

## Влияние различных методик анестезии на выраженность воспалительного ответа при операциях в пластической хирургии

В.В.Доценко

Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО (заведующая — профессор Е.Н.Клигуненко)  
Днепропетровск, Украина

Проведено изучение влияния различных методик анестезии на воспалительный ответ при операциях в пластической хирургии. Выявлен противовоспалительный эффект регионарной анестезии бупивакаином, опосредованный снижением концентрации ИЛ-1α.

**Ключевые слова:** регионарная анестезия, воспалительный ответ, цитокины, бупивакаин.

### Введение

Хирургическое вмешательство оказывает значительное влияние на гомеостаз в периоперационном периоде. Так, операционная травма может приводить к ухудшению показателей гемодинамики, к эндокринным и метаболическим нарушениям, стимулировать иммунный и воспалительный ответ [2, 9].

Процесс воспаления представляет собой реакцию организма на повреждающие стимулы, такие как травма тканей или наличие патогена. Высвобождение вазоактивных медиаторов (гистамина, лейкотриенов) из тканевых тучных клеток, а также из тромбоцитов и компонентов плазмы (брадикинин) приводит к вазодилатации и повышению сосудистой проницаемости, которые в свою очередь приводят к появлению классических признаков воспаления (гиперемия и гипертермия). Выраженное местное воспаление провоцирует системный ответ, называемый «реакцией острой фазы». Системный ответ манифестируется повышением уровня белков острой фазы (С-реактивный протеин, С3-фактор комплемента, фибриноген и сывороточный альбумин), за которым следует активация некоторых медиаторных систем (кининовой системы, системы комплемента, липидных медиаторов и цитокинов). Местное высвобождение цитокинов (интерлейкина 1 (ИЛ-1), интерлейкина 8 (ИЛ-8), тумор-некротического фактора альфа (TNFα) координирует воспалительный ответ в месте повреждения и вызывает перемещение нейтрофилов к месту воспаления. Последние провоцируют развитие

лихорадки и реакции острой фазы, мобилизуют нейтрофилы из костного мозга и способствуют пролиферации лимфоцитов [8].

ИЛ-1 является провоспалительным цитокином, который воздействует на рецепторы полиморфнонуклеарных гранулоцитов, стимулирует фагоцитоз, «респираторный взрыв», хемотаксис и дегрануляцию клеток [1, 11]. Основное биологическое действие ИЛ-1 заключается в стимуляции Т-хелперных лейкоцитов, что вызывает секрецию другого провоспалительного ИЛ-2 и экспрессию рецепторов к нему. Также ИЛ-1 прямо воздействует на В-клетки, стимулируя их пролиферацию и синтез иммуноглобулинов. Под влиянием ИЛ-1 происходит активация и пролиферация астроглиальных и микроглиальных клеток, что может привести к развитию астроглиоза и демиелинизации. ИЛ-1 подавляет рост эндотелиальных клеток как *in vivo*, так и *in vitro*, повреждает эндотелий *in vivo*. Активация и повышение концентрации ИЛ-1 способствует подавлению антикоагуляционных механизмов и развитию тромботических осложнений [8]. Также ИЛ-1 играет важную роль в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, васкулит и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [11].

Другим провоспалительным цитокином, участвующим в «реакции острой фазы», является TNFα. В физиологически избыточных концентрациях TNFα снижает аппетит и активизирует процессы катаболизма, индуцирует синтез клетками белков «острой фазы», акти-

вирует сторожевую полисистему плазмы крови и подавляет деление гемопоэтических клеток. Это приводит к развитию анемии, лимфопении и формированию значимых субпопуляционных дисбалансов клеток иммунной системы. Совместное системное воздействие TNF $\alpha$  и IL-1 (синтез которого TNF $\alpha$  индуцирует), а также IL-6 сопровождается лихорадкой, сонливостью, повышением порога болевой чувствительности [1, 11]. TNF $\alpha$  инициирует функциональную активность клеток эндокринных желез, что приводит к увеличению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гонадотропина, а также других гуморальных факторов, которые оказывают негативное воздействие на функциональную активность иммуноцитов. В более высоких концентрациях TNF $\alpha$  вызывает симптомы септического шока. В метаболическом плане системным проявлением действия TNF $\alpha$  является нарастающая кахексия [1].

Другим важным фактором, модулирующим процессы воспаления, является синтез и активация противовоспалительных медиаторов и цитокинов. Одним из таких веществ выступает IL-10, который относится к противовоспалительной или «иммуносупрессорной» системе. IL-10 подавляет синтез таких цитокинов и биологически активных веществ, как интерферон-гамма, IL-2. In vivo IL-10 угнетает секрецию TNF $\alpha$  и снижает летальность в модели эндотоксического септического шока [11]. Однако при избыточной продукции IL-10 может развиваться цитокиновый дисбаланс с преобладанием иммуносупрессии, что способствует повышению риска инфекционных и септических осложнений [1].

