

УДК: 616.351-0066-059-089.5.83

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.В. Авдеев<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>1</sup>, С.И. Савосина<sup>1,2</sup>, В.В. Фальтин<sup>1</sup>, Л.В. Гердт<sup>1</sup>, М.Н. Стахеева<sup>1</sup>, С.А. Тузиков<sup>1,3</sup>

Томский НИИ онкологии<sup>1</sup>

ГБУЗ «Кемеровский областной онкологический диспансер», г. Кемерово<sup>2</sup>

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, г. Томск<sup>3</sup>

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: serg\_avdeev@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

Проведен сравнительный анализ эффективности обеспечения и течения периоперационного периода у 53 больных операбельным раком прямой кишки. В основной группе (n=29) в качестве интраоперационного обезболивания применялась упреждающая анестезия на основе инфузионной грудной эпидуральной анальгезии. В контрольной группе (n=24) пациентов оперировали в условиях анестезии с использованием севофлюрана и фентанила. Установлено, что в основной группе отмечается более адекватное течение анестезиологического этапа периоперационного периода. Упреждающая анестезия на основе периоперационной инфузионной грудной эпидуральной анальгезии обеспечивает надежную блокаду ноцицептивных и чувствительных рецепторов и проводящих нервных путей и обеспечивает нормализацию стрессового ответа, а также уменьшает выраженность системной воспалительной реакции за счет стимуляции продукции противовоспалительных цитокинов.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, хирургическое лечение, упреждающая анестезия, цитокины, гормоны стресс-реализующей системы.

Рак прямой кишки (РПК) по частоте заболеваемости занимает одно из ведущих мест среди злокачественных опухолей. Наиболее часто РПК диагностируется у больных старших возрастных групп, когда течение опухолевого процесса сочетается с коморбидной патологией, ограничивающей функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, систем метаболизма и естественной детоксикации. Кроме того, для онкологических больных характерно проявление системных расстройств, обусловленных опухолевым ростом. К ним относят гиповолемию, интоксикацию, связанную с ростом или распадом опухоли, гипопропротеинемию, анемию, расстройства системы гемостаза, иммуносупрессию и др. [1, 7, 19, 21]. Эти нарушения гомеостаза создают неблагоприятный фон для противоопухолевого лечения, разные методы которого сами по себе являются агрессивными факторами воздействия. В частности, по мнению ряда авторов, предоперационная лучевая терапия, проведенная по поводу местнораспространенного РПК, в послеоперационном периоде является дополнительным фактором риска развития несостоятельности колоанальных анастомозов [2, 8].

При высокой травматичности операций, чем отличаются радикальные вмешательства по поводу новообразований органов брюшной полости и

малого таза, эти изменения, первоначально имеющие компенсаторно-приспособительный характер, становятся избыточными, приобретая, таким образом, четко очерченную патологическую направленность. Хирургический стресс-ответ становится основной причиной послеоперационной дисфункции различных органов и систем, что диктует необходимость поиска подходов к его коррекции [3, 5, 12, 15]. В связи с этим ограничение выраженности хирургического стресс-ответа становится одной из ведущих задач анестезии и послеоперационной интенсивной терапии [3, 9, 16].

В последние годы в онкоанестезиологии широкое применение получила методика упреждающей мультимодальной комбинированной анестезии. Преимуществом такого подхода является максимальное обезболивание при минимуме побочных эффектов [17, 18]. Трехкомпонентная грудная эпидуральная анальгезия предусматривает: введение малых доз местного анестетика наропина в низких концентрациях, введение микродоз фентанила, введение  $\alpha_2$ -агониста (адrenalина), снижая, таким образом, частоту и выраженность побочных эффектов эпидуральной анестезии. Кроме того, эпидуральное введение местных анестетиков создает симпатическую блокаду, которая вызывает перераспределение кровотока между структурами пищеварительного тракта в пользу органов, попавших в зону блокады [1, 3, 7].

