphin, pg/ml Боль, баллы Pain score	18,6 $\pm$ 3,1 3,5 $\pm$ 0,3	35,2 $\pm$ 3,6 2,0 $\pm$ 0,25	89,1 $\pm$ 9,6 1,5 $\pm$ 0,25	51,0 $\pm$ 10,3	128,3 $\pm$ 29,4
Analgesic technique (patient subgroups)	Parameter	at height of pain	at 1 hour after analgesia	at 3 hours after analgesia	at height of pain	at 1 hour after analgesia
		Liquor study times			Plasma study times	

На высоте послеоперационной боли нами отмечено и повышение концентрации АКТГ, кортизола, которое сочеталось со значительным увеличением содержания ЭФ (более чем в 3 раза по сравнению с исходными показателями).

Выявленная закономерность указывает на синергизм реакции гипоталамико-надпочечниковой и эндогенной опиоидной систем в ответ на хирургическую агрессию [5].

Активация этих систем является целесообразной реакцией, обеспечивающей адаптацию организма к условиям операционного стресса и направлена на ингибирование болевого синдрома, стабилизацию клеточных мембран, внутриклеточных структур, защиту клетки от протеолиза [3]. Таким образом, динамика изменений АКТГ, кортизола и ЭФ в послеоперационном периоде может служить критерием выраженности стрессовой реакции и качества анальгезии при сравнении различных методов обезболивания [1, 6].

Длительно существующий болевой синдром у инкурабельных онкологических больных в отличие от больных с острой послеоперационной болью, как следует из представленных данных, сопровождается снижением концентрации ЭФ в ликворе и плазме крови. Этот факт нейрофизиологи объясняют истощением, недостаточной выработкой ЭФ в организме под влиянием постоянного хронического ноцицептивного раздражителя. При эффективном обезболивании отмечалось

повышение содержания ЭФ. Последнее находится в прямой зависимости от интенсивности болевого синдрома, что может служить критерием оценки эффективности обезболивания у инкурабельных больных.

Выводы. 1. Ранний послеоперационный болевой синдром у онкологических больных независимо от вида выполненного оперативного вмешательства сопровождается значительным повышением содержания ЭФ в плазме крови.

2. Хронический болевой синдром у инкурабельных онкологических больных, напротив, сопровождается снижением концентрации ЭФ в плазме крови и ликворе.

3. При эффективной эпидуральной анальгезии морфином и ЦЭАНС у больных с ранним послеоперационным болевым синдромом отмечается снижение содержания ЭФ в плазме крови.

4. Под влиянием эффективной спинальной анальгезии морфином (эпидуральная, субарахноидальная) у инкурабельных больных с хроническим болевым синдромом содержание ЭФ в плазме крови и ликворе, напротив, возрастает.

5. Изменение концентрации ЭФ в плазме крови находится в прямой зависимости от вида болевого синдрома, его интенсивности и эффективности анальгезии, что может служить критерием оценки обезболивания.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Бассалык Л. С., Павлова З. В., Сидоркин В. А., Кушлинский Н. Е. // Анест. и реаниматол. — 1986. — № 1. — С. 20—27.
2. Брагин Е. О. // Итоги науки и техники. Серия «Физиология человека и животных». — М., 1985. — Т. 29. — С. 104—164.
3. Быстрицкая Ю. И., Зильбер А. П., Зильбер С. А. и др. // Анест. и реаниматол. — 1985. — № 3. — С. 54—55.
4. Глазова Л. В. Центральная эпидуральная электростимуляция в лечении послеоперационного болевого синдрома у больных раком желудка: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1991.
5. Горизонтов П. Д., Белоусова О. Н. Стресс и система крови. — М., 1983.
6. Золотов Г. К., Янгаев Ю. И. и др. // Анест. и реаниматол. — 1988. — № 6. — С. 21—24.
7. Сидоркин В. А. Длительная перидуральная аналгезия в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных: Автореф. дис. (канд. мед. наук. — М., 1986.
8. Сидоркин В. А., Кушлинский Н. Е., Бассалык Л. С., Павлова З. В. // Вopr. эндокринол. — М., 1986. — С. 55—58.
9. Cohen M., Pickar D., Dubois M. // Lancet. — 1981. — Vol. 1, N 8213. — P. 213—214.
10. Goldstein A. // Science. — 1976. — Vol. 193, N 4258. — P. 1081—1086.
11. Hug C. C. // Anesthesiology. — 1980. — Vol. 53, N 6. — P. 441—443.
12. Nordberg G., Hedner T., Mellstrand T. et al. // Ibid. — 1983. — Vol. 86, N 6. — P. 545—551.
13. Nordberg G., Borg L., Hedner T. et al. // Acta Anesth. Scand. — 1984. — Vol. 28. — Suppl. 79. — P. 7—38.
14. Wesche D. L., Frederickson E. S. A. // Life Sci. — 1979. — Vol. 24. — P. 1861—1868.

