



ФОРМИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕСС-ОТВЕТА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНЕСТЕЗИИ

О. Н. Радюкевич

ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»,
Республика Беларусь, г. Минск.

РЕЗЮМЕ. В анестезиологической практике актуальной проблемой является периоперационная модуляция хирургического стресс-ответа путем мультимодального воздействия на ноцицептивную систему. Выраженность стресс-ответа пациента на любое хирургическое вмешательство в наибольшей степени зависит от травматичности операции и адекватности проведенного периоперационного анестезиологического пособия. В качестве основной причины послеоперационных осложнений рассматривается хирургический стресс-ответ — комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного характера, развивающийся в результате хирургической травмы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить формирование и выраженность хирургического стресс-ответа, эффективность обезболивания и показатели гемодинамики при проведении хирургической коррекции деформаций позвоночника в зависимости от вида анестезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: После одобрения локальным этическим комитетом и взятия письменного информированного согласия в проспективное рандомизированное одноцентровое исследование вошли 70 пациентов в возрасте от 18 до 39 лет, которым в РНПЦ травматологии и ортопедии (г. Минск, Республика Беларусь) за период с 2015 по 2022 годы выполнялись плановые оперативные вмешательства по коррекции деформаций позвоночника врожденного или идиопатического (кифосколиотические деформации) генеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Реакция на хирургический стресс отражает сочетание эндокринных, иммунологических и гематологических изменений, происходящих после повреждения и травмы. Модулируя медиаторы нейрогуморального стресса, анестезия может косвенно влиять на воспалительную реакцию хирургических пациентов, подавляя или высвобождая различные цитокины и нейротрансмиттеры. Кроме того, анестетики могут непосредственно влиять на функции иммунокомпетентных клеток, такие как фагоцитоз, пролиферация и количество клеток путем апоптоза. Ингаляционные анестетики вызывают апоптоз лимфоцитов за счет повышения митохондриальной проницаемости. Опиоидные рецепторы расположены с разной плотностью по всему телу, центральной, периферической и вегетативной нервной системы, а также в эндокринных тканях и клетках иммунной системы. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что, как правило, максимум иммунодепрессии и стресс-ответ практически по всем параметрам иммунной системы наблюдается на 2-й и 3-й день после операции. Так, нами выявлена статистически значимая разница уровня лимфоцитов у пациентов. Правильная воспалительная реакция необходима для заживления тканей и инфекционного контроля после операции. Однако дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами увеличивает риск послеоперационной инфекции. В дополнение к более слабому предоперационному физическому состоянию сильная воспалительная реакция является одной из причин более медленного функционального восстановления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комбинированная анестезия обеспечивала лучшее обезболивание. Адекватное обезболивание и гемодинамическая стабильность в группе КА+ПЭА привели к снижению доз фентанила. Результаты настоящего исследования подтверждают, что блокада афферентных нервов с помощью спинальной и эпидуральной анальгезии может снизить послеоперационную нейроэндокринную стрессовую реакцию и оптимизировать гемодинамику у пациентов, перенесших хирургическую коррекцию деформации позвоночника за счет эффективного контроля боли и потребления фентанила, промедола и морфина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хирургический стресс-ответ, гемодинамика, анестезия.

Для цитирования: Радюкевич О. Н. Формирование хирургического стресс-ответа и эффективность обезболивания при хирургической коррекции деформаций позвоночника в зависимости от вида анестезии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(3):63–71. DOI 10.56618/20712693_2022_14_3_63

FORMATION OF SURGICAL STRESS RESPONSE AND THE EFFICIENCY OF ANESTHESIA
DURING SURGICAL CORRECTION OF SPINE DEFORMATIONS
DEPENDING ON THE TYPE OF ANESTHESIA

O. N. Radziukevich

Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics. Republic of Belarus, Minsk.

SUMMARY. In anesthesiology practice, an actual problem is the perioperative modulation of the surgical stress response through a multimodal effect on the nociceptive system. The severity of the patient's stress response to any surgical intervention to the greatest extent depends on the invasiveness of the operation and the adequacy of the performed perioperative anesthesia. Surgical stress response, a complex of neuroendocrine, metabolic and inflammatory changes that develops as a result of surgical trauma, is considered as the main cause of postoperative complications.

AIM OF THE STUDY: To assess the formation and severity of the surgical stress response, the effectiveness of anesthesia and hemodynamic parameters during surgical correction of spinal deformities, depending on the type of anesthesia.

MATERIALS AND METHOD. After approval by the local ethics committee and taking written informed consent, a prospective randomized single-center study included 70 patients aged 18 to 39 years who underwent elective surgical interventions for the correction of spinal deformities of congenital or idiopathic (kyphoscoliotic deformities) genesis.

RESULTS. The response to surgical stress reflects the combination of endocrine, immunological, and hematological changes that occur after injury and injury. By modulating mediators of neurohumoral stress, anesthesia can indirectly influence the inflammatory response of surgical patients by suppressing or releasing various cytokines and neurotransmitters. In addition, anesthetics can directly affect the functions of immunocompetent cells, such as phagocytosis, proliferation, and cell number through apoptosis. Inhalation anesthetics cause apoptosis of lymphocytes by increasing mitochondrial permeability. Opioid receptors are located at varying densities throughout the body, central, peripheral, and autonomic nervous systems, as well as in endocrine tissues and cells of the immune system. In our study, we have shown that, as a rule, the maximum immunosuppression and stress response in almost all parameters of the immune system are observed on the 2nd and 3rd day after surgery. Thus, we found a statistically significant difference in the level of lymphocytes in patients. A proper inflammatory response is essential for tissue healing and infection control after surgery. However, an imbalance between pro- and anti-inflammatory mediators increases the risk of postoperative infection. In addition to a weaker preoperative physical condition, a strong inflammatory response is one of the reasons for slower functional recovery.

