

УДК 617-089.5:616.711-089]:616.151.5

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТРЕСС-ОТВЕТА
И НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ
НА ПОЗВОНОЧНИКЕ ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ**

Ежевская А.А., Прусакова Ж.Б.

*ФГБУ «ННИИТО» Минздравсоцразвития России, Нижний Новгород,
e-mail: info@nniito.sci-nnov.ru*

Цель исследования: диагностика и оценка влияния методов анестезии на эндокринно-метаболический ответ и систему гемостаза/фибринолиза при операциях на позвоночнике высокой интенсивности. В исследование вошли 165 пациентов. Выделены 2 группы больных: в первой группе применяли грудную эпидуральную анальгезию и общую анестезию, во второй – общую анестезию. Выявлено, что эпидуральная анальгезия обеспечивает наиболее адекватную антиноцицептивную защиту организма во время и после операций в вертеброхирургии. Использование эпидуральной анальгезии способствует сдерживанию хирургического стресс-ответа при операциях на позвоночнике и спинном мозге, в том числе ограничивает активацию системы гемостаза/фибринолиза.

Ключевые слова: вертеброхирургия, грудная эпидуральная анальгезия, хирургический стресс-ответ, гемостаз, фибринолиз

**CLINICAL AND BIOCHEMISTRY ASPECTS OF THE ENDOCRINE-METABOLIC
STRESS-RESPONSE AND HEMOSTATIC DISORDERS
IN HIGH INTENCITY SPINAL SURGERY**

Ezhevskaya A.A., Prusakova Z.B.

*Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nizhny Novgorod,
e-mail: info@nniito.sci-nnov.ru*

Objective: diagnosis and evaluation of the influence of methods of anesthesia on the endocrine-metabolic response and the system of hemostasis/fibrinolysis during spine surgery operations of high intensity. The study included 165 patients. All patients were divided into two groups. Thoracic epidural analgesia and general anesthesia were using in the first group and only general anesthesia – in the second group. The results showed that thoracic epidural analgesia provided the most adequate analgesic protection during and after spine surgery. The use of epidural analgesia contributes to limiting the surgical stress-response and level changes in hemostasis/fibrinolysis during these operations.

Keywords: spine surgery, thoracic epidural analgesia, surgical stress-response, hemostasis, fibrinolysis

Новые технологии хирургического лечения патологии позвоночника и спинного мозга постоянно внедряются и совершенствуются: от малоинвазивных, эндоскопических вмешательств до длительных многоуровневых стабилизирующих операций с использованием новейших инструментальных методик, металлоконструкций и имплантов, отличаются высокой травматичностью, значительной периоперационной кровопотерей и рефлексогенностью [2, 4]. В основе современной концепции мульти-модальной анестезии лежит дифференцированный подход к защите органов и систем организма от хирургического стресс-ответа, под которым понимают совокупность патофизиологических изменений, вызванных метаболическими (активация симпатической нервной системы, гиперпродукция гормонов гипофиза, инсулинорезистентность) и воспалительными (иммунными) реакциями, индуцированными операционной травмой [5, 3, 9].

Одним из наиболее эффективных анестезиологических подходов к ограничению

хирургического стресс-ответа является использование регионарной анестезии. Среди возможных механизмов действия грудной эпидуральной анальгезии (ГЭА) обсуждается ограничение выброса «стрессовых» гормонов, являющихся активаторами коагуляции, и системное действие местных анестетиков: продемонстрирован их антикоагулянтный эффект *in vitro*, а также ограничение процессов системного воспаления, тесно связанных с системой гемостаза, системной воспалительной реакции, сопровождающей высокотравматичные операции [1, 8, 10]. Однако в настоящее время отсутствует единая методика эпидуральной анальгезии (ЭА) во время и после операций при патологии позвоночника и спинного мозга, что свидетельствует о необходимости подробного рассмотрения и изучения данного вопроса с современных позиций о механизмах формирования болевой реакции и возможных способах ее предупреждения и подавления на уровне спинного мозга. В то же время в литературе встречаются единичные сообщения об успешном

применении ЭА у больных со спинальной патологией и диагностике эндокринно-метаболических изменений [6, 7].

