

УДК 616.7-089.5-036.82

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ С ПОЗИЦИИ КОНТРОЛЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

<sup>1</sup>Комкин В.А., <sup>1</sup>Жирова Т.А., <sup>2</sup>Руднов В.А.

<sup>1</sup>ФГБУ «Уральский НИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, Екатеринбург,  
e-mail: uniito@weborto.net;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, Екатеринбург

В данной статье освещены актуальные аспекты терапии послеоперационной боли. Проведен обзор актуальных литературных данных. В статье описаны особенности воспалительного ответа в зависимости от типа анестезии и схемы обезболивания после операции. Выполнена оценка системного и локального уровня различных воспалительных цитокинов. Авторами проанализировано значение провоспалительных и противовоспалительных медиаторов при объективизации послеоперационного болевого синдрома. В данном обзоре акцентировано внимание на влияние местной анальгезии раны на степень воспалительного ответа в послеоперационном периоде. Роль региональной и местной анальгезии в структуре мультимодальной терапии боли. Преимущества продленных методов обезболивания после ортопедических операций. Статья отражает особенности различных методик регионального и местного обезболивания у пациентов ортопедического профиля. Представлен анализ степени гиперцитокинемии в зависимости от объема операционной травмы.

**Ключевые слова:** боль, послеоперационное обезболивание, медиаторы воспаления, цитокины, воспалительный ответ

## OPTIMIZATION AND STUDY OF POSTOPERATIVE PAIN AND INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS ORTHOPEDIC

<sup>1</sup>Komkin V.A., <sup>1</sup>Zhirova T.A., <sup>2</sup>Rudnov V.A.

<sup>1</sup>Ural Research Institute of Trauma and Orthopedic, Ekaterinburg, e-mail:uniito@weborto.net;

<sup>2</sup>SEI HPE UGMA Russian Ministry of Health, Ekaterinburg

This article highlights the important aspects of treatment of postoperative pain. A review of current literature. This article describes the features of the inflammatory response, depending on the type of anesthesia and pain management schemes after the operation. The evaluation of systemic and local levels of inflammatory cytokines. The authors analyzed the meaning of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators in the objectification of postoperative pain. This review also focused on the influence of the local wound analgesia on the level of the postoperative inflammatory response. The role of regional and local analgesia in structure of multimodal pain therapy. Benefits of extended pain treatment after orthopedic surgery. The article reflects the characteristics of the various methods of regional and local analgesia in orthopedic patients. The analysis of the degree inflammatory cytokines level depending on the amount of surgical trauma.

**Keywords:** pain, postoperative pain management, inflammatory mediators, cytokines, inflammatory response

Болевой синдром сопровождает большое количество заболеваний и является, по данным ВОЗ, наиболее частой причиной (от 11 до 40%) обращения человека за медицинской помощью [17].

При наличии широкого выбора различных методов медикаментозного и не медикаментозного обезболивания на наличие боли средней и сильной интенсивности [18] в послеоперационном периоде жалуются от 33 до 75% пациентов. При использовании общей анестезии описываемая боль возникает в зоне операционной раны практически сразу после пробуждения, несмотря на проводимую в послеоперационном периоде обезболивающую терапию (F.M. Ferrante, 1998; R.L. Wolman, J.H. Shapiro, 1991).

Боль, являясь субъективным ощущением, весьма трудно поддается количественной оценке. Попытки разработать точный и простой метод объективизации болевого синдрома продолжают и сейчас.

Процесс передачи болевой афферентной импульсации представляет собой элек-

трохимическое явление и имеет нейрогуморальную регуляцию.

Методы изучения боли условно можно подразделить на психологические, психофизиологические, нейрофизиологические. Изменения содержания в крови катехоламинов, ацетилхолина, интерлейкинов и прочих про- и противовоспалительных медиаторов лишь косвенно подтверждают наличие боли. Однако в послеоперационном периоде интенсивность болевого синдрома напрямую коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов. Данный факт объясняется выбросом медиаторов воспаления в ответ на операционную травму тканей [1, 9].