CONCLUSION. Combined anesthesia provided the best pain relief. Adequate analgesia and hemodynamic stability in the CA+PEA group led to a reduction in fentanyl doses. The results of the present study confirm that blockade of afferent nerves with spinal and epidural analgesia can reduce the postoperative neuroendocrine stress response and optimize hemodynamics in patients undergoing spinal deformity surgery through effective pain control and consumption of fentanyl, promedol, and morphine.

KEY WORDS: surgical stress response, hemodynamics, anesthesia.

For citation: O. N. Radziukevich. Formation of surgical stress response and the efficiency of anesthesia during surgical correction of spine deformations depending on the type of anesthesia. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(3):63–71. DOI 10.56618/20712693_2022_14_3_63

Ведение. Масштабы, инвазивность и продолжительность хирургического вмешательства играют центральную роль в определении степени комплексной реакции организма на стресс. Крупные открытые сосудистые и абдоминальные операции, операции по замене суставов, операции на сердце с использованием искусственного кровообращения, высокотравматичные операции при коррекции деформаций позвоночника вызывают наибольшую реакцию на стресс [1]. Попытка организма поддерживать физиологический гомеостаз в периоперационном периоде вызывает неспецифическую адаптационную реакцию, которая может быть вредной и приводить к синдрому системной воспалительной реакции (ССВР), гиперметаболизму и гиперкатаболизму. Дальнейшая травма может привести к потере нормально функционирующих систем и, как следствие, атрофия мышц, нарушение иммунной функции и нарушение заживления ран [2].

Тяжелый стресс, вызванный хирургическим вмешательством, приводит к длительному повреждению молекулярных паттернов, сопровождающемуся устойчивой стимуляцией центральной нервной системы [3]. Основные причины стрессовой реакции у хирургических пациентов связаны с нейроэндокринным стрессом, вызванным активацией вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [4]. Классически, при стимуляции гипоталамуса, адренокортикотропный гормон (АКТГ) высвобождается из гипофиза, стимулируя синтез и высвобождение глюкокортикоидов в коре надпочечников. АКТГ и кортизон оказывают ингибирующее действие на иммунные функции, поскольку моноциты, макрофаги и Т-клетки имеют глюкокортикоидные рецепторы. Кроме того, новые данные показали, что норадреналин, основной нейротрансмиттер симпатической нервной системы, регулирует различные иммунные функции,

связываясь с адренергическими рецепторами, присутствующими на иммунных клетках. Nicholls et al., сообщили, что хемотаксис, активация и фагоцитоз нейтрофилов могут отрицательно регулироваться норадреналин-зависимым образом [5]. Нейроэндокринная система и провоспалительные и противовоспалительные цитокины синергически усиливают свои супрессивные эффекты на иммунную систему в периоперационном периоде. Следовательно, острая реакция на стресс, проявляющаяся активацией нейроэндокринной системы и последующим цитокиновым штормом, может ухудшить долгосрочные клинические исходы.

Потенциальное влияние анестезии на долгосрочные результаты лечения пациентов получает все большее признание [6]. Техника анестезии и препарат выбора могут взаимодействовать с клеточной иммунной системой и влиять на долгосрочные результаты. Эпидуральная анестезия может полностью блокировать симпатические нервные волокна от уровня Th4 до S5, тем самым ослабляя реакцию на стресс, вызванную активацией голубого пятна в стволе мозга с нисходящей проекцией к симпатическим и мотонейронам, вторичным по отношению к хирургической ноцицептивной стимуляции. Ослабление стрессовой реакции с помощью послеоперационной торакальной эпидуральной анальгезии продемонстрировало положительные эффекты, в том числе более низкие показатели боли и меньшее количество иммунологических изменений [7, 8]. Таким образом, дополнительное снижение периоперационного стресса с помощью торакальной эпидуральной анестезии и анальгезии может усилить положительные эффекты общей эндотрахеальной анестезии.

Воспалительная реакция на повреждение ткани может способствовать наблюдаемой иммунодепрессии в течение минимум недели после операции. Послеоперационная боль также широко признается фактором, способствующим иммунной дисфункции, из-за известных взаимодействий между центральной нервной системой и иммунной системой [9].

Идея о том, что опиоиды модулируют иммунную систему, не нова. В то время как экзогенные опиоиды опосредуют иммуносупрессию, эндогенные опиоиды оказывают противоположное действие. Известно, что введение опиоидов оказывает ингибирующее действие на гуморальные и клеточные иммунные реакции, включая выработку антител, активность естественных клеток-киллеров, экспрессию цитокинов и фагоцитарную активность [10]. Одним из эффектов системного введения опиоидов является их способность подавлять иммунный ответ и тем самым повышать уязвимость к инфекциям. В исследованиях высокие дозы и начало опиоидной терапии боли коррелировали с более высоким риском инфекционных заболеваний. Кроме того, было показано, что иммунные клетки секретируют эндогенные опиоидные пептиды, которые затем связываются с периферически-

ми опиоидными рецепторами. Помимо цитокинов, гормонов и бактериальных продуктов высвобождения опиоидных пептидов стимулируется применением экзогенных опиоидов. Таким образом, существует взаимодействие между иммунной системой и эндогенными, а также экзогенными опиоидами. Опиоиды ведут себя как цитокины, модулируя иммунный ответ путем взаимодействия со своими рецепторами в центральной нервной системе и на периферии. Присутствие опиоидных рецепторов за пределами центральной нервной системы становится все более очевидным. Эти рецепторы были идентифицированы не только в периферических нервах, но и в иммунных воспалительных клетках [11].