Цель исследования: диагностика и оценка влияния методов анестезии на эндокринно-метаболический ответ и систему гемостаза/фибринолиза при операциях на позвоночнике высокой интенсивности.

Материалы и методы исследования

В данное исследование включено 165 пациентов в возрасте от 15 до 78 лет с дегенеративными заболеваниями (остеохондроз, многоуровневый спинальный стеноз, спондилолизный спондилолистез, грыжи диска), травмами или опухолями позвоночника. Среди них было 79 женщин (48%) и 86 мужчин (52%). В исследование не включались пациенты с наличием в анамнезе эпизодов тромбозов, нарушениями свертывания крови, с анализами свертывающей системы крови, выходящими за пределы референтных значений. В плановом порядке в период с августа 2007 по сентябрь 2011 г. пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: транспедикулярные фиксации различными видами металлоконструкций с декомпрессией спинного мозга и корешков конского хвоста, передний грудной, поясничный спондилодезы, удаление опухоли позвоночника или спинного мозга. В зависимости от метода анестезии все пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 клинические группы наблюдения. Индукцию в анестезию в обеих группах проводили внутривенно пропофолом (2–3 мг/кг) и фентанилом (2 мкг/кг). Для миорелаксации использовали эсмерон в дозе 0,6 мг/кг для интубации трахеи и 5 мкг/кг/мин – для постоянной инфузии во время операции с оценкой по Tof-Watch. В 1-й группе ($n = 105$) пациентам проводили комбинированную анестезию – ЭА и эндотрахеальный наркоз севофлураном. После седации мидазоламом выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на 3–4 сегмента выше предполагаемого уровня хирургического вмешательства в грудном отделе позвоночника. После введения тест-дозы – 2–4 мл 2% раствора лидокаина вводили болюс 0,375–0,75% раствора ропивакаина от 3 до 10 мл дробно, фентанила (50–100 мкг), затем начинали инфузию смеси 0,2% раствора ропивакаина с фентанилом (2 мкг/мл) и адреналином (2 мкг/мл) со скоростью 5–10 мл/час. Поддерживали анестезию ингаляцией севофлурана (1 MAC). В послеоперационном периоде после оценки неврологического статуса пациентам 1-й группы продолжали ЭА 0,2% раствором ропивакаина с фентанилом (2 мкг/мл) и адреналином (2 мкг/мл) через дозатор, а после перевода в хирургическое отделение – с помощью одноразовых эластомерных инфузионных помп с регулируемой скоростью введения от 2 до 8 мл/час в течение 2–3-х суток.

Во 2-й группе ($n = 60$) проводили ингаляционный наркоз севофлураном (2 MAC) и постоянной инфузией фентанила со скоростью 0,002 мг/кг/час. Послеоперационное обезболивание проводили системным введением опиоидов (промедол 20 мг или омнопон 20 мг внутримышечно 2–3 раза в сутки). В послеоперационном периоде всем пациентам проводили базовую аналгезию перфалганом и кеторолаком в течение 3-х суток.

Исследования проводились на следующих этапах: 1-й этап – исходный перед операцией, 2-й этап – разрез, 3-й этап – травматичный этап, 4-й этап – конец операции, 5-й этап – через 4 часа после операции, 6-й этап – через 16 часов после операции. Показатели системной гемодинамики измеряли неинвазивным методом (аппаратами NICCOMO (Германия), NIHON CONDEN (Япония)). Коагулограмму (АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ТВ (тромбиновое время), РФМК (растворимые фибриномономерные комплексы), XII-зависимый фибринолиз) определяли исходно перед операцией и дважды в послеоперационном периоде на 4- и 5-м этапах. Изучали уровень глюкозы и кортизола сыворотки крови на этих же этапах. Для определения концентрации кортизола использовался иммуноферментный набор CORTISOL, чувствительность метода составила 0,4 мкг/дл (Diagnostics Biochem Canada Inc.). Данный метод основан на иммуноферментном анализе с использованием конкурентного связывания. Глюкозу определяли унифицированным глюкозооксидазным методом с помощью прибора «Эксан-1», Super GL ambulance (Германия). Принцип их действия основан на электрохимическом амперометрическом определении продуктов ферментативной реакции окисления глюкозы, катализируемой высокоспецифическим ферментом глюкозооксидазой, с последующим преобразованием в постоянное напряжение и аналого-цифровой фиксацией.