✉ Авдеев Сергей Вениаминович, serg\_avdeev@mail.ru

Упреждающее обезболивание в классическом варианте начинается до хирургического разреза и продолжается как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Такая методика анальгезии существенно уменьшает болевую реакцию на хирургическое вмешательство, воспалительную боль после операции и способствует снижению периферической и центральной сенсibilизации [1, 3]. Грудная эпидуральная анальгезия (ГЭА) может быть использована для премедикации, так как модулирует гемодинамические изменения во время индукции, достигает максимального эффекта во время и после операции; снижает риск ишемии миокарда в течение операции и уменьшает потребность ингаляционных анестетиков и опиоидов во время хирургического вмешательства [3]. В случае ее продления не менее 24–48 ч трансформируется в лечебную основу быстрого послеоперационного восстановления, направленную не только на эффективное обезболивание, но и на раннюю активизацию, снижение вероятности возможных осложнений и летальности [4].

Ведущая роль в развитии воспалительных послеоперационных осложнений при операциях по поводу рака прямой кишки в условиях комбинированного лечения отводится синдрому системной воспалительной реакции (ССВР). Хирургическое вмешательство при РПК сопряжено с мощной ноцицептивной импульсацией из операционной раны, массивным цитолизом клеток, значительной кровопотерей, охлаждением организма, что может усиливаться на фоне остаточных токсических эффектов предоперационной химиолучевой терапии [15, 20]. Эти процессы способствуют активации каскада гуморальных факторов воспаления, среди которых ведущая роль в развитии ССВР отводится эндогенным цитокинам [6, 11, 14], что позволяет рассматривать их в качестве дополнительных маркеров оценки эффективности анестезиологического пособия при хирургическом и комбинированном лечении больных РПК.

**Цель исследования** – оценить влияние грудной эпидуральной анальгезии на уровень цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде при комбинированном лечении рака прямой кишки.

### Материал и методы

В исследование были включены 53 больных РПК II–III стадий, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении Томского НИИ онкологии и в отделении абдоминальной хирургии ГУЗ ОКОД г. Кемерово в период с 2011 по 2014 г., из них 24 (45,3 %) мужчины и 29 (54,7 %) женщины. Возраст больных варьировал от 30 до 82 лет (средний возраст –  $60,5 \pm 9,4$  года). Пациенты были разделены на две репрезентативные группы, формирование которых проводилось проспективно, методом «случай-контроль».

I (основная) группа – 29 больных раком прямой кишки, получивших хирургическое лечение в условиях упреждающей продленной эпидуральной анальгезии в модификации G. Niemi и H. Breivik. Методика анестезии. Катетеризировали эпидуральное пространство на уровне Th<sub>IX–XI</sub>. После введения тест-дозы 40 мг лидокаина за 25–30 мин до разреза в катетер вводили: 0,2 % р-ра наропина – 47 мл, фентанила – 0,1 мг, адреналина – 0,1 мг. В течение периода насыщения (20 мин) смесь инфузирвалась со скоростью 20 мл/час, затем скорость снижалась до 8–12 мл/час в зависимости от обширности операции. Индукция осуществлялась диприваном 2–2,5 мг/кг. Эндотрахеально проводили ингаляцию севофлюраном 0,3–1,5 об%, а также внутривенное введение 0,005 % р-ра фентанила в травматичные моменты операции по показаниям. Послеоперационную анальгезию осуществляли непрерывным, контролируемым пациентом введением в эпидуральное пространство раствора наропина, фентанила и адреналина со скоростью 3–5 мл/час.

II (контрольная) группа – 24 больных раком прямой кишки, получившие хирургическое лечение в сопровождении комбинированной анестезии с использованием севофлюрана и опиоидных анальгетиков. Премедикацию осуществляли в операционной введением 0,5 % реланиума – 2 мл, 0,005 % фентанила – 2 мл, 0,1 % атропина – 0,5 мл. Индукция осуществлялась диприваном в дозе 2 мг/кг веса, затем на фоне введения миорелаксантов выполнялась интубация трахеи. Далее проводилась эндотрахеальная ингаляция севофлюрана 1,5–3,0 об%, во время наиболее травматичных этапов операции, с учетом вегетативных реакций и показателей гемодинамики, дополнительно осуществлялось внутривенное введение 0,005 % р-ра фентанила.