Тот факт, что периферическая иммуносупрессия опосредована, по крайней мере частично, опиоидными рецепторами, расположенными в центральной нервной системе, и что интратекально вводимые опиоиды не оказывают такого же иммуносупрессивного действия, может иметь важное клиническое значение для пациентов, которым хирургическое вмешательство осуществляется в условиях спинальной анальгезии морфином как компонента комбинированной анестезии [12].

Системное введение морфина вызывает подавление пролиферации лимфоцитов за счет опиоидных рецепторов, расположенных супраспинально, а интратекальное введение морфина не изменяет функцию периферических лимфоцитов. Однако, на сегодняшний день, отсутствуют четкие рандомизированные контролируемые исследования, позволяющие в полной мере оценить иммунные эффекты интратекального применения морфина.

Цель. Оценить формирование и выраженность хирургического стресс-ответа, эффективность обезболивания и показатели гемодинамики при проведении хирургической коррекции деформаций позвоночника в зависимости от вида анестезии.

Материалы и методы. После одобрения локальным этическим комитетом и взятия письменного информированного согласия в проспективное рандомизированное одноцентровое исследование вошли 70 пациентов в возрасте от 18 до 39 лет, которым в РНПЦ травматологии и ортопедии (г. Минск, Республика Беларусь) за период с 2015 по 2022 годы выполнялись плановые оперативные вмешательства по коррекции деформаций позвоночника врожденного или идиопатического (кифосколиотические деформации) генеза.

Пациенты были разделены на две группы: 1 группа — контрольная, 2 группа — основная. Группу 1 составили 36 пациентов (n=36), оперированных в период год в условиях многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии (МСЭТА). Группу 2 составили 34 пациента (n=34), оперированных в условиях комбинированной анестезии, представляющую собой комбинацию ОЭТА со спинальной анальгезией и послеоперационной продленной эпидуральной анальгезией (КА+ПЭА).

Критерии включения в настоящее исследование: наличие показаний к проведению хирургического лечения по поводу коррекции деформации позвоночника, подписанное информированное согласие пациента на проведение конкретного вида анестезиологического обеспечения, физический статус пациентов по ASA I–II. Критерии исключения: исходные показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, выходящие за пределы референсных значений, наличие грубой неврологической симптоматики и быстро прогрессирующее ухудшение неврологического статуса в связи с основным заболеванием, инфекция в месте планируемой пункции при проведении регионарной анестезии, аллергические реакции в анамнезе на лекарственные средства для общей и регионарной анестезии, тромбоцитопения.

Анестезиологическое обеспечение. После проведения процедуры стандартного мониторинга и установки венозного доступа пациентам обеих групп осуществлялась преиндукция фентанилом (2 мкг/кг), прекурарезация сукцинилхолином (2 мг/кг), индукция тиопенталом натрия (4 мг/кг) или пропофолом (2 мг/кг) и интубация трахеи. Далее пациентам 2-ой группы в положении на боку осуществляли пункцию субарахноидального пространства в промежутке L3–L4 с дальнейшим интратекальным введением 0,01 % раствора морфина гидрохлорида из расчета 2,5–5 мкг/кг.

Поддержание анестезии в обеих группах осуществлялось севофлюраном с МАК 1,1–1,3. Обезболивание пациентов 1-ой группы проводилось титрованием раствора фентанила в дозе 5–10 мкг/кг/час, 0,01 % раствора клофелина в дозе 0,75–1,5 мкг/кг/час. Анальгезия пациентов 2-ой группы осуществлялась за счет нейроаксиального компонента (морфин) в сочетании с введением клофелина в той же дозировке. В единичных случаях, в наиболее травматичные этапы операции, потребовалось повторное введение наркотических средств. Объем инфузионной терапии в группах 1 и 2 составил 11–12 мл/кг/час и 5–6 мл/кг/час соответственно.

После операции все пациенты были переведены в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). Управление гемодинамикой, искусственная вентиляция легких, экстубация трахеи и уход за пациентами осуществлялись под контролем врача-реаниматолога. В послеоперационном периоде у пациентов 1-ой группы обезболивание осуществлялось неопиоидными (анальгин, парацетамол) и опиоидными анальгетиками (промедол 20 мг внутримышечно 4 раза в сутки). Пациенты 2-ой группы не требовали обезболивания в течение 24 часов после операции за счет пролонгированной спинальной анальгезии. При появлении на следующие сутки болевого синдрома интенсивностью 3 балла и более по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) после неврологической оценки начиналось эпидуральное введение смеси 49 мл 0,2 % раствора ропивакаина и 1 мл 0,005 % раствора суфентанила со скоростью 0,4 мг/кг/час с предварительным про-

ведением тест-дозы 1–2 % раствором лидокаина из расчета 0,1–0,2 мг/кг в течение 3–4 суток. После перевода в хирургическое отделение обезболивание проводили системным введением опиоидов (промедол по 20 мг внутримышечно 1–4 раза в день). Всем пациентам проводился стандартный периоперационный гемодинамический и лабораторный мониторинг. Для оценки интенсивности послеоперационного болевого синдрома в покое и при активизации использовали 10-ти бальную визуально-аналоговую шкалу (ВАШ).