В целом воспалительный ответ является важной составляющей послеоперационного периода, так как он необходим для структурного и функционального восстановления поврежденных тканей. Однако избыточная стимуляция воспалительного каскада и дисбаланс в системе цитокинов могут усиливать повреждение тканей и приводить к развитию таких осложнений, как послеоперационный илеус, ишемический реперфузионный синдром, гиперкоагуляционный синдром и усиливать послеоперационную боль. У некоторых групп пациентов избыточная активация системы воспаления провоцирует развитие синдрома системного воспалительного ответа, респираторного дистресс-синдрома взрослых, сепсиса и полиорганной недостаточности, что, в свою очередь, приводит к летальному исходу [8].

Снизить частоту и выраженность осложнений, обусловленных воспалительным ответом, воз-

можно используя методы, влияющие на процессы воспаления в периоперационном периоде.

Последние 20 лет широко изучается влияние регионарной анестезии на результаты оперативных вмешательств в общей хирургии [2]. Различные методы регионарной анестезии обеспечивают эффективную анестезию и аналгезию в периоперационном периоде [7]. В 2000 г. Rogers et al. выполнили масштабный систематический обзор, охватывавший 141 исследование и включавший около 10000 пациентов, с целью сравнения эффектов центрального нейроаксиального блока и системной (преимущественно опиоидной) аналгезии. Согласно данным мета-анализа, использование регионарной анестезии приводило к значительному снижению осложнений со стороны дыхательной системы (снижение на 39% и 59% частоты развития пневмонии и депрессии дыхания соответственно) и развития тромбоэмболических осложнений (снижение эпизодов глубокого венозного тромбоза и легочной эмболии на 44% и 55% соответственно). Использование нейроаксиальной блокады приводило к снижению смертности от всех причин на 30% [2, 9].

Такой эффект от применения регионарной анестезии отчасти можно объяснить влиянием регионарного блока на процессы воспаления. Несколько экспериментов на животных показали, что блокада С-волокон нервных стволов может ограничить развитие периферического воспаления в зоне регионарного блока. Такое же действие обнаружено при пересечении нервов и при аппликации раствора местного анестетика на нервный ствол [3, 12]. Подобный эффект регионарного блока на процессы периферического воспаления был воспроизведен в исследованиях у людей при применении лидокаина в модели поверхностной ожоговой травмы [3, 14]. К тому же доказано, что лидокаин и бупивакаин обладают системным противовоспалительным действием, а бупивакаин снижает продукцию цитокинов посредством местных и системных эффектов in vivo [5]. Системный противовоспалительный эффект лидокаина у человека выявлен на моделях воспаления, вызванного капсаицином, гистамином и ожогами [3, 10, 13]. Эпидуральная аналгезия местными анестетиками уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов после операций в полостной хирургии, а проводниковая анестезия снижает уровень С-реактивного белка после операций на коленном суставе [3-4, 6]. Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что использование местных анестетиков при регионарных блокадах может

Таблиця 1

## Характеристика пацієнтів по групах

Група	Кількість пацієнтів (n)	Вік (лет)	Індекс маси тіла (ІМТ)	Клас по ASA	Час операції (хвилини)
1 група	27	41±4	28±4	Клас I – 63% (n=17) Клас II – 37% (n=10)	105±28
2 група	22	39±5	27±6	Клас I – 73% (n=16) Клас II – 27% (n=6)	124±23

уменьшать системные признаки воспаления и, следовательно, снижать число осложнений в послеоперационном периоде.

Целью исследования было оценить влияние различных методов анестезии на выраженность воспалительного ответа при операциях в пластической хирургии.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии (городская клиническая больница №6, г.Днепропетровск) и клиники «Гарвис» (г.Днепропетровск). В исследование было включено 49 пациентов, которые по виду анестезии были распределены на две группы (табл. 1).

В 1 группу (контрольную) вошло 27 пациентов, которым выполнялась абдоминопластика и пластика паховых и вентральных грыж в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и ИВЛ. Индукция в анестезию осуществлялась тиопенталом натрия (6 мг/кг), поддержание анестезии — инфузия пропофола (4–6 мг/кг/час) и фентанила (5 мкг/кг/час).

Во 2 группу вошло 22 пациента, которым выполнялись аналогичные операции в условиях эпидуральной анестезии бупивакаином (общая интраоперационная доза 100 мг).