По основным прогностическим критериям (пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, стадия и распространенность опухолевого процесса) сравниваемые группы были однородны. В обеих группах до начала лечения была получена морфологическая верификация – во всех случаях опухоль носила характер аденокарциномы различной степени дифференцировки. У большинства больных в сравниваемых группах диагностировано поражение нижеампулярного отдела прямой кишки – в 13 (44,8 %) и 11 (45,8 %) случаях соответственно. В предоперационном периоде всем пациентам I (основной) группы была проведена лучевая терапия по радикальной программе в СОД 40–54,1 Гр. Объем хирургического вмешательства в обеих группах включал выполнение принципиальной билатеральной аорто-подвздошной лимфодиссекции. Статистически значимых различий в объемах выполненных операций не выявлено (табл. 1).

Влияние методики анестезиологического обеспечения на эндокринные и метаболические по-

Таблица 1

## Сравнительная характеристика выполненных операций у больных сравниваемых групп

Объем операции	I группа (n=29)	II группа (n=24)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	6 (20,7 %)	6 (25,0 %)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки (БАР) с колоанальным анастомозом, превентивная колостома	11 (37,9 %)	9 (37,5 %)
Передняя/низкая передняя резекция прямой кишки, превентивная колостома	12 (41,4 %)	9 (37,5 %)

казатели оценивали, определяя уровень гормонов стресс-реализующей системы (кортизол, инсулин, СТГ) и цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, -10, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в периоперационном периоде. Концентрацию цитокинов и кортизола определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), ООО «ХЕМА» (Москва) и «Insulin ELISA» (DRG, Germany). Уровень гормонов и цитокинов в сыворотке крови исследовался накануне вмешательства (фон), во время (на наиболее травматичном этапе – мобилизация макропрепарата) и по окончании операции (ушивание лапаротомной раны), а также на 1-е и 3-и сут после операции.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA6 for Windows. Для описания были использованы следующие показатели: Me (медиана), QL (25 процентиль), QU (75 процентиль). Достоверность различий изучаемых данных

проверяли при помощи непараметрических критериев U-критерия Манна – Уитни, W-критерия Уилкоксона и анализа повторных измерений Фридмана. Достоверность различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия  $\chi^2$ . Различия величин считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

При дисперсионном анализе уровня провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8,) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) в различные сроки периоперационного периода в зависимости от методики анестезиологического пособия установлено, что до операции их значения у больных сравниваемых групп были одинаковыми, за исключением ИЛ-6. Его уровень был незначимо выше в основной группе – 5,6 (2,3–10,5) пг/мл по сравнению с контрольной – 2,7 (1,8–4,6) пг/мл. Поскольку всем больным в основной группе проводилась предоперационная лучевая терапия, мы

Таблица 2

## Динамика изменений уровня цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде в зависимости от методики анестезии (Me (Q1-Qu), p)