Статистический анализ. Обработка полученных результатов исследования выполнялась параметрическими и непараметрическими методами пакетами программы «Statistica 12» с использованием Microsoft Excel. Результаты исследования обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, весу, углу деформации (угол Кобба) и оценке предоперационного риска. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Удлинение времени анестезии во 2-ой группе связано с дополнительным временем, требующимся для проведения спинальной пункции. Следует отметить при этом, что чистое время операции во 2-ой группе сократилось, что, на наш взгляд, связано с уменьшением объема интраоперационной кровопотери и, как следствие, сокращение времени, затраченного на коррекцию нарушений гемостаза.

Оценка гемодинамических показателей. Исследование реакции гемодинамики осуществляли в следующие этапы: 1-й — исходный перед операцией, 2-й — разрез кожи, 3-й — наиболее травматичный (резекция суставных отростков и декорткация), 4-й — окончание операции, 5-й — через 6 ч после операции, 6-й — через 24 ч после операции. Измерялись такие показатели, как систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), среднее артериальное давление (АДср, мм рт. ст.). Динамика показателей представлена в таблице 2.

Анализируя динамику показателей на различных этапах нами выявлены статистически значимые отличия в показателях ЧСС и САД на 2, 3 и 4 этапах (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$), где отмечалась склонность к уменьшению ЧСС относительно исходных показателей в сторону более высоких значений сравниваемых показателей в 1-ой группе.

Для интегративной оценки показателей гемодинамики в качестве критериев адекватности анестезии были рассчитаны коэффициенты: К-1 — отношение САД к ДАД и К-2 — отношение ДАД к пульсовому артериальному давлению. За норму приняты следующие значения: для К-1 $1,66 \pm 0,18$ отн. ед.; для К-2 $1,60 \pm 0,49$ отн. ед. [13]. Полученные данные по динамике изменения К-1 и К-2 у пациентов исследуемых групп на этапах наблюдения представлены в таблице 3.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов; ($M \pm m$), Me [25; 75 %].Table 1. General characteristics of patients; ($M \pm m$), Me [25; 75 %].

Параметр	1-я группа (n = 36)	2-я группа (n = 34)
Мужской пол	13 (36,1 %) #	3 (8,8 %)
Женский пол	23 (63,9 %) #	31 (91,2 %)
Возраст, годы	22 [19; 28] *	21 [19; 23]
Рост, см	166,0 [160,0; 171,0] *	165,0 [161,0; 168,0]
Вес, кг	58,2 [51,5; 63,5] *	55,0 [49,0; 75,0]
Угол деформации, градусы	35 [25; 40] *	50 [40; 55]
Продолжительность операции, мин	475,0 [470,0; 545,0] *	482,5 [432,5; 537,5]
Продолжительность анестезии, мин	557,5 [512,0; 607,5] *	600,0 [560,0; 665,0]
Интраоперационная кровопотеря, мл	1200 [750; 1650] #	600 [500; 800]
Кровопотеря в 1 сутки после операции, мл	1025 [750; 1300] #	520 [400; 700]
Кровопотеря в 2 сутки после операции, мл	550 [400; 700] *	450 [300; 640]
Кровопотеря в 3 сутки после операции, мл	300 [200; 435] *	300 [200; 430]
Кровопотеря в 4 сутки после операции, мл	200 [150; 200] *	200 [170; 200]
Послеоперационный период, дн	16,5 $\pm$ 5,0 *	15,5 $\pm$ 4,0
Длительность госпитализации, дн	36,4 $\pm$ 12,5 *	36,6 $\pm$ 8,7

Примечания: сравнение групп 1 и 2: * — $p > 0,05$, # — $p < 0,05$; (U-тест Манна-Уитни).

Таблица 2. Динамика основных гемодинамических показателей у пациентов 1-ой и 2-ой группы; ($M \pm m$).Table 2. Dynamics of the main hemodynamic parameters in patients of the 1st and 2nd groups; ($M \pm m$).

Показатель	Группа	Этапы					
		1	2	3	4	5	6
САД, мм рт. ст.	1 гр.	123,4 $\pm$ 8,7*	113,6 $\pm$ 5,5*	109,8 $\pm$ 7,3#	129,4 $\pm$ 5,2#	126,3 $\pm$ 7,7#	119,4 $\pm$ 8,6#
	2 гр.	121,7 $\pm$ 7,5	117,9 $\pm$ 5,7	94,3 $\pm$ 5,2	101,7 $\pm$ 5,4	110,7 $\pm$ 6,7#	103,5 $\pm$ 7,7#
АДср, мм рт. ст.	1 гр.	86,7 $\pm$ 3,3*	67,4 $\pm$ 6,3*	79,2 $\pm$ 6,9#	89,7 $\pm$ 8,9#	77,3 $\pm$ 6,6*	74,6 $\pm$ 5,8*
	2 гр.	85,9 $\pm$ 3,5	70,7 $\pm$ 8,3	70,1 $\pm$ 7,4	69,8 $\pm$ 5,7	71,1 $\pm$ 4,8	70,9 $\pm$ 3,9
ЧСС, уд/мин	1 гр.	87,2 $\pm$ 3,7*	74,8 $\pm$ 2,3#	84,5 $\pm$ 4,9#	97,6 $\pm$ 9,1#	88,6 $\pm$ 9,3#	84,7 $\pm$ 9,9*
	2 гр.	89,3 $\pm$ 3,6	83,1 $\pm$ 4,8	63,4 $\pm$ 5,1	79,9 $\pm$ 9,5	71,4 $\pm$ 6,4	74,8 $\pm$ 5,5

Примечания: сравнение групп 1 и 2: * — $p > 0,05$, # — $p < 0,05$; (U-тест Манна-Уитни).