### Значение медиаторов воспаления в формировании послеоперационного болевого синдрома и нарушений психоэмоционального статуса

Цитокины – низкомолекулярные вещества массой до 50 кД, синтезирующиеся системно и местно различными клетками, к числу которых относятся моноциты, ма-

крофаги, Т-клетки, фибробласты, нейтрофилы, кератиноциты, эндотелиоциты. Значительная их часть участвует в иммунных процессах, опосредует воспаление и делится на про- и противовоспалительные. К основным провоспалительным цитокинам относят «фактор некроза опухоли альфа» (TNF $\alpha$ ) и интерлейкины: IL-1, IL-6, IL-8.

Интерлейкин-1 – это протеин, продуцируемый макрофагами и клетками костномозгового происхождения (кроме эритроцитов). ИЛ-1 – не только медиатор воспаления и иммуностимулятор, он также непосредственно усиливает секрецию АКТГ и  $\beta$ -эндорфина клетками передней доли гипофиза. Это служит еще одним примером того, как под влиянием возникшего на периферии гуморального фактора усиливается (возможно, в результате синергизма) выраженность постхирургических стрессовых реакций, вызванных ноцицептивной афферентной трансмиссией. IL-1 играет важную роль в развитии послеоперационной боли [8].

Интерлейкин-6 – гликопротеин, который главным образом повышает потенциал врожденного иммунитета и способствует синтезу в печени острофазовых белков. ИЛ-6 выявляется в крови после введения эндотоксинов, а также после некоторых операций и термической травмы [3, 15].

Фактор некроза опухоли (TNF) также является важным медиатором повреждающих реакций. TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$  – близкие пептиды, секретируемые лимфоцитами и моноцитами, макрофагами разных линий. В настоящее время TNF рассматривают как ключевой и пусковой фактор при многих проявлениях сепсиса, воспаления, послеоперационной травмы и полиорганной недостаточности.

О степени активности провоспалительных цитокинов в послеоперационном периоде также можно судить по изменению плазменной концентрации растворимой в крови части рецепторов к ним (IL-1R, IL-6R). Обычно для более адекватного анализа также исследуют и показатели противовоспалительных медиаторов (IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-10) [10, 11].

В исследованиях, связанных с оценкой локального и системного воспалительного ответа организма на операционное повреждение, также изучаются и другие лабораторные параметры, отражающие эндогенный ответ: прокальцитонин, С-реактивный белок, кортизол, количество лейкоцитов [9]. Плазменный уровень прокальцитонина и С-реактивного белка после оперативного вмешательства напрямую зависит от высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) [13].

При исследовании уровня медиаторов воспаления у пациентов ортопедического профиля следует учитывать и их сопутствующую патологию. Так, при наличии у боль-

ного системного воспалительного заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева, васкулиты) необходимо принимать во внимание факт исходной гиперцитокинемии. Журнал «Rheumatol Int.» в 2008 году опубликовал исследование группы специалистов из Варшавского института ревматологии. В ходе научной работы выполнялось изучение уровня провоспалительных интерлейкинов (IL-6, IL-8), С-реактивного протеина венозной и дренажной крови у пациентов с ревматоидным артритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. По результатам исследования отмечено значительное увеличение концентрации IL-6 и IL-8 в первые 36 часов после операции, причем содержание данных интерлейкинов было значительно выше в дренажной крови. Более высокая концентрация С-реактивного протеина отмечена в венозной крови. Таким образом, у пациентов с исходной гиперцитокинемией в структуре воспалительного ответа на операционную травму преобладает его локальный компонент [2].

Немалый интерес представляет и связь уровня цитокинов, высвобождающихся в ходе иммунологического ответа при операционной травме, с нарушениями в психоэмоциональной сфере пациента.

В ходе экспериментов с лабораторными животными, описанных в литературе, выявлена корреляция между степенью когнитивных нарушений и уровнем IL-1 $\beta$ , IL-1R (растворимая часть рецептора к IL-1) в крови и ткани гиппокампа при имитации «ортопедической» операционной травмы при общей анестезии [7].

#### **Влияние методов анальгезии на течение воспалительного ответа**

На выраженность воспалительного ответа влияет не только объем хирургического вмешательства, но и тип выбранной анестезии и схемы послеоперационного обезболивания [1, 9].

По данным отечественной и зарубежной литературы, в первые сутки после операции у пациентов происходит увеличение плазменной концентрации всех исследуемых провоспалительных цитокинов, особенно IL-1 $\alpha$  и TNF $\alpha$ , которые повышались в 3 и 6 раз соответственно [1]. При этом в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  в послеоперационном периоде были достоверно ниже у больных с продленными методами местной и региональной анальгезии в сравнении с пациентами, у которых в целях обезболивания использовали только наркотические анальгетики и НПВП [9].