Показатели	Фон (до операции)		Во время операции		По окончании операции		1-е сут после операции		3-и сут после операции	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1,8 (1,03–2,6)	1,9 (0,7–0,9)	1,8* (1,2–2,1)	0,7 (0,5–0,8)	1,9* (1,3–2,3)	0,8 (0,6–1,1)	2,2 (1,5–2,3)	1,9 (0,6–2,3)	1,6* (1,3–2,1)	0,89 (0,7–1,0)
ИЛ-6, пг/мл	5,6 (2,3–10,5)	2,7 (1,8–4,6)	16,0* ** (10,5–25,5)	4,4 (1,9–4,9)	33,7* ** (18,1–46,4)	23,7 (12,1–36,4)	22,3* ** (12,9–32,1)	23,9** (16,7–34,7)	29,0* ** (16,8–38,9)	17,7** (8,2–23,3)
ИЛ-8, пг/мл	20,4 (12,7–24,1)	25,4 (16,0–50,1)	6,5* (3,6–12,9)	17,9 (9,0–28,1)	7,6* (3,5–15,4)	13,3 (7,8–20,3)	7,5* ** (6,5–10,0)	20,1 (12,2–30,5)	7,9* ** (5,8–13,3)	12,6** (4,7–20,5)
ИЛ-10, пг/мл	3,6 (2,6–4,4)	2,1 (1,8–2,8)	10,3* (4,5–19,3)	1,9 (1,7–2,9)	24,9* ** (7,5–32,8)	5,6 (3,5–17,5)	11,6* ** (7,9–13,4)	3,9 (2,5–4,5)	7,9* ** (5,8–13,3)	12,6** (4,7–20,5)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	1,8 (1,6–2,6)	1,5 (1,4–1,6)	1,5 (1,2–1,7)	1,1 (0,9–1,7)	1,6* (1,0–2,2)	1,2 (0,9–2,0)	1,8 (1,6–2,1)	1,72 (1,5–2,8)	1,7* (1,1–2,0)	2,8** (2,1–3,3)
Инсулин, мкМЕ/мл	8,6 (5,1–12,6)	2,5 (1,6–4,0)	6,2* (3,8–9,2)	1,5 (1,2–2,0)	7,99* (5,5–11,5)	2,1 (1,7–6,2)	17,2* ** (11,8–26,5)	7,4 (2,5–11,1)	24,7* ** (20,2–28,1)	3,8 (1,9–6,5)
СТГ, мМЕ/л	3,1 (1,6–4,4)	1,4 (0,6–3,1)	1,6* (1,0–2,2)	10,1* (5,2–16,6)	13,1* ** (5,1–22,6)	4,5 (1,4–4,5)	8,3* ** (5,2–12,3)	1,3 (0,7–4,2)	6,7* (1,3–25,9)	1,4 (0,6–3,5)
Кортизол, нмоль/л	393 (304–457)	811 (589–1089)	689* ** (587–821)	1402** (1240–1603)	764* ** (769–849)	849 (637–1265)	338* (282–447)	575 (504–691)	564 (349–754)	480 (312–618)

Примечание: \* – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ); \*\* – различия статистически значимые по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,01$ ).

связываем этот феномен с постлучевыми изменениями в первичной опухоли и параректальной клетчатке.

На начальных этапах (мобилизация макропрепарата и ушивание лапаротомной раны) периоперационного периода в обеих группах отмечалась разнонаправленная динамика этих показателей. Причем в I (основной) группе наиболее выраженные изменения отмечены со стороны уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, этот показатель был значимо выше ( $p < 0,01$ ) как в сравнении с дооперационным уровнем, так и по отношению к аналогичным показателям в контрольной группе (табл. 2). В дальнейшем, на 1-е и 3-и сут послеоперационного периода, у больных основной группы, получавших продленную эпидуральную анальгезию, наблюдается плавное снижение уровня ИЛ-6, тогда как в контрольной группе его значения монотонно нарастают – с 4,4 (1,9–4,9) пг/мл (на этапе мобилизации) до 23,9 (16,7–34,7) пг/мл (на 1-е сут после операции). Изменения экспрессии ИЛ-8 демонстрируют обратную зависимость, в основной группе он значимо снижается по сравнению с фоновыми показателями – с 20,4 (12,7–24,1) пг/мл до 6,5 (3,6–12,9) пг/мл ( $p < 0,01$ ), сохраняясь примерно на одном уровне в течение всего анализируемого периода. При этом в каждой контрольной точке периоперационного периода уровень ИЛ-8 был значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Выявленные изменения уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, -8 могут свидетельствовать о более высокой степени выраженности воспалительных реакций у больных контрольной группы, не получавших упреждающую анестезию по представленной методике.