Таблица 3. Динамика интегративных коэффициентов К-1 и К-2 у пациентов 1-ой и 2-ой групп на этапах наблюдения, отн.ед.; Me [25; 75 %].

Table 3. Dynamics of integrative coefficients K-1 and K-2 in patients of the 1st and 2nd groups at the stages of observation, relative units; Me [25; 75 %].

	Группа	Этапы					
		1	2	3	4	5	6
К-1	1 гр.	1,68 [1,53;1,72]	1,81 [1,64; 1,9]	2,01 [1,8;2,1] #	1,9 [1,72;2,3] #	1,92 [1,6;2,05] #	1,8 [1,69;1,95]
	2 гр.	1,66 [1,59;2,0]	1,73 [1,7;2,05]	1,37 [1,21;1,6]	1,45 [1,13;1,68]	1,34 [1,17;1,6]	1,5 [1,41;1,72]
К-2	1 гр.	1,57 [1,21;1,71]	1,77 [1,39;2,5] #	1,8 [1,45;2,1] #	2,3 [1,83;2,44] #	1,73 [1,53;1,9] #	2,0 [1,63;1,95]
	2 гр.	1,61 [1,43;1,58]	1,54 [1,45;1,8]	1,21 [0,9;1,47]	1,35 [0,93;1,58]	1,5 [1,25;1,75]	1,7 [1,59;1,87]

Примечания: сравнение групп 1 и 2: # — $p < 0,05$; (U-тест Манна-Уитни).

Таблица 4 Потребность в наркотических анальгетиках во время и после операции в группах 1 и 2; Me [25; 75 %].
Table 4 Need for narcotic analgesics during and after surgery in groups 1 and 2; Me [25; 75 %].

Группа	Во время операции		Промедол, мг после операции
	Фентанил, мг	Суфентанил, мг	
Группа 1	1,15 [1,0; 1,5] **	(n = 3) 150–200 *	56,7±24,7 **
Группа 2	0,2 [0,1; 0,4]	(n = 4) 50–100	30,0 ± 10,0

Примечания: сравнение групп 1 и 2: * — $p > 0,05$, ** — $p < 0,05$; (U-тест Манна-Уитни).

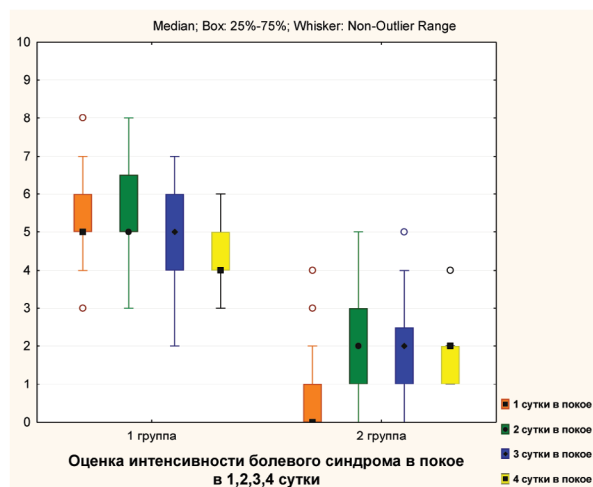


Рисунок 1. Оценка интенсивности болевого синдрома в покое в 1,2,3,4 сутки. Figure 1. Evaluation of pain syndrome intensity at rest on days 1,2,3,4.

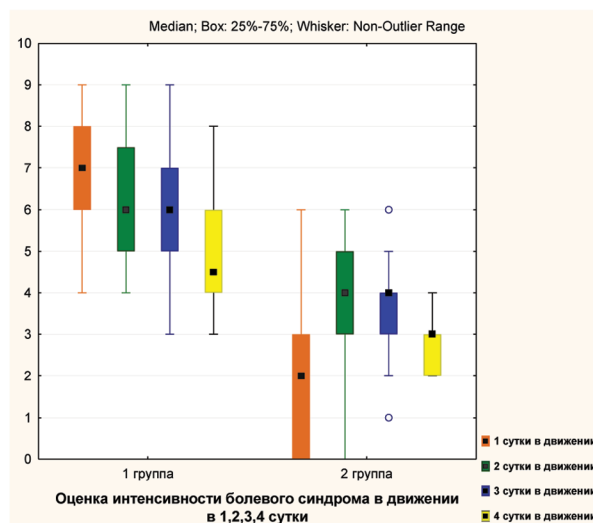


Рисунок 2. Оценка интенсивности болевого синдрома в движении в 1,2,3,4 сутки. Figure 2. Assessment of the intensity of pain syndrome in motion on days 1,2,3,4.

