

УДК: 616.345-006-002-089.168.1-089.5:577.112

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.102548

ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

© А. А. Завгородний

Рассмотрено влияние методов послеоперационного обезболивания больных с опухолями толстого кишечника на воспалительную реакцию организма. Обследованы 102 больных с опухолями толстого кишечника. Определены показатели провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также их связь с разными методами послеоперационного обезболивания. Доказан положительный эффект продленной непрерывной эпидуральной анальгезии на цитокиновый ответ организма

Ключевые слова: продленная непрерывная эпидуральная анальгезия, опухоль толстого кишечника, цитокиновый ответ, послеоперационное обезболивание

1. Введение

Хирургические вмешательства на органах брюшной полости занимают значительное место в общем количестве онкологических операций. В частности, увеличилось количество расширенных радикальных оперативных вмешательств, которые сопровождаются лимфодиссекцией на разных уровнях и травмированием органов и тканей [1]. Чем массивнее повреждение тканей, тем более выражен воспалительный ответ, тем более интенсивный послеоперационный болевой синдром [2]. У онкологических больных, перенесших обширные плановые операции на толстой кишке, послеоперационная транзитная иммуносупрессия индуцируется воспалительной реакцией, от чего напрямую зависит количество послеоперационных осложнений [3]. Весь периоперационный и послеоперационный периоды характеризуются изменением иммунологических, обменных и эндокринных реакций [4]. Эти реакции возникают в результате повреждения тканей, анестезии и боли [5]. В зависимости от тяжести, могут иметь переменные эффекты, начиная от восприимчивости пациента к инфекции, заживление ран, синдром системного воспалительного ответа и вплоть до полиорганной дисфункции [6].

Влияние вида послеоперационной анальгезии на цитокиновый ответ после крупных хирургических вмешательств является предметом многочисленных и порой противоречивых исследований, которые сосредоточены на обширных операциях верхней и нижней части брюшной полости [7].

Применение продленной эпидуральной анальгезии (ЭА) в послеоперационном периоде является фактором ограничения стрессовой реакции организма на хирургическую травму и позитивно влияет на результаты хирургического лечения [8].

Также имеются сообщения, что эпидуральная анальгезия может привести к уменьшению воспалительного ответа [9]. Alhers сообщил о 54 больных, перенесших операцию на брюшной полости с грудной эпидуральной анальгезией и пришел к выводу, что этот метод снижает реакцию на стресс и пре-

дотвращает стресс-индуцированные послеоперационные нарушения провоспалительных функций лимфоцитов [5].

Хирургическая травма стимулирует выработку цитокинов в раннем послеоперационном периоде, приводя к развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) а иногда и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [8]. Эти изменения могут контролироваться путем измерения активности или концентрации иммунокомпетентных клеток (медиаторов воспаления) в сыворотке [10]. Особое внимание уделяется цитокинам, которые являются маркерами тяжести хирургической травмы [11].

2. Обоснование исследования

Первичный послеоперационный иммунный ответ опосредован выработкой провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 1 (IL-1) и фактора некроза опухоли (ФНО) [12]. Высокий уровень медиаторов воспаления у онкологических больных приводит к послеоперационным осложнениям, может служить ранними маркерами развития осложнений и снижая уровень провоспалительных цитокинов, в дальнейшем приводит к более раннему восстановлению после операции [13].

Несмотря на проводимые исследования и изучения развития воспалительных процессов в организме, связанными с ними клеточными и гуморальными факторами, многое остается неясным. Как например вопрос о взаимосвязи между концентрациями интерлейкинов и видом послеоперационного обезболивания. Среди различных цитокинов, принимающих участие в развитии воспаления, особое внимание уделяется провоспалительным интерлейкинам [14, 15]. Исследуются уровни провоспалительных цитокинов и их изменение в зависимости от этапов периоперационного периода [12]. При этом мало кто уделяет внимание влиянию метода послеоперационного обезболивания на противовоспалительную реакцию организма в послеоперационном периоде у больных с колоректальным раком, что и послужило причиной проведения нашего исследования.

3. Цель исследования

Улучшить результаты послеоперационного обезбоживания пациентов, оперированных по поводу рака толстого кишечника путем использования продленной непрерывной эпидуральной аналгезии в составе мультимодального обезбоживания и оценить ее эффективность, а также определить влияние разных методов послеоперационного обезбоживания на цитокиновый ответ организма.

4. Материалы и методы

На базе Запорожского клинического онкологического диспансера проведено исследование 102 больных с опухолями толстой кишки, которые дали согласие на участие в исследовании, а также отвечали критериям включения в исследование: отсутствие тяжелой сердечно-сосудистой патологии, наличие подтвержденной злокачественной опухоли толстой кишки и ее резектабельность.