При анализе динамики уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (табл. 2) определяется четкая тенденция увеличения продукции данного маркера на всех этапах периоперационного периода в основной группе, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на возрастание уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и -8. Кроме того, после резкого возрастания концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови, зафиксированного у больных основной группы на этапах мобилизации опухоли – 10,3 (4,5–19,3) пг/мл и окончания операции – 24,9 (7,5–23,8) пг/мл, в дальнейшем наблюдается его неуклонное снижение до уровня 7,9 (5,8–13,3) пг/мл, определяемого на 3-и сут после операции. Напротив, в контрольной группе в течение всего периоперационного периода отмечается стойкое снижение значений ИЛ-10, за исключением показателей на 3-и сут после вмешательства – 12,6 (4,7–20,5) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Побочные изменения могут свидетельствовать о чрезмерном напряжении адаптационных систем гомеостаза у оперированных больных в группе контроля. Известно, что этот временной отрезок является наиболее критичным этапом периоперационного периода, обычно при неблагоприятном течении к 3-м сут

реализуются гнойно-воспалительные послеоперационные осложнения.

Более наглядно преимущество упреждающей периоперационной анестезии на основе ГЭА проявляется при анализе динамики уровня гормонов стресс-реализующей системы, в первую очередь кортизола. Действительно, его значение в основной группе больных незначительно повышалось во время операции, на этапе мобилизации макропрепарата, по сравнению с фоновым уровнем до операции, оставаясь в последующем в пределах значений физиологической нормы, равной 140–640 нмоль/л, в течение всего анализируемого периода (табл. 2). Тогда как во II (контроль) группе на этом же, наиболее травматичном этапе операции уровень кортизола резко возрастал до 1402 (1240–1603) нмоль/л (табл. 2), что было значимо выше показателей как до начала лечения – 811 (589–1089) нмоль/л ( $p < 0,001$ ), так и аналогичных значений в I (основной) группе – 689 (587–821) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом концентрация СТГ резко возросла до уровня верхней границы нормы – 10,1 (5,2–16,6) мМЕ/мл ( $p < 0,001$ ), что сопровождалось критически низким значением инсулина сыворотки крови – 1,5 (1,2–2,0) МЕ/мл. В основной группе аналогичные показатели равнялись 1,6 мМЕ/мл (1,0–2,2) ( $p < 0,001$ ) и 6,2 МЕ/мл (3,8–9,2) ( $p < 0,001$ ) соответственно. Указанная тенденция у больных РПК контрольной группы сохранялась в дальнейшем, что на фоне умеренного роста уровня экспрессии провоспалительных цитокинов указывает на выраженное напряжение адаптационно-метаболических реакций с развитием стресса и означает переход метаболизма на катаболический путь [13, 15]. В итоге стресс-реакция в группе контроля начинала разрешаться лишь на 3-и сут послеоперационного периода, что подтверждалось нормализацией уровня кортизола до 480 (312–618) нмоль/л и повышением концентрации инсулина в сыворотке крови до 3,8 (1,9–6,5) МЕ/мл.

Таким образом, на основании анализа динамики уровня цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде при хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки показана большая эффективность методики упреждающей периоперационной анестезии на основе ГЭА. Полученные лабораторные данные коррелируют с клиническими результатами, в основной группе наблюдалось более благоприятное течение послеоперационного периода, не было явлений пареза кишечника, который, по данным литературы, часто возникает при подобных хирургических вмешательствах [8, 10]. Напротив, отмечено более быстрое восстановление перистальтической деятельности кишечной трубки, что позволило сократить сроки пребывания больных в отделении реанимации и раньше начать энтеральное питание. Несмотря на наличие постлучевых изменений в зоне вмешательства (всем больным в основной группе проводилась

Таблица 3

## Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	I группа (n=29)	II группа (n=24)
Несостоятельность колоанального анастомоза при БАР (апикальный некроз низведенной сигмовидной кишки)	1 (3,4 %)	2 (8,3 %)
Эвентрация	1 (3,4 %)	-
Урологические осложнения (гипо-, атония мочевого пузыря)	3 (10,3 %)	-
Постгеморрагическая анемия	-	2 (8,3 %)
Послеоперационный психоз	-	1 (4,2 %)
Венозный тромбоз	-	1 (4,2 %)
Всего больных с осложнениями	5 (17,2 %)	6 (25,0 %)