Критерии включения в исследование: плановые операции в абдоминальной и пластической хирургии (пластика паховых и вентральных грыж, абдоминопластика); возраст от 20 до 60 лет; пол: мужчины и женщины; пациенты без сопутствующих заболеваний или с сопутствующей патологией в стадии стойкой ремиссии (класс по ASA I-II); стандартная профилактика раневой инфекции; стандартная профилактика тромбоэмболических осложнений.

Критерии исключения из исследования: возраст до 20 или более 60 лет; пациенты с сопутствующей патологией в стадии суб- или декомпенсации (класс по ASA III и выше); аллергические реакции на медицинские препараты, которые использовались в процессе лечения; отказ от участия в исследовании; наличие коагулопатии; наличие активного воспалительного процесса.

Точки контроля: 1 этап — при поступлении в отделение (до операции), 2 этап — 1 сутки послеоперационного периода, 3 этап — 5 сутки послеоперационного периода.

Таблиця 2

## Динамика изменений уровней цитокинов (пкг/мл) на этапах исследования

Этап	Референтные значения	Статистические характеристики M±SD		Достоверные различия средних по критерию Стьюдента между группами (p)
		1 группа	2 группа	
IL-1a				
1		15,6±2,1	16,2±2,7	p=0,619
2	17,9±1,3	17,6±1,1	13,3±1,3	p=0,005
3		17,1±2,2	12,9±1,9	p=0,019
TNFα				
1		3,2±0,9	3,5±0,7	p=0,639
2	3,9±1,1	3,6±0,5	3,1±1,1	p=0,365
3		3,6±0,9	4,7±1,2	p=0,098
IL-10				
1		5,2±1,1	4,95±1,7	p=0,634
2	4,9±0,9	5,36±1,6	5,1±1,6	p=0,679
3		5,1±0,6	5,2±1,5	p=0,878

В ходе работы изучалась динамика изменений провоспалительных (IL-1 $\alpha$ ; TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов, содержание которых в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) на иммуноферментном анализаторе Humareader (HUMAN, Германия). Для определения использовали наборы «Human IL-1 $\alpha$  ELISA», «TNF $\alpha$  ELISA test kit» и «Human IL-10 ELISA» (Diacclone, Франция).

Статистическая обработка результатов выполнялась на ПК Pentium IV при помощи программного пакета MS Excel. Для всех параметров вычислялись среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Статистический анализ выполнялся с помощью гетеростатического теста Стьюдента. При  $p < 0,05$  результаты считались статистически достоверными.

### Результаты исследования и их обсуждение

Показатели, полученные в ходе исследования, сравнивались с показателями здоровых добровольцев (референтные значения), которые были приняты за норму. Также проводилось межгрупповое сравнение полученных результатов (табл. 2).

При поступлении уровни цитокинов в обеих группах характеризовались однородностью, сопоставимостью и соответствовали норме.

Анализ показал отсутствие колебаний уровня IL-1 $\alpha$  на 1 и 5 сутки после операции при проведении тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и ИВЛ. При этом уровень провоспалительного TNF $\alpha$  также достоверно не отличался от нормы.

### Литература

1. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — Киев, 2007. — С. 124-125.
2. Power I., McCormack J.G., Myles P.S. Regional anaesthesia and pain management // *Anaesthesia* — 2010. — Vol. 65, Suppl. 1. — P. 38-47.
3. Martin F., Martinez V., Mazoit J.X. et al. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery // *Anesthesiology* — 2008. — Vol. 109, №3. — P. 484-490.
4. Bagry H., de la Guarda Fontaine J.C., Asenjo J.F. et al. Effect of continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty // *Reg. Anesth. Pain.* — 2008. — Vol. 33. — P. 17-23.
5. Beloeil H., Ji R.R., Berde C.B. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (part 2): Cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord // *Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 105. — P. 139-145.
6. Beilin B., Bessler H., Mayburd E. et al. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period // *Anesthesiology*. — 2003. — Vol. 98. — P. 151-155.
7. Block B.M., Liu S.S., Rowlingson A.J. et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia // A meta-analysis. — *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 2455-2463.
8. Durieux M.E., Hollmann M.W. Local anaesthetics and the inflammatory response // *Anesthesiology*. — 2000. — Vol. 93. — P. 858-875.
9. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials // *British Medical Journal*. — 2000. — Vol. 321. — P. 1493-1504.