Критерии исключения: наличие у больных тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, противопоказания к применению эпидуральной аналгезии (в исследуемой группе, где применяли вышеуказанную методику), наличие у больных аллергических реакций на местные анестетики (в исследуемой группе, где применяли местные анестетики), несогласие больных.

Контрольную группу (n=53) обезболили послеоперационное обезбоживание проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – (декскетопрофен 50 мг в/м 3 раза в сутки) совместно с опиатами (раствор морфина гидрохлорид 1 % в/м 1–3 раза в сутки). Исследуемая группа (n=49) получила пролонгированную непрерывную эпидуральную анальгезию (0,125 % раствор бупивакаина 8 мл/час) в составе мультимодального обезбоживания (декскетопрофен 50 мг в/м 1–2 раза в сутки, парацетамол 1000 мг в/в капельно 1 раз в сутки). Катетеризацию проводили в положении лежа на правом боку с приведенными к животу коленями и головы. Катетеризацию эпидурального пространства проводили на уровне T8 – T11 по методике «потери сопротивления», использовали иглы Туохи 18 размера. Ориентирами служили углы лопаток (уровень T7). После пункции медленно вводили 10–20 мл физиологического раствора. Считается, что такой прием снижает риск травматизации сосудов эпидурального пространства при введении катетера, который очень медленно проводили на 5 см в краниальном направлении. Тест-доза 2,5 мл 0,5 % раствора бупивакаина и фиксация катетера. В послеоперационном периоде переходили на непрерывное введение 0,125 % раствора бупивакаина со скоростью 8 мл/час. Исследования провели в первые трое суток после операции.

Возрастные показатели, а также характеристика операций и анестезиологического пособия (табл. 1, 2).

Изучили показатели гемодинамики (контроль уровня АД, ЧСС), уровень болевого синдрома по 10-ти бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), уровни провоспалительных (IL-1 β , ФНО) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, а также их связь с методами послеоперационного обезбоживания. Для определения уровня цитокинов применяется набор реагентов «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ», предназначенный для количественного определения цитокинов человека в плазме, сыворотке и культуральных жидкостях. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа.

Таблица 1
Сравнение между группами возрастных параметров, продолжительности и объема оперативных вмешательств

Группа	Возраст (лет)	Продолжительность операции (час)	Объем операции
Контрольная (n=53)	64 (55–65)	3 ч 20 мин (2.30–4.50)	Право/левоосторонняя гемиколэктомия (n=35) Резекция сигмовидной кишки (n=18)
Исследуемая (n=49)	65 (55–65)	3 ч 45 мин (2.15–5.10)	Право/левоосторонняя гемиколэктомия (n=33) Резекция сигмовидной кишки (n=16)

Таблица 2
Сравнение между группами вида анестезиологического пособия и объема кровопотери

Группа	Анестезиологическое пособие	Объем кровопотери (мл)
Контрольная (n=53)	ТВА с ИВЛ	1475 (800–2400)
Исследуемая (n=49)	ТВА с ИВЛ+ЭА	1250 (900–2200)

Проведено сравнение этих показателей у больных, оперированных по поводу опухолей толстой кишки и обезбоженных по разным методикам. Статистическую обработку данных провели с помощью программы «Statistica v10. Анализ вида распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. При анализе качественных данных (при нормальном распределении) использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а в случае ассиметричного распределения – критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Спирмена. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Данные выражали как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

5. Результаты исследования

Интенсивность болевого синдрома по 10-ти бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в течение трех суток после операции (табл. 3).

Уровень боли по 10-ти бальной ВАШ, (M±SD)

Показатель Группа	Уровень боли по 10-ти бальной ВАШ			(p ₁)	(p ₂)	(p ₃)
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки			
Контрольная группа (n=53)	5,40±0,36	4,30±0,30	3,40±0,40	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05	p ₃ <0,05
Исследуемая группа (n=49)	3,60±0,42	2,38±0,22	1,72±0,38	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05	p ₃ <0,05
(p)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	–	–	–

Примечание: p – межгрупповая достоверность за сутки; p₁ – внутригрупповая достоверность 1-е и 2-е сутки; p₂ – внутригрупповая достоверность 1-е и 3-и сутки; p₃ – внутригрупповая достоверность 2-е и 3-и сутки

В первые сутки послеоперационного периода интенсивность боли по ВАШ в контрольной группе возросла на 61 % по отношению к исследуемой группе, (p=0,00587). На 2 сутки после оперативного вмешательства интенсивность боли по ВАШ в контрольной группе пациентов уменьшилась на 20 % по сравнению с первыми сутками, но достоверно была увеличена на 81 % по отношению к исследуемой группе (p=0,00962). С 3 суток зафиксирована значимая межгрупповая разница пациентов. Интенсивность боли по ВАШ в контрольной группе пациентов превышает на 98 % показатели исследуемой группы

Таблица 3 (p=0,00954). В контрольной группе пациенты субъективно оценивали боль различной интенсивности в покое. В то время, как в исследуемой группе уже на 3-и сутки раннего послеоперационного периода определяли слабую боль только во время активного движения в постели.