Послеоперационный болевой синдром (ПБС) оценивали по интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Статистический анализ проводили в зависимости от типа распределения изучаемых признаков и выполнения условий применимости критериев, используя программу STATISTICA 6.0. Множественное сравнение групп по одному признаку проводили, применяя критерий ANOVA или Краскела-Уоллиса. Сравнение двух зависимых групп по одному признаку проводили с использованием t -критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что имеется статистически значимое уменьшение объема интраоперационной кровопотери в 1-й группе по сравнению со 2-й на 50%. В 1-й группе она составила $423,6 \pm 24,4$ мл, во 2-й – $1045,3 \pm 16,5$ мл.

Течение анестезии характеризовалось стабильностью показателей гемодинамики, которые не имели значимых отклонений от нормальных физиологических значений. Однако у пациентов 2-й группы на травматичном этапе операции такие показатели, как ЧСС, АД среднее, сердечный индекс (СИ), были достоверно выше на 15–20%. В 1-й группе имело место статистически значимое снижение гемодинамических показателей (АД среднее, СИ, индекса сердечнососудистого сопротивления) на 2-м и 3-м этапах операции по сравнению с исходными значениями, что связано с развитием симпатического блока. При этом у 20% пациентов 1-й группы применяли

вазопрессоры (эфедрин болюсно или адреналин внутривенно в дозе 2–4 мкг/мин).

Изучение ПБС показало, что в 1-й группе интенсивность боли была статистически значимо меньше, в дополнительном введении опиоидов пациенты не нуждались (табл. 1). Больные начинали вставать и ходить с инфузионными помпами на 1-2-й день после операции. Качество анальгезии пациенты 1-й группы оценива-

ли, как «отличное». Пациенты 2-й группы предъявляли жалобы на умеренные и иногда сильные боли, суточная потребность в промедоле у них составила $75,4 \pm 15,3$ мг. Больные в первый день после операции, как правило, не могли самостоятельно поворачиваться на бок или живот, качеством анальгезии были удовлетворены частично, оценивали его как «удовлетворительное».

Таблица 1

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ в баллах, ($n = 165$), ($M \pm m$)

	Этапы					
	4-й		5-й		6-й	
	покой	активизация	покой	активизация	покой	активизация
Группа 1	0,5 ± 0,02*	1,1 ± 0,5*	0,8 ± 0,1*	2,5 ± 0,2*	1,0 ± 0,1*	2,4 ± 0,1*
Группа 2	3,2 ± 0,2	4,9 ± 0,5	4,3 ± 0,3	5,6 ± 0,2	3,0 ± 0,2	5,7 ± 0,1

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные различия между группами; 4-й этап – сразу после операции; 5-й этап – через 4 часа после операции; 6-й этап – через 16 часов после операции.

Изучение стандартного маркера хирургического стресса, уровня глюкозы сыворотки крови, на трех этапах исследования (во время операции) не выявило статистически значимых различий в динамике гликемии в обеих группах, что свидетельствует об адекватном обезболивании (рис. 1). Однако к концу операции и через 4 часа после неё содержание глюкозы в сыворотке крови во 2-й группе повышалось и превысило нормальные значения, в отличие от 1-й группы, что подтверждает важность адекватной блокады симпатической адренергической стимуляции.