При проведении анализа интегративных коэффициентов K-1 и K-2 между сравниваемыми группами у пациентов выявлены статистически значимые различия на 3,4 и 5 этапах (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$). 5 пациентов 1-ой (13,9 %) и 2-ой (14,7 %) группы потребовалось введение вазопрессоров. Это может быть объяснено дистальной вазодилатацией и проксимальной вазоконстрикцией, обусловленной эфферентной опиоидной модуляцией и симпатикотонизмом.

Оценка болевого синдрома. Интраоперационное обезболивание во 2-ой группе осуществлялось за счет регионарного компонента. Потребность в наркотических анальгетиках во время и после операции в группах 1 и 2 представлена в таблице 4.

В 5-и (14,7 %) случаях, в наиболее травматичные этапы операции, потребовалось повторное введение наркотических средств или постоянное титрование раствора суфентанила.

Экстубацию осуществляли в 1-ой группе 100 % пациентов в ОАР через 90 [60; 130] мин продленной ИВЛ. Во 2 группе 12 (36,4 %) пациентов были экстубированы на операционном столе, 22 (64,7 %) — в ОАР через 40 [20; 80] мин. Длительной депрессии дыхания, связанной с центральным действием морфина, не наблюдалось ни одного пациента 2-ой группы.

Показатели боли в покое и при движении были значительно ниже во 2-ой группе в течение всего периода послеоперационного наблюдения как в покое, так и при активизации ($p = 0,001$), в дополнительном введении опиоидов пациенты практически не нуждались. Оценка интенсивности болевого синдрома в 1–4 сутки у пациентов 1-ой и 2-ой группы представлена на рисунке 1 и 2.

Пациенты 1-ой группы предъявляли жалобы на умеренные и иногда сильные боли, в 1–3 день после операции, не могли самостоятельно поворачиваться, удовлетворенность качеством обезболивания была низкая. Послеоперационный болевой синдром по ВАШ у них в 1-ые сутки в покое составил 5 [5; 6] баллов, при попытке поворота усиливался до 7 [6; 8] баллов. Во 2-ые сутки 5 [5; 6,5] баллов и 6 [5; 7,5] баллов соответственно. Средняя продолжительность анальгетического эффекта субарахноидальной анальгезии морфином у пациентов 2-ой группы составила 910 ± 37 мин. После разрешения сенсорного блока и проведения тест-дозы начинали введение в эпидуральное пространство, через 1 или 2 катетера, смеси 49 мл 0,2 % раствора ропивакаина и 1 мл 0,005 % раствора суфентанила со скоростью 0,2 мл/кг/час (0,4 мг/кг/час). Болевой синдром был минимален, вследствие высокоэффективного эпидурального компонента послеоперационного обезболивания. Эпизоды боли встречались значительно реже ($p = 0,001$), особенно при попытке повернуться на бок или на живот. В 1-ые сутки в покое 0 [0; 1] баллов, при активизации 2 [0; 3] баллов. Во 2-ые сутки 2 [1; 3] баллов и 4 [3; 5] баллов соответственно.

Суточная потребность в промедоле у пациентов 1-ой группы составила $56,7 \pm 24,7$ мг, введение морфина потребовалось 3-м (8,3 %) пациентам. Потребность в дополнительном введении промедола во 2-ой группе возникла у 2-х пациентов (5,9 %) и составила 30 ± 10 мг/сут, в морфине также у 2-х (5,9 %) пациентов. После перевода в хирургическое отделение боли высокой интенсивности не испытывали пациенты ни одной клинической группы. Средняя продолжительность послеоперационной потребности в промедоле при переводе из ОАР была 0–4 суток и составила в 1-ой группе 20–40 мг/сут, во 2-ой группе 40–60 мг/сут. Следует отметить, что потребность в дополнительном обезболивании у пациентов 2-ой группы была выше после перевода из ОАР. Нами это объясняется как потенциально возможное развитие гипералгезии и сенситизации, спровоцированное опиоидами и местными анестетиками.

У 2 пациентов (5,9 %) 2-ой группы эпидуральное введение ропивакаина привело к возникновению одностороннего моторного блока (1–2 балла по шкале Bromage), что явилось причиной затрудненной оценки неврологического статуса. После вынужденного прекращения эпидуральной инфузии местного анестетика двигательная функция в нижних конечностях восстанавливалась. Дальнейшее обезбоживание осуществлялось системными опиоидами.

Синдром ПОТР у пациентов 1 группы был минимален. Во 2 группе возник у 5 пациентов (14,7 %) вследствие эметогенного эффекта интратекального морфина, но его продолжительность была соизмерима с действием сенсорного блока и успешно нивелировалась комплексным подходом к профилактике ПОТР. Частота возникновения побочных эффектов, связанных с действием опиоидов, представлена в таблице 5.

Таблица 5. Частота возникновения побочных эффектов в группах 1 и 2.

Table 5. Incidence of side effects in groups 1 and 2.

Побочный эффект,	Группа	
	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)
Брадикардия в первые 24 часа после экстубации	19,4 % (n=7) *	11,8 % (n=4)
Гипотензия	13,9 % (n=5) *	14,7 % (n=5)
Тошнота и рвота в течение 72 ч после операции	13,9 % (n=5) *	20,6 % (n=7)
Зуд в течение первых 72 ч после операции	8,3 % (n=3) *	14,7 % (n=5)
Головная боль, требующая лечения	0 % (n=0) *	2,9 % (n=1)

Примечания: сравнение групп 1 и 2:

* — $p > 0,05$, ** — $p < 0,05$; (U-тест Манна-Уитни).