Относительно влияния способа обезболивания на воспалительную реакцию организма: изучили уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (табл. 4, 5).

По результатам приведенным в табл. 2, 3 следует, что в первые сутки послеоперационного периода уровень IL-1β в исследуемой группе выше на 75 % по отношению к контрольной группе больных (p=0,0206). Но уже на третьи сутки уровень IL-1β в исследуемой группе не только значительно снизился, но и достоверно ниже на 65 %, чем в контрольной группе (p=0,0482). Уровень ФНО в первые сутки послеоперационного периода в исследуемой группе ниже на 41 % по отношению к контрольной группе больных (p=0,00089). На третьи сутки в контрольной группе уровень ФНО почти не изменился, а в исследуемой группе снизился, и по отношению к уровню ФНО контрольной группы стал на 59 % ниже (p=0,00014).

Уровни провоспалительных цитокинов в исследуемых группах, (M±SD)

Таблица 4

Цитокины	Референтные значения (пг/мл)	1-е сутки (пг/мл)		P ₁	3-и сутки (пг/мл)		P ₂
		Контрольная группа (n=53)	Исследуемая группа (n=49)		Контрольная группа (n=53)	Исследуемая группа (n=49)	
IL-1β	1,6±0,5	6,53±0,8	11,43±0,1	p ₁ <0,05	8,93±0,7	5,78±0,6	p ₂ <0,05
p	–	p<0,05	p<0,05	–	p<0,05	p<0,05	–
P _{3,4}					p ₃ <0,05	p ₄ <0,05	
ФНО	0,5±0,1	2,9±0,3	1,71±0,3	p ₁ <0,05	2,83±0,3	1,15±0,2	p ₂ <0,05
p	–	p<0,05	p<0,05	–	p<0,05	p<0,05	–
P _{3,4}					p ₃ <0,05	p ₄ <0,05	

Примечание: p – достоверность относительно нормы; p₁ – межгрупповая достоверность 1-е сутки; p₂ – межгрупповая достоверность 3-и сутки; p₃ – достоверность внутри контрольной группы 1-е и 3-и сутки; p₄ – достоверность внутри исследуемой группы 1-е и 3-и сутки

Уровни противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах, (M±SD)

Таблица 5

Цитокины	Референтные значения (пг/мл)	1-е сутки (пг/мл)		P ₁	3-и сутки (пг/мл)		P ₂
		Контрольная группа (n=53)	Исследуемая группа (n=49)		Контрольная группа (n=53)	Исследуемая группа (n=49)	
IL-4	0,2±0,1	0,97±0,12	1,17±0,14	p ₁ <0,05	1,01±0,03	1,14±0,06	p ₂ <0,05
p	–	p<0,05	p<0,05	–	p<0,05	p<0,05	–
P _{3,4}					p ₃ <0,05	p ₄ <0,05	
IL-10	5±0,5	22,1±0,7	26,78±0,5	p ₁ <0,05	12,26±0,9	38,74±0,3	p ₂ <0,05
p	–	p<0,05	p<0,05	–	p<0,05	p<0,05	–
P _{3,4}					p ₃ <0,05	p ₄ <0,05	

Примечание: p – достоверность относительно нормы; p₁ – межгрупповая достоверность 1-е сутки; p₂ – межгрупповая достоверность 3-и сутки; p₃ – достоверность внутри контрольной группы 1-е и 3-и сутки; p₄ – достоверность внутри исследуемой группы 1-е и 3-и сутки

Относительно уровня противовоспалительных цитокинов, то в первые сутки послеоперационного периода уровень IL-4 в исследуемой группе достоверно выше на 20,6 % по отношению к контрольной группе больных ($p=0,00029$). Но уже на третьи сутки уровень IL-4 в исследуемой группе достоверно выше на 13 %, чем в контрольной группе ($p=0,0137$). Уровень IL-10 в первые сутки послеоперационного периода в исследуемой группе выше на 21 % по отношению к контрольной группе больных ($p=0,00942$). На третьи сутки уровень IL-10 в исследуемой группе увеличился, и по отношению к уровню IL-10 контрольной группы стал выше на 216 %, ($p=0,00731$).