Между тем некоторые авторы отрицают факт снижения выброса провоспалительных

цитокинов при использовании региональных методик послеоперационного обезболивания. Так, например, F. Martin с соавт. в своей публикации в журнале «Anesthesiology» приводят данные по исследованию качества обезболивания и показателям воспалительного ответа после тотального эндопротезирования коленного сустава при использовании региональной (продленная блокада бедренного нерва) и системной моноанальгезии опиатами (КПА морфином) [5]. Авторами отмечено улучшение качества анальгезии (уровень интенсивности боли, подвижность протезированного сустава) и снижение послеоперационного отека тканей. Однако при продленной блокаде n.femoralis данных, подтверждающих достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов, как в дренажной, так и в венозной крови получено не было [14].

Таким образом, учитывая некоторые существующие разногласия в научной литературе, проблема комплексного исследования иммунологического ответа на послеоперационное повреждение при различных методах анальгезии требует дальнейшего изучения и обработки отдельных методологических подходов.

Так, при изучении влияния послеоперационной травмы на организм пациента во многих научных работах используется оценка не только плазменной концентрации воспалительных медиаторов, но и их уровень непосредственно в ране (дренажная кровь). Так же целесообразно анализировать и противовоспалительный компонент иммунной системы.

В статье, опубликованной журналом «J. Pain» (2008) группой китайских анестезиологов сообщается о результатах проспективного рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования локального и системного воспалительного ответа после тотального эндопротезирования коленного сустава. Все больные обезболивались интраэпидурально с использованием ПКА. Пациенты основной группы получали перорально «preemptive» по 25 мг рофекоксиба, в контрольной группе использовалось плацебо. В ходе данной научной работы анализировались концентрации IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  в плазме и дренажной крови, а также количество лейкоцитов, уровень боли по шкале ВАШ, степень локального отека тканей. По результатам исследования отмечено достоверное снижение системного и локального выброса провоспалительных цитокинов, уменьшение отека послеоперационной раны и объективное улучшение качества обезболивания у пациентов, получавших селективный блокатор ЦОГ-2 [12].

L. Loram, A. Themistocleous с соавт. в 2007 году, исследуя уровень провоспа-

лительных цитокинов у лабораторных животных, имитировали послеоперационную боль при помощи механической гипералгезии. Ими установлен рост плазменной концентрации IL-1beta и IL-6, начиная с 2 часов после «операции» с максимальным уровнем через 24 часа [3].

Доказано, что концентрация IL-6, IL-10, С-реактивного протеина в крови напрямую коррелирует с объемом оперативного вмешательства и уровнем послеоперационной боли у пациентов ортопедического профиля [4, 5, 13, 16].

Так, использование малоинвазивных методик при дискэктомии в поясничном отделе приводит к статистически значимому снижению концентрации IL-6, IL-10, С-реактивного протеина в плазме крови в первые сутки после операции.

В клинических исследованиях определено, что степень выраженности гиперцитокинемии зависит и от методов послеоперационной анальгезии. Например, эпидуральное обезболивание по сравнению с изолированной внутривенной анальгезией сопровождается достоверно меньшим выбросом провоспалительных интерлейкинов в кровь после операции. Реализация же в схеме мультимодальной анальгезии концепции «preemptive epidural analgesia» приводит к еще более значительному уменьшению как плазменной концентрации цитокинов, так и к снижению уровня послеоперационной боли по шкале ВАШ [5].

H. Bagry и de la Cuadra Fontaine J.C. с соавт. в 2008 году изучали уровень IL-6, С – реактивного протеина и количества лейкоцитов в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования коленного сустава. Авторами наглядно продемонстрировано – продленные региональные методики послеоперационной анальгезии достоверно снижают выброс провоспалительных цитокинов и количество лейкоцитов [9].