Поступила 25. 12. 97/Submitted 25. 12. 97

© Коллектив авторов, 1999

УДК 616-006.04-07

Л. Е. Денисов, С. В. Одинцов, А. П. Николаев

**ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
В МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ УПРАВЛЕНИЯ
ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РФ**

Медицинский центр Управления делами Президента РФ,
Москва

Ранняя диагностика злокачественных новообразований во всем мире является одной из важнейших проблем медицины в целом, и ей по праву должно принадлежать центральное место в области социально-экономических приоритетов. По мнению Н. Н. Трапезникова [11], первоочередными задачами в решении проблемы являются первичная профилактика и программы скрининга. Именно это легло в основу проведения настоящего исследования.

Число больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования увеличилось в России за период с 1980 по 1995 г. на 28,5% и достигло 412,5 тыс., а умерших — на 34,7% и составило 295,7 тыс.

В последние годы (1990—1995) максимальный рост заболеваемости в России выявлен по отношению рака почки, предстательной, щитовидной и молочной желез, меланомы кожи. Это связано не столько с постарением населения, сколько с возрастающим риском заболеть вследствие неблагоприятных экологических условий жизни и других вредных воздействий.

В то же время в нашей стране происходит ухудшение выявляемости первичных больных на профилактических осмотрах, уменьшается доля онкологических больных, наблюдавшихся 5 лет и более, повышается летальность на первом году с момента установления диагноза. Увеличивается доля

L.E.Denisov, S.V.Odintsov, A.P.Nikolayev

**EARLY CANCER DETECTION
AT HEALTH CENTER
OF RF PRESIDENT'S
ADMINISTRATION**

Health Center, RF President's Administration,
Moscow

Early diagnosis of cancer is a most important problem of world health service that should be given priority among other socioeconomic problems. N.N.Trapeznikov [11] believes primary cancer prophylaxis and screening programs to be principal steps to solve this problem. We performed a study of the preventive potential of these measures.

During 1980-1995 the number of first diagnosed cancer cases increased in Russia by 28.5% to reach 412.500 in 1995, the number of deaths from cancer rose by 34.7% to reach 295.700.

Over the last years (1990-1995) maximal rise in the incidence in Russia was reported for kidney, prostate, thyroid and breast cancers, cutaneous melanoma. The rise was associated both with aging of Russian population and to a much greater degree with the increasing risk to die due to poor ecology and exposure to harmful influences.

There was also a fall in cancer detection at prophylactic screening, the number of cancer patients under follow-up for 5 and more years in parallel with a rise in cancer mortality within the first year from diagnosis. Percentage of advanced cancer was increasing in all tumor types with the breach between cancer morbidity and mortality becoming smaller.

Under these conditions anticancer activities may be a success if a well grounded national cancer control program is developed and implemented [5,6,11].