Корреляционная связь между показателями ВАШ и IL-10 представлена на рис. 1.

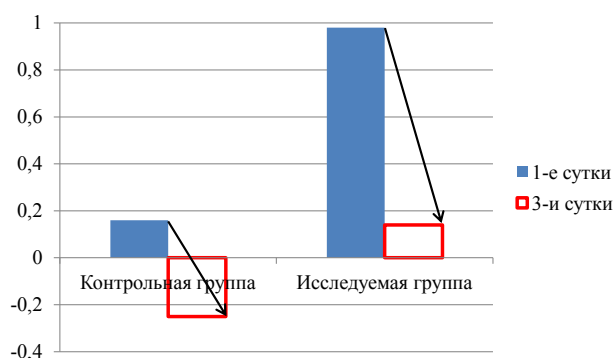


Рис. 1. Изменение силы корреляционной связи между показателями ВАШ и уровнем IL-10

В первые сутки раннего послеоперационного периода корреляционная связь между показателями ВАШ и IL-10 в контрольной группе исследования составляет $r=0,16$ (слабая), в то время как в исследуемой группе она составляет $r=0,98$ (сильная). В дальнейшем, на третьи сутки после операции в контрольной группе пациентов корреляционная связь между показателями ВАШ и IL-10 стала отрицательной $r=-0,25$. В то время, сила корреляционной связи в исследуемой группе пациентов уменьшилась, но все же осталась положительной, и на третьи сутки составила $r=0,14$ (слабая), что свидетельствует о зависимости уровня IL-10 от качества послеоперационного обезболивания.

6. Обсуждение результатов исследования

Использование продленной непрерывной эпидуральной анальгезии в составе мультимодального обезболивания позволило уменьшить выраженность послеоперационного болевого синдрома уже на первые сутки после операции. На третьи сутки болевой синдром у больных был минимальным, в то время как в группе, где обезболити НПВС и опиатами, уровень боли оставался значительно выше. Исследо-

вания И. И. Лесного также подтверждают улучшение эффективности послеоперационного обезболивания, используя эпидуральную анальгезию у больных с колоректальным раком [2].

Исследование уровня цитокинов показало, что на третьи сутки после операции в исследуемой группе больных (продленная непрерывная эпидуральная анальгезия) уменьшился уровень провоспалительных и увеличился уровень противовоспалительных цитокинов. Это позволяет отметить положительное влияние продленной непрерывной эпидуральной анальгезии на цитокиновый ответ в организме больных, которые прооперированы по поводу опухолей толстой кишки. В то же время по данным Nora Maria Moselli, в послеоперационном периоде отмечают значительное снижение провоспалительных цитокинов уже в первые послеоперационные сутки, применяя эпидуральную анальгезию [10]. Но при этом определяли только в первые сутки после операции, а противовоспалительные цитокины не исследовались вообще.

Проведя корреляцию между уровнем боли и уровнем противовоспалительного интерлейкина (IL-10), видим, что снижение болевого синдрома в исследуемой группе способствовало уменьшению количественной характеристики ВАШ и воспалительной реакции организма.

Все полученные данные дают веские основания полагать, что продленная непрерывная эпидуральная анальгезия в составе мультимодального обезболивания является безопасным методом послеоперационного обезболивания обеспечивает адекватную послеоперационную анальгезию больных, оперированных по поводу опухолей толстой кишки, уменьшает воспалительную реакцию организма, что способствует раннему восстановлению физической активности пациентов.

7. Выводы

1. Продленная непрерывная эпидуральная анальгезия улучшила послеоперационное обезболивание, обеспечив полноценную послеоперационную анальгезию после операций по поводу опухолей толстой кишки (уровень боли по 10-балльной ВАШ в исследуемой группе ниже практически на 50 % и составил $1,72 \pm 0,38$ балла).

2. Эпидуральная анальгезия способствует стабильному обезболиванию и исключает усиления болевого синдрома в послеоперационном периоде, что говорит об эффективности метода.

3. Стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов более чем на 200 %, а также уменьшает уровень провоспалительных интерлейкинов на 65 %, как ответ на операционную травму после оперативного лечения опухолей толстого кишечника.

Литература

1. Глумчер, Ф. С. Руководство по интенсивной терапии [Текст] / Ф. С. Глумчер, А. И. Трещинский, А. В. Беляев, М. В. Бондарь. – Киев, 2015. – С. 56–81.