Стресс-ответ. Изучение динамики уровня глюкозы сыворотки, маркера хирургического стресс-ответа, продемонстрировало статистически значимое повышение у пациентов 1-ой группы во время операции и в 4 сутки послеоперационного периода $p < 0,05$, что свидетельствует о важности выбора адекватной блокады симпатической адренергической стимуляции на всех этапах периоперационного периода. Как уже говорилось, послеоперационная боль запускает каскад системного противовоспалительного ответа. ИЛ-6 и белок острой фазы СРБ в настоящее время являются ключевым компонентом воспалительной реакции. В настоящем исследовании концентрация СРБ в сыворотке увеличивались в обеих группах в течение первых 2–4 суток. Но значительный прирост со статистически достоверной разницей отмечен во вторые сутки послеоперационного периода у пациентов 1-ой группы ($p = 0,0007$). Динамика уровня глюкозы и СРБ сыворотки крови отражена на рисунках 3 и 4.

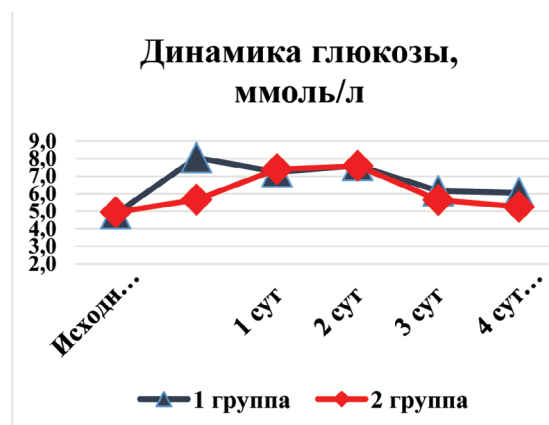


Рисунок 3. Динамика уровня глюкозы сыворотки крови у пациентов 1-ой и 2-ой групп во время операции и в 1,2,3,4 сутки после операции. Figure 3. Dynamics of blood serum glucose levels in patients of the 1st and 2nd groups during the operation and on days 1,2,3,4 after the operation.

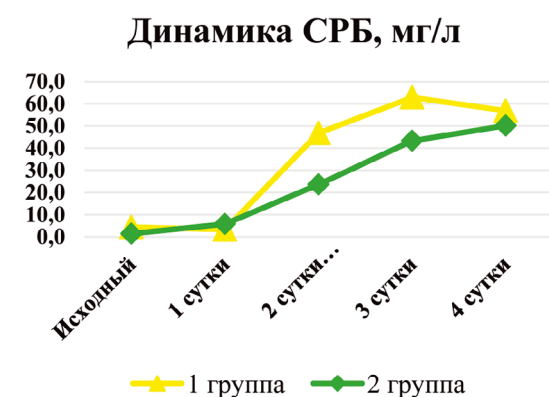


Рисунок 4. Динамика уровня СРБ сыворотки крови у пациентов 1-ой и 2-ой групп в 1,2,3,4 сутки после операции. Figure 4. Dynamics of blood serum CRP levels in patients of the 1st and 2nd groups on days 1,2,3,4 after surgery.

Реакция на хирургический стресс отражает сочетание эндокринных, иммунологических и гематологических изменений, происходящих после повреждения и травмы. Модулируя медиаторы нейрогуморального стресса, анестезия может косвенно влиять на воспалительную реакцию хирургических пациентов, подавляя или высвобождая различные цитокины и нейротрансмиттеры. Кроме того, анестетики могут непосредственно влиять на функции иммунокомпетентных клеток, такие как фагоцитоз, пролиферация и количество клеток путем апоптоза. Ингаляционные анестетики вызывают апоптоз лимфоцитов за счет повышения митохондриальной проницаемости. Опиоидные рецепторы расположены с разной плотностью по всему телу, центральной, периферической и вегетативной нервной системы, а также в эндокринных тканях и клетках иммунной системы. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что, как правило, максимум иммунодепрессии и стресс-ответ практически по всем параметрам иммунной системы наблюдается на 2-й и 3-й день после операции. Так, нами выявлена статистически значимая разница уровня лимфоцитов у пациентов 1-ой и 2-ой групп ($p=0,0001$) на 3-и сутки: 9 [7; 11] и 15 [11] соответственно. Отмечен и значительный прирост палочкоядерных (п/я) нейтрофилов в 3-и сутки $4,8 \pm 3,2$ и $3,2 \pm 1,1$ соответственно ($p=0,003$). Динамика уровня лимфоцитов и п/я нейтрофилов отражена на рисунках 5 и 6.

Правильная воспалительная реакция необходима для заживления тканей и инфекционного контроля после операции. Однако дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами увеличивает риск послеоперационной инфекции. В дополнение к более слабому предоперационному физическому состоянию сильная воспалительная реакция является одной из причин более медленного функционального восстановления. Анализ ИЛ-6 не входил в рамки данного исследования и поэтому будущие исследования могут решить этот конкретный вопрос.

Заключение.