После эпидуральной анестезии бупивакаинном отмечалось достоверное снижение уровня провоспалительного IL-1 $\alpha$  до  $13,3 \pm 1,3$  пкг/мл, или на 25% от нормы и на 17% от исходных значений. На 5 сутки после операции уровень цитокина продолжал снижаться, достигая  $12,9 \pm 1,9$  пкг/мл, что было ниже исходного на 20% и на 28% ниже нормы. В этой группе больных уровень провоспалительного TNF $\alpha$  через 24 часа после операции снижался до  $3,1 \pm 1,1$  пкг/мл, что было на 20% меньше нормы и на 11% ниже исходных значений. На 5 сутки послеоперационного периода уровень TNF $\alpha$  составлял  $4,7 \pm 1,2$  пкг/мл. Это превышало на 34% исходные значения, норму — на 20%. Такую динамику изменений уровней провоспалительных цитокинов мы объясняли компенсаторной реакцией организма в ответ на снижение ниже нормы уровня IL-1 $\alpha$ , направленной на поддержание репаративных процессов в ране.

Анализ не выявил достоверных отклонений от нормы и исходных значений уровня противовоспалительного IL-10 на всех этапах наблюдения у пациентов обеих групп, что свидетельствовало о стабильности противовоспалительной системы и отсутствии иммуносупрессии, которую вызывает избыточная продукция IL-10.

### Выводы

Бупивакаин в дозе 100 мг эпидурально достоверно уменьшает уровень провоспалительного IL-1 $\alpha$  в послеоперационном периоде при абдоминопластике, пластике паховых и ventральных грыж, что позволяет отдавать предпочтение данному виду обезболивания в пластической хирургии.



10. Mattsson U., Cassuto J., Tarnow P. et al. Intravenous lidocaine infusion in the treatment of experimental human skin burns: Digital colour image analysis of erythema development // *Burns*. — 2000. — Vol. 26. — P. 710-715.
11. Horst belgauf's COPE: Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopedia. // <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=IL1>, <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=IL10>.
12. Gentili M.E., Mazoit J.X., Samii K.K. et al. The effect of a sciatic nerve block on the development of inflammation in carrageenan injected rats // *Anesthesia Analgesia*. — 1999. — Vol. 89. — P. 979-984.
13. Koppert W., Zeck S., Sittl R. et al. Low dose lidocaine supresses experimentally induced hyperalgesia in humans // *Anesthesiology*. — 1998. — Vol. 89. — P. 1345-1353.
14. Pedersen J.L., Crawford M.E., Dahl J.B. et al. Effect of preemptive nerve block on inflammation and hyperalgesia // *Anesthesiology*. — 1996. — Vol. 84. — P. 1020-1026.

**В.В.Доценко.** Вплив різних методик анестезії на вираженість запальної відповіді при операціях в пластичній хірургії. Дніпропетровськ, Україна.

**Ключові слова:** регіонарна анестезія, запальна відповідь, цитокіни, бупівакаїн.

Виконано дослідження впливу різних методик анестезії на запальну відповідь при операціях в пластичній хірургії. Виявлений протизапальний ефект регіонарної анестезії бупівакаїном, опосередкований через зниження концентрації IL-1a.

**V.V.Dotsenko.** Influence of the different anaesthesia methods on the inflammation response expression during operations in plastic surgery. Dnipropetrovsk, Ukraine.

**Key words:** regional anaesthesia, inflammation response, cytokines, bupivacain.

The research of the influence of different anesthesia methods on the inflammatory response during operations in plastic surgery was conducted. The antiinflammatory effect of the regional anesthesia with bupivacain was revealed which was led to decreasing of IL-1a concentration.

Надійшла до редакції 16.03.2011 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2011  
УДК 616.717/718 — 001.5 — 06 — 08: 616.379 — 008.64

## Запобігання ускладнень при лікуванні діафізарних переломів довгих кісток кінцівок у хворих на цукровий діабет

А.В.Івченко, С.С.Страфун, Д.В.Івченко

Луганський державний медичний університет, кафедра ортопедії і травматології  
(завідувач — професор В.К.Івченко), Інститут травматології і ортопедії АМН України  
(директор — член-кор. НАМН України професор Г.В.Гайко)  
Луганськ, Київ, Україна

Проаналізовано результати лікування 62 хворих із діафізарними переломами довгих кісток кінцівок у хворих на цукровий діабет. Можливих ускладнень при виборі методу лікування можна уникнути шляхом ретельного обстеження хворих для визначення супутніх захворювань та ступеня тяжкості цукрового діабету. Із методів оперативного лікування перевагу віддавали занурювальному стабільному остеосинтезу. У післяопераційному періоді проводили антидіабетичне лікування та терапію супутніх захворювань.

**Ключові слова:** діафізарний перелом, довгі кістки, цукровий діабет.