### Заключение

Анализ уровня провоспалительных цитокинов играет значительную роль в попытках максимально объективизировать болевые ощущения пациента. Прямая зависимость цитокинового профиля от объема операционной травмы тканей помогает оптимизировать схему послеоперационной анальгезии. Для более адекватной оценки повреждения необходимо анализировать и локальный уровень провоспалительных медиаторов. При выборе схемы мультимодального обезболивания в послеоперационном периоде необходимо учитывать положительное влияние продленных методов региональной и местной анальгезии на локальный и системный уровень цитокинемии. Реализация концепции «preemptive analgesia» позволяет более эффективно

обезболить пациента и уменьшить выброс провоспалительных медиаторов, что позволяет снизить степень отека послеоперационной раны и ограничить зону гипералгезии. Комплексный подход к обезболиванию пациента после хирургического вмешательства позволяет достигнуть более качественного уровня анальгезии и психоэмоционального комфорта больного.

#### Список литературы

1. Ванданов Б.К., Тимербаев В.Х., Лебедев Н.Н. Изменения цитокинового статуса больных, оперированных в условиях общей и сочетанной анестезии // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – № 1. – С. 99.
2. Lisowska B., Maśliński W. et al. The role of cytokines in inflammatory response after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol.Int.* – 2008. – May. – Vol. 28 (7). – P. 667–671. Epub. 2007. Dec. 11.
3. Loram L.C., Themistocleous A.C. et al. The time course of inflammatory cytokine secretion in a rat model of postoperative pain does not coincide with the onset of mechanical hyperalgesia // *Can.J.Physiol.Pharmacol.* – 2007. – Jun. – Vol. 85 (6). – P. 613–620.
4. Lisowska B., Malydk P. et al. Postoperative evaluation of plasma interleukin-6 concentration in patients after total hip arthroplasty // *Ortop.Traum.Rehab.* – 2006. – Oct. – Vol. 31, № 8 (5). – P. 547–554.
5. Cai X.H., Wang S.P. et al. Comparison of three analgesic methods for postoperative pain relief and their effects on plasma interleukin-6 concentration following radical surgery for gastric carcinoma // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2007. – Mar. – Vol. 27(3). – P. 387–389.
6. Memtsoudis S.G., Valle A.G. et al. Perioperative inflammatory response in total knee arthroplasty patients: impact of limb preconditioning // *Reg.Anesth.Pain.Med.* – 2010. – Sep-Oct. – Vol. 35 (5). – P. 412–416.
7. Cibelli M., Fidalgo A.R. et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction // *Ann.Neurol.* – 2010. – Sep. – Vol. 68 (3). – P. 360–368.
8. Wolf G., Livshits D. et al. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice // *Brain.Behav. Immun.* – 2008. – Oct. – Vol. 2 (7). – P. 1072–1077. Epub 2008 Apr 28.
9. Bagry H., de la Cuadra Fontaine J.C. et al. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty // *Reg.Anesth.Pain.Med.* – 2008. – Jan.-Feb. – Vol. 33 (1). – P. 17–23.
10. Bessler H., Shavit Y. et al. Postoperative pain, morphine consumption, and genetic polymorphism of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist // *Neurosci.Lett.* – 2006. – Aug. – 14. – P. 154–158. Epub. 2006. Jun. 14.
11. Li H., Xie W. et al. Systemic antiinflammatory corticosteroid reduces mechanical pain behavior, sympathetic sprouting, and elevation of proinflammatory cytokines in a rat model of neuropathic pain // *Anesthesiology.* – 2007. – Sep. – Vol. 107(3). – P. 469–477.
12. Feng Y., Ju H. et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement // *J. Pain.* – 2008. – Jan. – Vol. 9 (1). – P. 45–52. Epub. 2007. Oct. 18.
13. Maruna P., Lindner J. et al. Quantitative analysis of procalcitonin after pulmonary endarterectomy in relation to cytokines and C-reactive protein // *Prague Med.Rep.* – 2008. – Vol. 109 (2–3). – P. 149–1258.
14. Martin F., Martinez V. et al. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation // *Anesthesiology.* – 2009. – May. – Vol. 110 (5). – P. 1189.
15. Franke A., Lante W. et al. Procalcitonin levels after different types of conventional thoracic surgery // *Thorac. Cardiovasc.Surg.* – 2008. – Feb. – Vol. 56 (1). – P. 46–50.
16. Sasaoka R., Nakamura H. et al. Objective assessment of reduced invasiveness in MED. Compared with conventional one-level laminotomy // *Eur.Spine J.* – 2006. – May. – Vol. 15 (5). – P. 577–582. Epub. 2005. May. 31.
17. Gureje O., Simon G.E., Van Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // *Pain.* – 2001. – Vol. 92. – P. 195–200.
18. Stanton J.M., Farrar K. Audit of outcome from anaesthesia 1990-1991 // *Ass. Anaesth.Gr.Brit. and Ireland Annual Scientific Meeting.* – Harrogate, 1991.