В настоящем исследовании группа МСЭТА показала более высокие баллы по ВАШ и более короткое время возникновения боли по сравнению с группой КА+ПЭА. Комбинированная анестезия обеспечивала лучшее обезболивание. Адекватное обезболивание и гемодинамическая стабильность в группе КА+ПЭА привели к снижению доз фентанила. Результаты настоящего исследования подтверждают, что блокада афферентных нервов с помощью спинальной и эпидуральной анальгезии может снизить послеоперационную нейроэндокринную стрессовую реакцию и оптимизировать гемодинамику у пациентов, перенесших хирургическую коррекцию деформации позвоночника за счет эффективного контроля боли и потребления фентанила, промедола и морфина.

Динамика уровня лимфоцитов сыворотки крови у пациентов 1-ой и 2-ой групп в 1,2,3,4 сутки после операции.

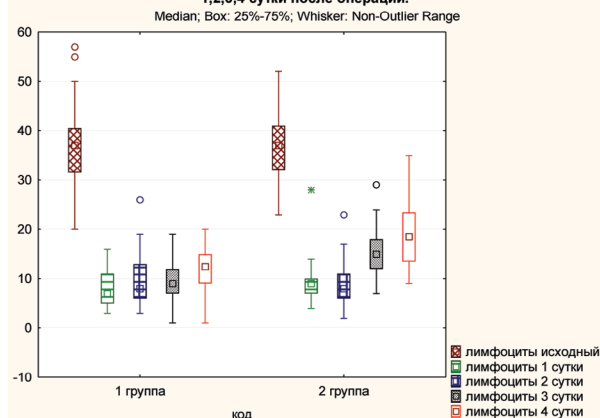


Рисунок 5. Динамика уровня лимфоцитов у пациентов 1-ой и 2-ой групп в 1,2,3,4 сутки после операции.

Figure 5. Dynamics of the level of lymphocytes in patients of the 1st and 2nd groups on days 1,2,3,4 after surgery.

Динамика уровня п/я лейкоцитов у пациентов 1-ой и 2-ой групп в 1,2,3,4 сутки после операции.

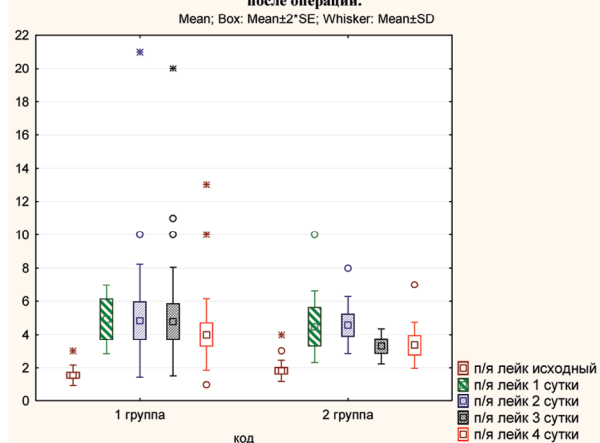


Рисунок 6. Динамика уровня (п/я) нейтрофилов у пациентов 1-ой и 2-ой групп в 1,2,3,4 сутки после операции.

Figure 6. Dynamics of the level (p / n) of neutrophils in patients of the 1st and 2nd groups on days 1,2,3,4 after surgery.

Настоящее исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, время наблюдения было ограничено 72 часами после операции. Более длительные последующие наблюдения дали бы более полные, благоприятные и убедительные доказательства. Во-вторых, послеоперационные гормональные изменения нуждаются в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Радюкевич Ольга Николаевна / Radziukevich Olga Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0001-6785-3946>

Литература /References

1. Finnerty C.C., Mabvuure N.T., Ali A. et al. The surgically induced stress response. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013; 37:21s-29s. <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>.
2. Kigerl K.A., de Rivero Vaccari J.P., Dietrich W.D. et al. Pattern recognition receptors and central nervous system repair. Exp Neurol. 2014; 258:5–16 <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.001>.
3. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med. 1995; 332:1351–1362. <https://doi.org/10.1056/nejm199505183322008>.
4. Nicholls A.J., Wen S.W., Hall P. et al. Activation of the sympathetic nervous system modulates neutrophil function. J Leukoc Biol. 2018; 103:295–309. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0517-194RR>.
5. Sessler D.I. Long-term consequences of anesthetic management. Anesthesiology. 2009; 111:1–4. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a913e1>.
6. Ежевская А. А., Прусакова Ж. Б., Максимова Л. П., Шолкина М. Н., Балмусова Е. А., Овечкин А. М. Влияние эпидуральной анестезии на стрессиндуцированную иммуносупрессию при больших корригирующих операциях на позвоночнике. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; № 59(6):4–9. <https://www.medlit.ru/journalsview/anestezioreanim/view/journal/2014/issue-6/>
7. Volk T., Schenk M., Voigt K. et al. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. Anesth Analg. 2014; 98: 1086–1092.
8. Watkins L.R., Maier S. F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. Proc Natl Acad SciUSA. 1999; 96:7710–7713. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7710>.
9. Vallejo R., de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. Am J Ther. 2004; 11:354–365. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000132250.95650.85>.
10. Lisanne M. P., Heike L. R. Opioids and the immune system — friend or foe. Br J Pharmacol. 2018; 175(14):2717–2725. <https://doi.org/10.1111/bph.13750>.
11. Salam Omara A.F.A.E., Amer A.F. Effect of intrathecal morphine before and after laminectomy on intra-operative surgical stress response and post-operative pain: A prospective randomized study. J Opioid Manag. 2019; 16(1):15–22J. <https://doi.org/10.5055/jom.2020.0546>