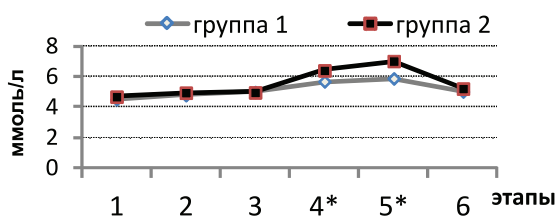


Рис. 1. Динамика гликемии на этапах исследования: * – $p < 0,05$

Уровень кортизола с началом операции повышался в обеих группах, однако к моменту ее окончания и в послеоперационном периоде он был достоверно ниже у пациентов, оперированных в условиях эпидурального обезбоживания (рис. 2). У пациентов 1-й группы концентрация кортизола возвращалась к норме уже на утро после операции.

Исследование реакции системы гемостаза на хирургическое вмешательство в первые 6 часов после операции во всех группах больных выявило преобладание гиперкоагуляционных сдвигов, характеризующихся сокращением в пределах нормальных значений АЧТВ, увеличением концентрации фи-

бриногена, РФМК (табл. 2). К концу первых суток показатели АЧТВ возвращались к исходным значениям во всех группах на фоне профилактического применения низкомолекулярного гепарина, однако, во 2-й группе оставались значимо ниже.

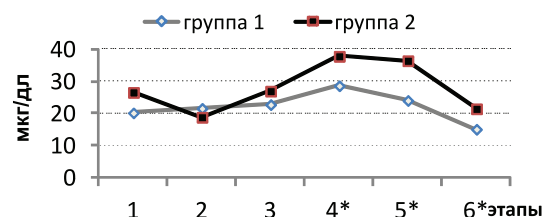


Рис. 2. Динамика кортизола сыворотки крови на этапах исследования: * – $p < 0,05$

Во 2-й группе отмечено умеренное усиление фибринолиза, статистически значимо более выраженное в виде увеличения содержания РФМК и времени XII-а соответственно на 14 и 27% соответственно (см. табл. 2). Нами не было выявлено ни одного эпизода тромбоза во время госпитализации и проводимого исследования.

Проведенное исследование показало, что основной кровосберегающий эффект до 50% объема кровопотери отчетливо проявляется при использовании ЭА как компонента общей анестезии при операциях на позвоночнике. Масштабные исследования, свидетельствующие о способности ГЭА снижать как частоту тромбоэмболических осложнений, так и объем периоперационной кровопотери, на первый взгляд выглядят противоречиво [1, 3]. По всей видимости, роль ГЭА заключается в ограничении активации системы гемостаза/фибринолиза как одного из компонентов хирургического стресс-ответа.

Таблица 2

Показатели системы гемостаза на этапах исследования, (n = 165), Ме (25%; 75%)

	АЧТВ			РФМК		
	1-й	5-й	6-й	1-й	5-й	6-й
Группа 1	40,1 (38,4; 42,5)	37,9* (33,4; 39,6)	40,2* (37,2; 43,3)	37,2 (35,0; 40,2)	41,5 (38,5; 45,6)	64,7*# (55,7; 69,4)
Группа 2	39,0 (38,2; 40,1)	32,4 (28,6; 36,5)	34,8# (26,8; 38,5)	38,0 (35,3; 40,5)	45,3 (42,5; 50,4)	87,2# (78,5; 97,6)

Примечания:* – $p < 0,05$ – достоверные различия между группами;# – $p < 0,05$ – по сравнению с исходным значением;

1-й этап – исходный перед операцией; 5-й этап – через 4 часа после операции, 6-й этап – через 16 часов после операции.

Заключение

Высокотравматичные операции на позвоночнике и спинном мозге сопровождаются интенсивной ноцицептивной стимуляцией, как во время операции, так и в послеоперационном периоде и значительным повышением уровня гормонов хирургического стресса. Эпидуральная анальгезия позволяет обеспечивать наиболее адекватную антиноцицептивную защиту организма, модуляцию эндокринно-метаболического стресс-ответа.

Система гемостаза/фибринолиза в послеоперационном периоде при операциях на позвоночнике и спинном мозге характеризуется состоянием гиперкоагуляции, сопровождающейся активацией фибринолиза, что сопряжено с большой кровопотерей. Использование ЭА ограничивает активацию системы гемостаза/фибринолиза, что важно в плане профилактики послеоперационных осложнений.