предоперационная лучевая терапия), что рядом авторов рассматривается в качестве неблагоприятного прогностического фактора по риску развития послеоперационных осложнений при РПК [2, 8], в сравниваемых группах их количество значительно не отличалось. В I (основной) группе послеоперационные осложнения возникли у 5 (17,2 %) пациентов, во II (контрольной) – у 6 (25,0 %) больных, статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Однако характер осложнений в сравниваемых группах существенно отличался, в основной группе преобладали урологические расстройства, что связано с комбинированным характером лечения, в контрольной – гнойно-септические и постгеморрагические послеоперационные осложнения (табл. 3). Следует отметить, что небольшой объем выборки не позволил выявить значимых различий по виду осложнений в сравниваемых группах больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Пак А.В., Байков А.Н. Оптимизация обеспечения периоперационного периода при радикальном хирургическом лечении рака желудка // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11, № 1. С. 135–140.
2. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6. С. 5–12.
3. Горобец Е.С. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли. Петрозаводск, 2009. С. 147–158.
4. Горяев Р.В. Оценка эффективности и безопасности продленной эпидуральной анальгезии после онкологических колопроктологических вмешательств // Онкологическая колопроктология. 2012. № 2. С. 40–45.
5. Грицан А.И., Бегельдинов Р.Т., Ростовцев С.И. Сравнительный анализ методов анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах по поводу колоректального рака // Сибирское медицинское обозрение. 2012. № 5. С. 56–61.
6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 3. С. 20–35.
7. Любошевский П.А., Лилеев Д.В., Забусов А.В. Влияние методики анестезии и анальгезии на метаболические и воспалительные изменения в послеоперационном периоде // Эфферентная терапия. 2011. Т. 17, № 3. С. 86–88.
8. Половинкин В.В., Порханов В.А., Завражной А.А., Волков А.В., Халафян А.А. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза после операций по поводу рака прямой кишки // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 7. С. 106–112.
9. Тиммербаев В.Х., Смирнова О.В., Генев П.Г., Олейникова О.Н., Реброва О.Ю. Оценка обезболивания пациентов с использованием различных схем мультимодальной анальгезии после травматичных гинекологических операций // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 2. С. 32–37.
10. Чиссов В.И., Франк Г.А., Сидоров Д.В., Майновская О.А., Троцкий А.А., Ложкин М.В., Гришин Н.А., Петров Л.О. Результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки // Российский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 4–7.
11. Cai X.H., Wang S.P., Chen X.T., Peng S.L., Cao M.H., Ye X.J., Yang Y.Z. 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. Vol. 27 (3). P. 387–389.
12. Halabi W.J., Jafari M.D., Nguyen V.O., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J., Pigazzi A. A nationwide Analysis of the Use and Outcomes of Epidural Analgesia in Open Colorectal Surgery // J. Gastrointest. Surg. 2013. Vol. 17 (6). P. 1130–1137. doi: 10.1007/s11605-013-2195-4.
13. Holzheimer R.G., Steinmetz W. Local and systemic concentrations of pro- and antiinflammatory cytokines in human wounds // Eur. J. Med. Res. 2000. Vol. 5. P. 347–355.
14. Kvarnström A., Swarling T., Kurlberg G., Bengtson J.P., Bengtson A. Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2013. Vol. 61 (5). P. 407–411. doi: 10.1007/s00005-013-0239-9.
15. Kvolik S., Glavas-Obrovac L., Sakic K., Margaretic D., Karner I. Anaesthetic implications of anticancer chemotherapy // Eur. J. Anaesthesiol. 2003. Vol. 20 (11). P. 859–871.
16. Nau C. From preemptive to preventive analgesia // Anaesthesist. 2013. Vol. 62 (10). P. 787–788. doi: 10.1007/s00101-013-2250-2.

17. Penprase B., Brunetto E., Dahmani E., Forthoffer J.J., Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature // *AORN J.* 2015. Vol. 101 (1). P. 94–105. doi: 10.1016/j.aorn.2014.01.030.

18. Rosero E.B., Joshi G.P. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? // *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. Vol. 134 (4 Suppl. 2). 85S–93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.