2. Лесной, И. И. Сравнение эффективности двух подходов к аналгезии у хирургических больных в отделении интенсивной терапии [Текст] / И. И. Лесной // Украинський журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 71–79.
3. Conrick-Martin, I. Meta-analysis of the effect of central neuraxial regional anesthesia compared with general anesthesia on postoperative natural killer T lymphocyte function [Text] / I. Conrick-Martin, M. R. Kell, D. J. Buggy // Journal of Clinical Anesthesia. – 2012. – Vol. 24, Issue 1. – P. 3–7. doi: 10.1016/j.jclinane.2011.09.001
4. Щепотин, И. Б. Эффективність мультимодальної програми Fast-track surgery у хворих на рак ободової кишки [Текст] / И. Б. Щепотин, И. И. Лесной, О. О. Колесник и др. // Онкология. – 2010. – № 1. – С. 67–70.
5. Ahlers, O. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery [Text] / O. Ahlers, I. Nachtigall, J. Lenze, A. Goldmann, E. Schulte, C. Hohne et. al. // BJA: British Journal of Anaesthesia. – 2008. – Vol. 101, Issue 6. – P. 781–787. doi: 10.1093/bja/aen287
6. Kawasaki, T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery [Text] / T. Kawasaki, M. Ogata, C. Kawasaki, K. Okamoto, T. Sata // British Journal of Anaesthesia. – 2007. – Vol. 98, Issue 2. – P. 196–203. doi: 10.1093/bja/ael334
7. Лесной, И. И. Оцінка ефективності епідуральної анестезії та аналгезії з дексмететомидином при хірургічних втручаннях в онкопроктології [Текст] / И. И. Лесной // Медицина боли. – 2016. – Т. 1. – С. 61–66.
8. Szczesny, T. J. Interleukin 6 and interleukin 1 receptor antagonist as early markers of complications after lung cancer surgery [Text] / T. J. Szczesny, R. Slotwinski, A. Stankiewicz, B. Szczygiel, M. Zaleska, M. Kopacz // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 31, Issue 4. – P. 719–724. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.01.027
9. Kurosawa, S. Anesthetics, immune cells, and immune responses [Text] / S. Kurosawa, M. Kato // Journal of Anesthesia. – 2008. – Vol. 22, Issue 3. – P. 263–277. doi: 10.1007/s00540-008-0626-2
10. Moselli, N. M. Intraoperative Epidural Analgesia Prevents the Early Proinflammatory Response to Surgical Trauma. Results from a Prospective Randomized Clinical Trial of Intraoperative Epidural Versus General Analgesia [Text] / N. M. Moselli, E. Baricocchi, D. Ribero, A. Sottile, L. Suita, F. Debernardi // Annals of Surgical Oncology. – 2011. – Vol. 18, Issue 10. – P. 2722–2731. doi: 10.1245/s10434-011-1700-9
11. Taniguchi, T. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome [Text] / T. Taniguchi, Y. Koido, J. Aiboshi, T. Yamashita, S. Suzaki, A. Kurokawa // Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 27, Issue 27. – P. 1262–1264. doi: 10.1097/00003246-199907000-00005
12. Ishikawa, M. Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries [Text] / M. Ishikawa, M. Nishioka, N. Hanaki, T. Miyauchi, Y. Kashiwagi, H. Ioki et. al. // World Journal of Surgical Oncology. – 2009. – Vol. 7, Issue 1. – P. 7. doi: 10.1186/1477-7819-7-7
13. Baker, E. A. Profiles of inflammatory cytokines following colorectal surgery: Relationship with wound healing and outcome [Text] / E. A. Baker, S. El-Gaddal, L. Williams, D. J. Leaper // Wound Repair and Regeneration. – 2006. – Vol. 14, Issue 5. – P. 566–572. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00163.x
14. Пат. № 102195 UA. Спосіб післяопераційного знеболення хворих з пухлинами товстої кишки. МПК (2015.01) А61В 17/00, А61М 19/00 [Текст] / Завгородний А. А.; Заявитель и патентовладелец А. А. Завгородний (Украина). – № u201502503; заявл. 20.03.2015; опубл. 26.10.2015, Бюл. № 20.
15. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Гриценко С. Н.
Дата надходження рукопису 14.04.2017*

Завгородний Александр Александрович, аспирант, кафедра анестезиологии и ИТ, Запорожская медицинская академия последипломного образования, бул. Винтера, 20, г. Запорожье, Украина, 69096;
врач анестезиолог, отделение интенсивной терапии, КП «ЗОК Онкодиспансер», ул. Культурная, 177а, г. Запорожье, Украина, 69040