Список литературы

1. Нарушения гемостаза при высокотравматичных абдоминальных операциях: роль регионарной анестезии / П.А. Любошевский, Н.И. Артамонова, А.В. Забусов, И.Л. Денисенко // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2009. – №2 (3). – С. 20–26.
2. Михайловский М.В., Фомичев Н.Г. Хирургия деформаций позвоночника. – Новосибирск: Сибирск. универ. изд-во, 2002. – 424 с.
3. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – №2 (2). – С. 49–62.
4. Эффективность и безопасность эпидуральной анестезии при операциях на позвоночнике Регионарная анестезия и лечение боли: Тематический сборник / А.В. Солонкова, А.Ю. Лубнин, О.Г. Арестов, И.Н. Шевелев. – М.: Тверь, 2004. – С. 229–238.
5. Шуров А.В., Илюкевич Г.В., Прушак А.В. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – №1 (2). – С. 21–27.
6. Postoperative pain control after lumbar spine fusion. Patient-controlled analgesia versus continuous epidural analgesia / B.E. Cohen, M.B. Hartman, J.T. Wade et all. // Spine. – 1997. – Vol. 22. – P. 1892–1896.
7. Greenberg P.E., Brown M.D. Epidural anesthesia for lumbar spine surgery // J. Spin. Disord. – 1988. – Vol.1. – P. 139–143.

8. The Effects of Local Anesthetics on Perioperative Coagulation, Inflammation, and Microcirculation / K. Hahnenkamp, G. Theilmeier, H.K. Van Aken, C.W. Hoenemann // Anesth. Analg. – 2002. – №94. – P. 1441–1447.

9. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response // Regional Anaesth. – 1996. – Vol.21 (6S). – P. 35–37.

10. Epidural anesthesia can protect fibrinolytic function after surgery / T.L. Wang, Y.Q. Qi, B.X. Yang, L. Zhao // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2004. – Vol. 4, №36. – P. 383–389.

References

1. Lyuboshevsky P.A., Artamonov N.I., Zabusov A.V., Denisenko I.L. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management* 2009. Vol 3, no. 2. pp. 20–26.
2. Mikhailovskii M.V., Fomichev N.G. *Surgery spinal deformities. Novosibirsk: Siberian. University. Press. 2002. 424 p.*
3. Ovechkin A.M. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management* 2008. Vol 2, no. 2. pp. 49–62.
4. Solonkova A.V., Lubnin A.Y., Arestov O.G., Shevlev I.N. *Efficacy and safety of epidural anesthesia during operations on the spine Regional anesthesia and pain management. Thematic collection. Moscow, Tver. 2004. pp. 229–238.*
5. Shurov A.V., Ilyukevich G.V., Prushak A.V. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management* 2008. Vol. 2, no.1. pp. 21–27.
6. Cohen B.E., Hartman M.B., Wade J. T. et all. *Postoperative pain control after lumbar spine fusion. Patient-controlled analgesia versus continuous epidural analgesia. Spine* 1997. Vol. 22. pp. 1892–1896.
7. Greenberg P.E., Brown M.D. *Epidural anesthesia for lumbar spine surgery. J. Spin. Disord* 1988. Vol. 1. pp. 139–143.
8. Hahnenkamp K., Theilmeier G., Van Aken H.K., Hoenemann C.W. *The Effects of Local Anesthetics on Perioperative Coagulation, Inflammation, and Microcirculation. Anesth. Analg* 2002. no. 94. pp. 1441–1447.
9. Kehlet H. *Effect of pain relief on the surgical stress response. Regional Anaesth* 1996. Vol. 21 (6S). pp. 35–37.
10. Wang T.L., Qi Y.Q., Yang B.X., Zhao L. *Epidural anesthesia can protect fibrinolytic function after surgery. Beijing Da Xue Xue Bao* 2004. Vol 4, no. 36. pp. 383–389.

Рецензенты:

Айзенберг В.Л., д.м.н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, г. Москва.

Акулов М.С., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКВ ГБОУ ВПО «НиЖГМА» Минздравсоцразвития России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 14.02.2012.