19. Sachs D., Cunha F.Q., Poole S., Ferreira S.H. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity // *Pain.* 2002. Vol. 96 (1–2). P. 89–97.

20. Tada N., Tsuno N.H., Kawai K., Muro K., Nirei T., Ishihara S., Sunami E., Kitayama J., Watanabe T. Changes in the plasma levels of cytokines/chemokines for predicting the response to chemoradiation therapy in rectal cancer patients // *Oncol. Rep.* 2014. Vol. 31 (1). P. 463–471. doi: 10.3892/or.2013.2857.

21. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Immune activation: the role of pro cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states // *Pain.* 1995. Vol. 63 (3). P. 289–302.

Поступила 1.06.14

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Авдеев Сергей Вениаминович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, Томский НИИ онкологии. E-mail: svanaesth@oncology.tomsk.ru . SPIN-код: 8433-4153.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, торако-абдоминальное отделение, Томский НИИ онкологии. E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

**Савосина Светлана Игоревна**, врач-анестезист-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово

**Фальтин Владимир Владимирович**, младший научный сотрудник, отделение анестезиологии-реанимации, Томский НИИ онкологии

**Гердт Любовь Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач-лаборант, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: immun@oncology.tomsk.ru

**Стахеева Марина Николаевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: StakheevaM@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7804-0361.

**Тузиков Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торако-абдоминальным отделением, Томский НИИ онкологии. E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru . SPIN-код: 5662-6431.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF EPIDURAL ANESTHESIA IN TREATMENT OF RECTAL CANCER

**S.V. Avdeev<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>1</sup>, S.I. Savosina<sup>1,2</sup>, V.V. Faltin<sup>1</sup>, L.V. Gerdt<sup>1</sup>, M.N. Stakheeva<sup>1</sup>, S.A. Tuzikov<sup>1,3</sup>**

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk<sup>1</sup>,  
Kemerovo Regional Cancer Center, Kemerovo<sup>2</sup>,  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>3</sup>  
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, e-mail: serg\_avdeev@mail.ru<sup>1</sup>

#### Abstract

The comparative analysis of the efficacy of anesthetic management in 53 patients with operable rectal cancer was carried out. In the study group patients (n=29), preemptive thoracic epidural analgesia was used. In the control group, (n=24), anesthesia was induced with sevoflurane and fentanyl. Preemptive thoracic epidural analgesia provided a reliable blockade of nociceptors and neural pathways, normalized stress response and decreased the severity of the systemic inflammatory response by stimulating the production of anti-inflammatory cytokines.

**Key words: colon cancer, surgical treatment, preemptive anesthesia, cytokines, hormones of stress-realizing system.**

#### REFERENCES

1. Avdeev S.V., Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Pak A.V., Volkov M.Yu., Baikov A.N. Optimization of the maintenance perioperative period radical surgical carcinoma of stomach // *Bulleten' sibirskoj mediciny.* 2012. Vol. 11 (1). P. 135–140. [in Russian]

2. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemoradiotherapy for rectal cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2012. № 6. P. 5–12. [in Russian]

3. Gorobec E.S. Selected lectures on regional anesthesia and postoperative pain management. Petrozavodsk, 2009. P. 147–158. [in Russian]

4. Garyaev R.V. Safety and efficacy of prolonged epidural analgesia after oncologic colorectal surgery // *Onkologicheskaja koloproktologija.* 2012. № 2. P. 40–45. [in Russian]

5. Gritsan A.I., Begeldinov R.T., Rostovtsev S.I. Comparative analysis of methods anesthesia during surgical interventions relatively colorectal cancer // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2012. № 5. P. 56–61. [in Russian]

6. Demyanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnostic value of cytokine studies in clinical practice // *Citokiny i vospalenie.* 2003. Vol. 2 (3). P. 20–35. [in Russian]

