

УДК 616.711-089.5-074(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872018228-32>

Дослідження цитокинового профілю за умов хірургічних втручань на поперековому відділі хребта: вплив методу анестезії

М. В. Лизогуб¹, Ф. С. Леонтьєва¹, А. Г. Скіданов¹, В. К. Піонтковський²

¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

² КУ «Ровенська обласна клінічна лікарня». Україна

Surgical interventions on the lumbar spine are performed at both general and spinal anesthesia. It is proved that any surgery is accompanied by the releasing of cytokines, but the effect of anesthesia on this process is not specified. Objective: to study the concentration of interleukin (IL) -1 β , -4 and -6 in plasma patients during surgeries on lumbar spine at general intravenous or spinal anesthesia. Methods: we examined 23 patients (ASA I-II), operations on the lumbar spine were performed at spinal anesthesia with 0,5% bupivacaine (n=11) and general propofol-fentanyl anesthesia (n=12). We assessed IL-1 β , -4 and -6 before surgery (T1), in 30 min (T2), in 3 hours (T3) and 24 hours (T4) after incision. Control group were healthy 11 people. Results: concentration of IL-1 β in plasma on all stages of study was increased compare to control group ($p < 0.01$). Significant difference between groups and terms of study was not observed. The level of IL-6 in plasma was increased in two groups ($p < 0.01$). Increased concentration of IL-6 was observed in group of patients who were operate under general anesthesia during surgery (period T2) compare to preoperative period ($p < 0.01$) and T2 patients under spinal anesthesia ($p < 0.01$). During further stages significant difference was not observed. Concentration of IL-4 did not differ compare to control group none of any time period. Conclusions: degenerative disease of the spine is accompanied by increased level of inflammatory cytokines IL-1 β and -6, which stay elevated at operation and during the first day after surgery. At general anesthesia in 30 min after incision we observed significant larger concentration of IL-6 compare to group of spinal anesthesia. Key words: lumbar spine, surgical treatment, anesthesia, cytokines.

Хирургические вмешательства на поясничном отделе позвоночника выполняются в условиях и общей, и спинальной анестезии (СА). Доказано, что любая операция сопровождается высвобождением цитокинов, однако влияние на этот процесс метода анестезии не уточнено. Цель: исследовать концентрацию интерлейкина (ИЛ) -1 β , -4 и -6 в сыворотке крови пациентов во время операций на поясничном отделе позвоночника в условиях общей внутривенной или СА. Методы: обследовано 23 пациента (ASA I-II), которым выполнено хирургическое вмешательство на поясничном отделе позвоночника в условиях СА 0,5 % бупивакаина (n = 11) или общей пропофол-фентаниловой анестезии (n = 12). Оценивали ИЛ-1 β , -4 и -6 до операции (T1), через 30 мин (T2), 3 ч (T3) и 24 ч (T4) после разреза. Контрольную группу (К) составили 11 здоровых людей. Результаты: концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови на всех этапах наблюдения оказалась повышенной по сравнению со значениями контрольной группы ($p < 0,01$). Значимой разницы между группами и этапами исследования не выявлено. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов обеих групп был повышен ($p < 0,01$). Во время операции (период T2) у больных, получавших общую анестезию, отмечено достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 по сравнению с предоперационным ($p < 0,01$) и T2-этапом группы СА ($p < 0,01$). Далее значимых различий не установлено. Концентрация ИЛ-4 не отличалась от значения контрольной группы ни на одном из этапов исследования. Выводы: дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника сопровождаются повышением в сыворотке крови уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и -6, которые остаются увеличенными интраоперационно и в течение первых суток после операции. При общей анестезии через 30 мин после разреза наблюдается достоверно большая концентрация ИЛ-6 по сравнению с группой СА. Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, хирургические вмешательства, анестезия, цитокины.

Ключові слова: поперековий відділ хребта, хірургічні втручання, анестезія, цитокини

Вступ

Хірургічні втручання з приводу дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта стають усе поширенішими. Встановлено, що біль у спині виникає у 84 % людей протягом їхнього життя, а в 10 % він призводить до втрати працездатності [1]. Операції з приводу зазначеної патології виконують в умовах як загальної (ЗА), так і спінальної анестезії (СА). Вибір методу анестезії — завжди дуже важке питання для анестезіолога, у зв'язку з чим пошук нових критеріїв для його обґрунтування є актуальним.

У сучасній діагностиці все більшу увагу приділяють дослідженням цитокінів. Це клас невеликих поліпептидів, які регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії, а саме: ріст і диференціацію клітин, їхню функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем. Цитокіни продукують різні клітини: моноцити, макрофаги, фібробласти, Т- і В-лімфоцити, клітини ендотелію, кератиноцити, гастроінтестинальні паренхіматозні та ін. Вони беруть участь у локальній міжклітинній взаємодії, але в разі надмірного викиду можуть надходити до крові та поводитися як гормони. Головними причинами підвищеного синтезу цитокінів є травма (зокрема й хірургічна), інфекція, запалення й онкологічні захворювання [2].

Серед усього різноманіття цитокінів для діагностики запальних процесів найбільше значення мають інтерлейкіни (ІЛ). У пацієнтів із дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта (спінальний стеноз, дегенерація або грижа диска, дегенеративний спондилолітез) концентрація ІЛ-6 достовірно вища, ніж у здорових [3, 4]. Причому на ступінь підвищення вмісту цієї речовини впливає також індекс маси тіла (ІМТ), тривалість больового синдрому та вік пацієнта [4]. Прозапальні цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі дегенерації диска за рахунок розпаду матриксу та залучення імунних клітин до тканин диска. Їхня інфільтрація й активація призводить до посилення запалення та болю, формуючи замкнене коло [1, 5].

Спроби виявити вплив методу анестезії на баланс про- та протизапальних цитокінів під час хірургічних втручань різної локалізації були зроблені у відносно невеликій кількості досліджень. Зокрема, в абдомінальній хірургії порівнювали концентрації ІЛ-6 (прозапальний) та ІЛ-10 (проти-запальний) до та після операції за умов внутріш-

ньовенної (пропофол-фентаніл) та інгаляційної (ізофлюран) анестезії [6]. Виявлено, що рівень ІЛ-6 зростає однаково в обох групах, а ІЛ-10 — значніше в групі пропофолової анестезії.

У роботі В. В. Доценко [7] показано, що в разі використання епідуральної анестезії бупівакаїном порівняно зі загальною пропофол-фентаніловою концентрація прозапального ІЛ-1α була достовірно нижчою на 1-шу добу дослідження та не відрізнялась на 5-ту. Проте інші автори, які порівнювали епідуральну та ЗА, не виявили достовірної різниці в концентрації ІЛ [8].

В експериментальній роботі на мишах доведено негативний вплив ІЛ-6 на післяопераційну нейрокогнітивну функцію [9]. У людей похилого віку високі рівні ІЛ-6 і низькі ІЛ-2 у періопераційному періоді асоціюються з великим ризиком розвитку післяопераційного делірію [10, 11].

Таким чином, вплив анестезіологічного забезпечення на баланс про- та протизапальних процесів під час хірургічних втручань на хребті є неоднозначним і тому актуальним питанням.

Мета дослідження: дослідити концентрацію цитокінів ІЛ-1β, -4 та -6 у сироватці крові пацієнтів, яким виконано операції на поперековому відділі хребта в умовах загальної внутрішньовенної або спінальної анестезії.

Матеріал і методи

План дослідження затверджений на засіданні комітету з біоетики ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» (протокол № 147 від 14.09.2015). У роботу включено 23 пацієнти віком від 18 до 65 років, ASA І-ІІ з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта, яким проведено планові хірургічні втручання з транспедикулярною стабілізацією 1–2 сегментів у період із 2016 до 2017 рр. Хворим групи СА (n = 11) виконували її гіпербаричним 0,5 % розчином бупівакаїну (4 мл) у положенні сидячи. Потім вони знаходилися в положенні лежачи на спині протягом 5 хв із наступним перевертанням на живіт. Пацієнтам групи ЗА (n = 12) вводили її внутрішньовенно зі штучною вентиляцією легень (пропофол, фентаніл, атракуріум у загальноприйнятих дозах). Інтубацію трахеї проводили в положенні лежачи на спині з подальшим перевертанням на живіт. За демографічними показниками й обсягом хірургічного втручання хворі досліджуваних груп не відрізнялися (табл. 1). Розподіл пацієнтів за групами виконано рандомізовано. Контрольну групу (К) склали 11 практично здорових людей.

Таблиця 1

**Демографічна характеристика
пацієнтів обстежуваних груп, М ± m**

| Група пацієнтів | Вік, роки | Стать, жіноча/чоловіча | ІМТ, кг/м ² | Тривалість операції, хв |
|-----------------|-----------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| СА (n = 11) | 51 ± 12 | 6/5 | 27 ± 2,9 | 110 ± 17 |
| ЗА (n = 12) | 45 ± 16 | 5/7 | 28 ± 5,5 | 114 ± 20 |

Забір крові здійснювали в такі часові проміжки: перед початком анестезії (Т1), через 30 хв (Т2) і через 3 год (Т3) після розрізу, та через 24 год після операції (Т4). Загалом відібрано 92 проби сироватки крові та визначено в них концентрацію ІЛ-1 β , -4 та -6 за допомогою мікропланшетного аналізатора ERBA Lisa Scan EM (Czech Republic) методом ІФА з використанням стандартних наборів реагентів. Для виявлення значущості спостережуваних відмінностей застосовували критерій Стьюдента для незалежних вибірок із поправкою Бонфероні. Розрахунки одержаних показників виконували за допомогою програми Microsoft Office Excel (ліцензія 15-29N901285).

Результати та їх обговорення

Концентрація ІЛ-1 β (прозапальний) в сироватці крові пацієнтів обох груп на всіх етапах дослідження виявилась підвищеною порівняно зі значеннями контрольної (p < 0,01). Значущої різниці в рівнях досліджуваного показника між усіма хворими й етапами спостереження не встановлено (табл. 2).

Концентрація ІЛ-6 (прозапальний) у сироватці крові пацієнтів обох груп на всіх стадіях дослідження виявилась підвищеною (p < 0,01) перед операцією. На травматичному етапі хірургічного втручання (Т2) у хворих, які отримували ЗА, визначено достовірне підвищення рівню ІЛ-6 порівняно з показником до операції (p < 0,01) та в групі СА (p < 0,01). Проявів неадекватної анестезії не спостерігали в жодному випадку. У подальшому значущих відмінностей між групами не встановлено (табл. 3).

Таблиця 2

**Концентрація (пг/мл) ІЛ-1 β
у сироватці крові пацієнтів, М ± m**

| Група пацієнтів | Термін дослідження | | | |
|-----------------|--------------------|------------|------------|------------|
| | Т1 | Т2 | Т3 | Т4 |
| СА (n = 11) | 17,8 ± 3,5 | 15,9 ± 3,3 | 18,8 ± 4,2 | 16,1 ± 5,1 |
| ЗА (n = 12) | 25,4 ± 4,2 | 21,0 ± 3,8 | 20,4 ± 3,1 | 19,7 ± 3,5 |
| К (n = 11) | 5,32 ± 0,65 | | | |

Таблиця 3

**Концентрація (пг/мл) ІЛ-6
у сироватці крові пацієнтів, М ± m**

| Група пацієнтів | Термін дослідження | | | |
|-----------------|--------------------|------------|------------|------------|
| | Т1 | Т2 | Т3 | Т4 |
| СА (n = 11) | 19,7 ± 5,1 | 18,7 ± 4,7 | 15,7 ± 4,3 | 15,8 ± 3,8 |
| ЗА (n = 12) | 17,4 ± 4,2 | 26,9 ± 4,6 | 18,4 ± 4,7 | 16,9 ± 3,5 |
| К (n = 11) | 6,75 ± 0,75 | | | |

Рівень ІЛ-4 (протизапальний) не відрізнявся від значення контрольної групи на жодному з етапів дослідження. Значущої різниці у концентрації цього цитокіну між хворими й термінами також не виявлено (табл. 4).

Одержані дані узгоджуються з результатами, отриманими в інших дослідженнях. Відомо, що рівень ІЛ-6 у сироватці крові підвищується за умов різноманітних хірургічних втручань. Показано, що початкове підвищення відбувається вже через 30 хв після розрізу шкіри, значне спостерігають через 2–4 год від початку операції. При цьому збільшення показника прямо залежить від обсягу хірургічної травми [12]. Концентрація ІЛ-1 β підвищується ще раніше. Відомо також, що використання великих доз глюкокортикоїдів здатне знизити рівень ІЛ-6 завдяки вираженому антизапальному ефекту. Концентрація ІЛ-6 зростає під час найменш інвазивних операцій (проба через 24 год), наприклад тимпанопластики, в умовах ЗА [13]. Автори з Японії повідомили, що після хірургічних втручань на поперековому відділі хребта найсуттєвіше підвищення ІЛ-6 визначають у 1-шу добу, ступінь збільшення корелює з тривалістю операції та об'ємом крововтрати [14].

С. Schneemilch і співавт. [15] порівняли вміст про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові під час хірургічних втручань на поперековому відділі хребта і виявили, що на фоні тотальної внутрішньовенної анестезії (пропофол/суфентаніл) порівняно зі збалансованою інгаляційною (трапанал/севофлюран) рівень ІЛ-6 був достовірно меншим. Автори вважають, що тотальна внутрішньовенна анестезія забезпечує кращий захист

Таблиця 4

**Концентрація (пг/мл) ІЛ-4
у сироватці крові пацієнтів, М ± m**

| Група пацієнтів | Термін дослідження | | | |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Т1 | Т2 | Т3 | Т4 |
| СА (n = 11) | 6,9 ± 1,7 | 5,6 ± 1,4 | 5,5 ± 1,8 | 5,9 ± 2,3 |
| ЗА (n = 12) | 7,7 ± 2,0 | 7,4 ± 1,9 | 6,8 ± 2,2 | 6,5 ± 1,7 |
| К (n = 11) | 6,1 ± 2,8 | | | |

пацієнта від хірургічного стресу. Це також узгоджується з даними Ali & Mokhtar, згідно з якими використання під час анестезії невеликих доз кетаміну (0,5 мг/кг) достовірно знижує експресію прозапального цитокіну ІЛ-6 [16].

Автори з Хорватії [17] проаналізували вміст про- та протизапальних ІЛ під час трансуретральних резекцій простати в умовах ЗА та СА до та після хірургічного втручання. Виявлено, що концентрація прозапального ІЛ-6 достовірно підвищується у всіх пацієнтів після операції незалежно від виду анестезії. Інші фахівці [18] повідомили, що рівень ІЛ-6 достовірно збільшувався через 24 год після ендпротезування колінного суглоба за умов виконання спінальної та загальної анестезій. У поданому дослідженні взаємозв'язок змін вмісту в сироватці крові хворих ІЛ-6 із видами анестезії визначено лише на травматичному етапі операції (через 30 хв після розрізу) та не зафіксовано через 24 год.

У культурах гліальних клітин вивчали дію ізофлюрану, севофлюрану та пропофолу на експресію цитокінів і нейрозапалення [19]. Автори дійшли висновку, що власне анестетики не впливають на викид цитокінів. У щурів концентрація ІЛ-1 β підвищувалася у 4–5 разів навіть у разі несправжньої операції, але не збільшувалася внаслідок лише ЗА без операції [20]. У нашому дослідженні ми виявили зростання рівня цього цитокіну в 3–5 разів незалежно від виду анестезії.

Одержані результати свідчать, що концентрацію прозапальних цитокінів у сироватці крові можна використовувати для оцінювання впливу анестезії на перебіг хірургічного втручання.

Висновки

Дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта супроводжуються підвищенням рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 у сироватці крові в передопераційному періоді. Указані показники залишаються підвищеними інтраопераційно та протягом першої доби після операції.

У разі загальної пропофол-фентанілової анестезії на травматичному етапі операції (через 30 хв після розрізу) спостерігається достовірно більша концентрація прозапального ІЛ-6 порівняно зі СА, незважаючи на клінічну та гемодинамічну адекватність ЗА.

Одержані результати свідчать, що за умов хірургічного лікування пацієнтів із дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта спінальна анестезія на травматичному етапі забезпечує кращий захист від операційного стресу.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Risbud M. V. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc-content / M. V. Risbud, I. M. Shapiro // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10 (1). — P. 44–56. — DOI: 10.1038/nrrheum.2013.160.
2. Garcia Joao Batista Santos. Cytokines and anesthesia / Joao Batista Santos Garcia, Adriana Machado Issy, Rioko Kimiko Sakata // *Revista Brasileira de Anestesiologia.* — 2002. — Vol. 52 (1). — P. 86–100. — DOI: 10.1590/S0034-70942002000100011.
3. Cytokine and chemokine profile changes in patients with lower segment lumbar degenerative spondylolisthesis / J. Sutovsky, M. Benco, M. Sutovska [et al.] // *Int. J. Surg.* — 2017. — Vol. 43. — P. 163–170. — DOI: 10.1016/j.ijisu.2017.06.024.
4. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases / K. T. Weber, D. O. Alipui, C. P. Sison [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2016. — Vol. 18. — Article ID : 3. — DOI: 10.1186/s13075-015-0887-8.
5. Potential involvement of the IL-6/JAK/STAT3 pathway in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration / S. Suzuki, N. Fujita, T. Fujii [et al.] // *Spine.* — 2017. — Vol. 42 (14). — P. E817–E824. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000001982.
6. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery / H. E. Gilliland, M. A. Armstrong, U. Carabine, T. J. McMurray // *Anesth. Analg.* — 1997. — Vol. 85 (6). — P. 1394–1398. — DOI: 10.1213/00000539-199712000-00039.
7. Доценко В. В. Влияние различных методик анестезии на выраженность воспалительного ответа в пластической хирургии / В. В. Доценко // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява.* — 2011. — Т. 12, № 3. — С. 55–59.
8. Surgical and not analgesic technique affects postoperative inflammation following colorectal cancer surgery: a prospective, randomized study / W. Siekmann, C. Eintrei, A. Magnuson [et al.] // *Colorectal Dis.* — 2017. — Vol. 19 (6). — P. O186–O195. — DOI: 10.1111/codi.13643.
9. Interleukin-6 is both necessary and sufficient to produce perioperative neurocognitive disorder in mice / J. Hu, X. Feng, M. Valdearcos [et al.] // *Br. J. Anaesth.* — 2018. — Vol. 120 (3). — P. 537–545. — DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.096.
10. Pre-operative, High-IL-6 blood level is a risk factor of postoperative delirium onset in old patients / M. Capri, S. L. Yani, R. Chattat [et al.] // *Frontiers in Endocrinology.* — 2014. — Vol. 17 (5). — P. 173. — DOI: 10.3389/fendo.2014.00173.
11. Peri-operative inflammatory cytokines in plasma of the elderly correlate in prospective study with postoperative changes in cognitive test scores / R. Kline, E. Wong, M. Haile [et al.] // *Int. J. Anesthesiol. Res.* — 2016. — Vol. 4 (8). — P. 313–321. — DOI: 10.19070/2332-2780-1600065.
12. Sheeran P. Cytokines and anaesthesia / P. Sheeran, G. Hall // *BMJ.* — 1997. — Vol. 78. — P. 201–219.
13. Cytokine profile in patients undergoing minimally invasive surgery with balanced anesthesia / J. E. Orosz, M. G. Braz, M. A. Golim // *Inflammation.* — 2012. — Vol. 35 (6). — P. 1807–1813. — DOI: 10.1007/s10753-012-9501-2.
14. Serum interleukin-6 response after spinal surgery: estimation of surgical magnitude / S. Demura, K. Takahashi, N. Kawahara [et al.] // *Journal of Orthopaedic Science.* — 2006. — Vol. 11 (3). — P. 241–247. — DOI: 10.1007/s00776-006-1002-4.
15. Schneemilch C. Release of pro- and anti-inflammatory cytokines during different anesthesia procedures / C. E. Schneemilch, U. Bank // *Anaesthesiologie und Reanimation.* — 2001. — Vol. 26 (1). — P. 4–10.

16. Ali H. M. Effect of single compared to repeated doses of intravenous s(+) ketamine on the release of pro-inflammatory cytokines in patients undergoing radical prostatectomy / H. M. Ali, A. M. Mokhtar // *Anesth. Essays Res.* — 2017. — Vol. 11 (2). — P. 282–286. — DOI: 10.4103/aer.AER_28_17.
17. Effect of spinal and general anesthesia on serum concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines Review article / M. Zura, A. Kozmar, K. Sakic [et al.] // *Immunobiology.* — 2012. — Vol. 217 (6). — P. 622–627. — DOI: 10.1016/j.imbio.2011.10.018.
18. The effects of general and spinal anesthesia on systemic inflammatory response in patients undergoing total knee arthroplasty / M. Eroglu, S. Kokulu, H. B. Koca [et al.] // *Ekleml. Hastalik. Cerrahisi.* — 2016. — Vol. 27 (3). — P. 153–159. — DOI: 10.5606/ehc.2016.31.
19. Differential general anesthetic effects on microglial cytokine expression / X. Ye, Q. Lian, M. F. Eckenhoﬀ [et al.] // *PLoS ONE.* — 2013. — Vol. 8 (1). — Article ID : e52887. — DOI: 10.1371/journal.pone.0052887.
20. Plaschke K. Surgery-induced changes in rat IL-1 β and acetylcholine metabolism: role of physostigmine / K. Plaschke, A. K. Muller, J. Kopitz // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2014. — Vol. 41 (9). — P. 663–670. — DOI: 10.1111/1440-1681.12267.

Стаття надійшла до редакції 02.04.2018

STUDY OF THE CYTOKINE PROFILE AT SURGERIES ON THE LUMBAR SPINE: INFLUENCE OF THE METHOD OF ANESTHESIA

M. V. Lyzogub ¹, F. S. Leontyeva ¹, A. G. Skidanov ¹, V. K. Piontkovsky ²

¹ Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

² CHI «Rivne Regional Clinical Hospital». Ukraine

✉ Mykola Lyzogub, PhD: nlizogub@gmail.com

✉ Frieda Leontyeva, PhD in Biol. Sci.: alwisia@i.ua

✉ Artem Skidanov, Candidate in Med. Sci., PhD: skidanov_artem@ukr.net

✉ Valentyn Piontkovsky, PhD in Traumatology and Orthopaedics: pion_val@ukr.net