#### References

1. Vandanov B.K., Timerbaev V.H., Lebedev N.N. *Izmeneniya citokinovogo statusa bol'nyh, operirovannyh v usloviyah obshhej i sochetannoj anestezii* // *Novosti anestezologii i reanimatologii.* 2009. no. 1. pp. 99.
2. Lisowska B., Maśliński W. et al. The role of cytokines in inflammatory response after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol.Int.* – 2008. – May. – Vol. 28 (7). – P. 667–671. Epub. 2007. Dec. 11.
3. Loram L.C., Themistocleous A.C. et al. The time course of inflammatory cytokine secretion in a rat model of postoperative pain does not coincide with the onset of mechanical hyperalgesia // *Can.J.Physiol.Pharmacol.* 2007. Jun. Vol.85 (6). pp. 613–620.
4. Lisowska B., Malydk P. et al. Postoperative evaluation of plasma interleukin-6 concentration in patients after total hip arthroplasty // *Ortop.Traum.Rehab.* 2006. Oct. Vol. 31, no. 8 (5). pp. 547–554.
5. Cai X.H., Wang S.P. et al. Comparison of three analgesic methods for postoperative pain relief and their effects on plasma interleukin-6 concentration following radical surgery for gastric carcinoma // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007. Mar. Vol.27(3). pp. 387–389.
6. Memtsoudis S.G., Valle A.G. et al. Perioperative inflammatory response in total knee arthroplasty patients: impact of limb preconditioning // *Reg.Anesth.Pain.Med.* 2010. Sep-Oct. Vol. 35 (5). pp. 412–416.
7. Cibelli M., Fidalgo A.R. et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction // *Ann.Neurol.* 2010. Sep. Vol. 68 (3). pp. 360–368.
8. Wolf G., Livshits D. et al. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice // *Brain.Behav. Immun.* 2008. Oct. Vol.2 (7). pp. 1072–1077. Epub 2008 Apr 28.
9. Bagry H., de la Cuadra Fontaine J.C. et al. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty // *Reg.Anesth.Pain.Med.* 2008. Jan.-Feb. Vol. 33 (1). pp. 17–23.
10. Bessler H., Shavit Y. et al. Postoperative pain, morphine consumption, and genetic polymorphism of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist // *Neurosci.Lett.* 2006. Aug. 14. pp. 154–158. Epub. 2006. Jun. 14.
11. Li H., Xie W. et al. Systemic antiinflammatory corticosteroid reduces mechanical pain behavior, sympathetic sprouting, and elevation of proinflammatory cytokines in a rat model of neuropathic pain // *Anesthesiology.* 2007. Sep. Vol. 107(3). pp. 469–477.
12. Feng Y., Ju H. et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement // *J. Pain.* 2008. Jan. Vol. 9 (1). pp. 45–52. Epub. 2007. Oct. 18.
13. Maruna P., Lindner J. et al. Quantitative analysis of procalcitonin after pulmonary endarterectomy in relation to cytokines and C-reactive protein // *Prague Med.Rep.* 2008. Vol. 109 (2–3). pp. 149–1258.
14. Martin F., Martinez V. et al. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation // *Anesthesiology.* 2009. May. Vol. 110 (5). pp. 1189.
15. Franke A., Lante W. et al. Procalcitonin levels after different types of conventional thoracic surgery // *Thorac. Cardiovasc.Surg.* 2008. Feb. Vol. 56 (1). pp. 46–50.
16. Sasaoka R., Nakamura H. et al. Objective assessment of reduced invasiveness in MED. Compared with conventional one-level laminotomy // *Eur.Spine J.* 2006. May. Vol. 15 (5). pp. 577–582. Epub. 2005. May. 31.
17. Gureje O., Simon G.E., Van Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // *Pain.* 2001. Vol. 92. pp. 195–200.
18. Stanton J.M., Farrar K. Audit of outcome from anaesthesia 1990-1991 // *Ass. Anaesth.Gr.Brit. and Ireland Annual Scientific Meeting.* – Harrogate, 1991.

#### Рецензенты:

Лейдерман И.Н., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург;

Куликов А.В., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 16.05.2013.