7. Ljuboshevskij P.A., Lileev D.V., Zabusov A.V. Influence of anesthesia and analgesia on metabolic and inflammatory changes in postoperative period // *Jefferentnaja terapija*. 2011. Vol. 17 (3). P. 86–88. [in Russian]
8. Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Zavrazhnov A.A., Volkov A.V., Khalafian A.A. Risk factors anastomotic leak after surgery for rectal cancer // *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2013. № 7. P. 106–112. [in Russian]
9. Timerbaev V.H., Smirnova O.V., Genov P.G., Olejnikova O.N., Rebrova O.Yu. Assessment of pain relief in patients receiving different variants of multimodal analgesia after major gynecological surgery // *Anesteziologija i reanimatologija*. 2014. № 2. P. 32–37. [in Russian]
10. Chissoy V.I., Frank G.A., Sidorov D.V., Mainovskaya O.A., Troitsky A.A., Lozhkin M.V., Grishin N.A., Petrov L.O. Results of surgical and combination treatment for rectal cancer // *Rossijskiy onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 3. P. 4–7. [in Russian]
11. Cai X.H., Wang S.P., Chen X.T., Peng S.L., Cao M.H., Ye X.J., Yang Y.Z. 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. Vol. 27 (3). P. 387–389.
12. Halabi W.J., Jafari M.D., Nguyen V.Q., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J., Pigazzi A. A nationwide Analysis of the Use and Outcomes of Epidural Analgesia in Open Colorectal Surgery // *J. Gastrointest. Surg.* 2013. Vol. 17 (6). P. 1130–1137. doi: 10.1007/s11605-013-2195-4.
13. Holzheimer R.G., Steinmetz W. Local and systemic concentrations of pro- and antiinflammatory cytokines in human wounds // *Eur. J. Med. Res.* 2000. Vol. 5. P. 347–355.
14. Kvarnström A., Swartling T., Kurlberg G., Bengtson J.P., Bengtsson A. Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2013. Vol. 61 (5). P. 407–411. doi: 10.1007/s00005-013-0239-9.
15. Kvolik S., Glavas-Obrovac L., Sakic K., Margaretic D., Karner I. Anaesthetic implications of anticancer chemotherapy // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003. Vol. 20 (11). P. 859–871.
16. Nau C. From preemptive to preventive analgesia for // *Anaesthesiol.* 2013. Vol. 62 (10). P. 787–788. doi: 10.1007/s00101-013-2250-2.
17. Penprase B., Brunetto E., Dahmani E., Forthoffer J.J., Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature // *AORN J.* 2015. Vol. 101 (1). P. 94–105. doi: 10.1016/j.aorn.2014.01.030.
18. Rosero E.B., Joshi G.P. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? // *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. Vol. 134 (4 Suppl. 2). 85S–93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.
19. Sachs D., Cunha F.Q., Poole S., Ferreira S.H. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity // *Pain*. 2002. Vol. 96 (1–2). P. 89–97.
20. Tada N., Tsuno N.H., Kawai K., Muro K., Nirei T., Ishihara S., Sunami E., Kitayama J., Watanabe T. Changes in the plasma levels of cytokines/chemokines for predicting the response to chemoradiation therapy in rectal cancer patients // *Oncol. Rep.* 2014. Vol. 31 (1). P. 463–471. doi: 10.3892/or.2013.2857.
21. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Immune activation: the role of pro cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states // *Pain*. 1995. Vol. 63 (3). P. 289–302.

## ABOUT THE AUTHORS

**Avdееv Sergej Veniaminovich**, MD, DSc., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: serg\_avdееv@mail.ru

**Afanasjev Sergej Gennadjevich**, MD, DSc., Leading researcher, Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

**Savosina Svetlana Igorevna**, Kemerovo Regional Clinical Oncology Center

**Faltin Vladimir Vladimirovich**, Junior Researcher, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Tomsk Cancer Research Institute

**Gerdt Ljubov Viktorovna**, MD., PhD., physician assistant, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: immun@oncology.tomsk.ru

**Stakheeva Marina Nikolaevna**, MD, DSc., Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: StakheevaM@oncology.tomsk.ru

**Tuzikov Sergej Aleksandrovich**, MD, DSc., Professor, Head of The Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru