

УДК 616.137.73-005.7-07:577.175.53

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-156-165

Для цитирования: Хабаров Д.В., Сюткина И.П., Королева Е.Г., Смагин А.А., Кочеткова М.В., Демура А.Ю. Динамика маркеров стресс-реакции при эмболизации маточных артерий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 156–165

Динамика маркеров стресс-реакции при эмболизации маточных артерий

Хабаров Д.В., Сюткина И.П., Королева Е.Г., Смагин А.А., Кочеткова М.В., Демура А.Ю.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ)
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка иммунобиохимических маркеров стресс-реакции при эмболизации маточных артерий (ЭМА), оценка связи выраженности эндокринного и иммунного ответа с выраженностью болевого синдрома.

Материал и методы. Пациенткам ($n = 62$) в возрасте 31–56 лет с диагнозом «симптомная множественная миома тела матки» выполнена ЭМА, анальгезия достигалась внутривенным введением наркотических и ненаркотических анальгетиков. Исследован иммунобиохимический профиль стресс-реакции (IL-1, IL-6, TNF α , IL-4, IL-10, С-реактивный протеин (CRP), адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол, глюкоза крови) в динамике, на четырех точках контроля (исходный уровень, через 2 ч после окклюзии маточных артерий, через 24 и 48 ч после операции). Болевой синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), с помощью гемодинамического профиля.

Результаты. Окклюзия маточных артерий и ишемия в миоматозных узлах ведет к развитию стресс-реакции: увеличение концентрации в сыворотке крови провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, CRP, гормонов стресса (АКТГ, кортизола), уровня гликемии. Болевой синдром разной степени интенсивности регистрируется в 100% случаев, 18% пациенток испытывали выраженные болевые ощущения (7–10 баллов по ВАШ).

Заключение. Максимальный прирост иммунобиохимических маркеров стресса совпадает по времени с максимальными проявлениями болевого синдрома. Выявлена необходимость оптимизации методов анальгезии при выполнении ЭМА с использованием в качестве контроля иммунобиохимических маркеров стресс-реакции, учитывая гемодинамический профиль и данные ВАШ.

Ключевые слова: эмболизация маточных артерий, стресс-реакция, болевой синдром, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно мировым исследованиям, миома матки встречается у 20% женщин старше 30 лет и более чем у 40% женщин старше 40 лет. Альтернативой хирургическому лечению в настоящее время стало использование эмболизации маточных артерий (ЭМА) – наиболее щадящего

и минимально инвазивного, органосохраняющего метода [1, 2]. Операция эмболизации является малотравматичной, выполняется в условиях местной анестезии с элементами седации [3, 4]. Вместе с тем в результате эндоваскулярной операции в ближайшем послеоперационном периоде развивается клиническая картина постэмболического синдрома, одним из основных проявлений которого является боль различной интенсивности. Выраженность боли, скорее всего, определя-

✉ Хабаров Дмитрий Владимирович, e-mail: hdv@ngs.ru.

ется индивидуальной чувствительностью, которая зависит от характера антиноцептивной системы данной конкретной больной [2, 5, 6].

Системная реакция организма на хирургическую травму складывается из эндокринного стресс-ответа, включающего в себя активацию симпатической нервной системы, секрецию гормонов гипофиза, инсулинорезистентность и системный воспалительный (иммунный) ответ, проявляющийся продукцией цитокинов, реакцией острой фазы, нейтрофильным лейкоцитозом, пролиферацией лимфоцитов [7–9]. Для адекватного обеспечения защиты организма от боли необходимо контролировать интенсивность ноцицептивной информации от области повреждения на безопасном уровне на всем пути передачи данного сигнала, устранить стрессовые гемодинамические, эндокринные и метаболические реакции, предотвратить психологическое восприятия боли и сопутствующие ей эмоциональные реакции [9, 10]. Поэтому изучение маркеров стресс-реакции и оптимизация методов обезболивания при оперативных вмешательствах являются актуальной научной проблемой.

Цель исследования – оценка иммунобиохимических маркеров стресс-реакции при ЭМА, оценка связи выраженности эндокринного и иммунного ответа с выраженностью болевого синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 62 больных в возрасте 31–56 лет с диагнозом «симптомная множественная миома тела матки», находившихся в гинекологическом отделении клиники НИИКЭД. Критерии включения: верифицированный диагноз «интерстициальная или интерстициально-субсерозная множественная миома тела матки», проведение операции эмболизации маточных артерий, анестезиологический риск I–II по American Society of Anesthesiologists (ASA), отсутствие болевого синдрома, вызванного сопутствующей патологией.

Ангиохирургическое вмешательство производилось в условиях рентгеноперационной. Доступ к маточным артериям осуществлялся посредством пункции правой бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера с использованием местной анестезии раствором лидокаина. В качестве эмболизата использовались микроэмболы Contour PVA 710–1000 microns и микроэмболы MeriMedical 500–700. В качестве рентгенконтраста использовался йопамидол 370 мг/мл. Средняя продолжительность операции составила ($43 \pm 0,9$) мин.

Обезболивание производилось с использованием наркотических и ненаркотических анальгетиков по стандартным показаниям для обеспечения адекватной анальгезии: внутривенное введение кетопрофена 100 мг с момента поступления пациентки в операционную и введение промедола на момент эмболизации маточных артерий.

Оценка эффективности проводилась на основе мониторинга гемодинамических показателей, динамической оценки маркеров стресс-реакции. В послеоперационном периоде пациентки заполняли дневник болевых ощущений, где им предлагалось дать характеристику болевому синдрому, в том числе с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ); оценить в динамике наличие, степень выраженности болей. При указании на наличие болевого синдрома предлагалось оценить интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность, влияние на сон и качество жизни.

Производилась оценка иммунобиохимического профиля стресс-реакции, включавшая оценку уровня в сыворотке крови провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, С-реактивного протеина (CRP); оценка гормонального фона (гормонов стресса) – адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола; оценка уровня гликемии.

Исследование цитокинов проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем: Human IL-1beta Platinum ELISA Bender MedSystems GmbH, (Австрия BMS224HS); IL-10 Platinum ELISA, BMS215/2 BMS215HS, Bender MedSystems GmbH (Австрия); Human TNF-alpha Platinum ELISA, BMS223/4 BMS223HS Bender MedSystems GmbH (Австрия); CRP, HS (C-Reactive Protein) EIA3954 DRG International Inc. (США). Количественное определение адренкортикотропного гормона производили в плазме, обработанной ЭДТА, на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, Германия), количественное определение кортизола в сыворотке крови – на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, Германия). На анализаторе Beckman Coulter AU480 (Япония) проводилось определение уровня гликемии гексокиназным методом, С-реактивного протеина – иммунотубидометрическим методом.

Гемодинамический профиль включал оценку электрокардиограммы (ЭКГ), частоты сердечных сокращений, неинвазивное измерение артериального давления (АД) (систолического, диастолического, среднего (ср)); мониторинг насыщения

гемоглобина кислородом. Исследование проводилось с использованием монитора Nihon Kohden (Япония).

Контроль вышеуказанных параметров производился на следующих этапах:

- 1) при поступлении пациентки в операционную (исходный уровень);
- 2) через 2 ч после окклюзии маточных артерий;
- 3) через 24 ч после операции;
- 4) через 48 ч после операции.

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 19 (19.0.0.1). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с применением критерия Колмогорова – Смирнова. Для нормально распределенных выборок вычисляли следующие характеристики: среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней арифметической (m). Данные в этом случае представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Me), первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили, данные при этом представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me (Q1; Q3)$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (в виде количества обследуемых) и относительная частота проявления признака, %. Для определения статистической значимости различий в показателях, полученных в разные моменты времени, использовался критерий Фридмана. Для сравнения с исходным уровнем при соответствии нормальному закону распределения использовался парный критерий Стьюдента, в случае отсутствия согласия с нормальным законом – критерий Вилкоксона. Различие двух сравниваемых величин считали статистически значимым при уровне значимости

$p < 0,05$. Оценка взаимосвязи показателей проводилась посредством рангового коэффициента корреляции (r) по Спирмену. Корреляционная связь оценивалась как сильная ($r > 0,75$), умеренная ($0,25 < r < 0,75$) и слабая ($r < 0,25$). Корреляционную связь считали статистической значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил $43,3 \pm 1,19$ (31–56 лет); индекс массы тела $26,58 \pm 1,06$. Пациентки соответствовали I (15) и II (47) группе анестезиологического риска по классификации ASA. Сопутствующая патология характеризовалась стадией компенсации или ремиссии (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Структура сопутствующей патологии обследованных пациенток	
Показатель	Количество, абс. (отн., %)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	24 (39)
Заболевания щитовидной железы	11 (18)
Анемия	10 (16)
Заболевания опорно-двигательной системы	7 (11)
Ожирение	12 (19)

Общие размеры матки не превышали 12–13 нед беременности, размеры миоматозных узлов до 70 мм в диаметре ($39,5 \pm 1,68$); узлы имели различную локализацию (исключение для ЭМА – субсерозные узлы на тонком основании).

Проведенный анализ не выявил значимых изменений гемодинамики. Уровень АДср не превышал ($80,9 \pm 1,86$) мм рт. ст. и не имел значимого прироста от исходных величин на всех этапах наблюдения (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Динамика уровня среднего АД (мм рт. ст.), $M \pm m$							
АДср исходно	АДср после ЭМА	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 6 ч	Через 8 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
$80,03 \pm 2,49$	$83,7 \pm 2,44$	$77,7 \pm 1,29$	$77,5 \pm 1,52$	$80,9 \pm 1,86$	$79,2 \pm 1,77$	$77,8 \pm 2,19$	$77,2 \pm 1,79$

Эндокринный ответ активируется афферентными стимулами из зоны операционного воздействия, хирургическое вмешательство является мощнейшим активатором секреции АКТГ и кортизола. При оценке эндокринно-метаболического компонента стресс-реакции после ЭМА отмечался статистически значимый прирост указанных гормонов. Мак-

симальные значения АКТГ регистрировались через 24 ч и составили $14,7 (10,2; 18,7)$ пг/мл (191% от исходного уровня $7,7 (5,8; 12,8)$ пг/мл), $p < 0,05$. В то же время зарегистрирован прирост сывороточной концентрации кортизола, достигающий $12,8 (10,2; 15,6)$ мкг/дл (150% от исходного уровня $8,6 (5,7; 10,9)$ мкг/дл), $p < 0,05$ (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Динамика уровня АКТГ и кортизола, <i>Me (Q1; Q3)</i>							
Параметр	Исходно	Через 2 ч	Прирост, %	Через 24 ч	Прирост, %	Через 48–60 ч	Прирост, %
АКТГ (пг/мл)	7,7 (5,8; 12,7)	13,5 (11,3; 17,5)*	175	14,7 (10,2; 18,7)*	191	13,7 (8,8; 17,8)*	179
Кортизол (мкг/дл)	8,6 (5,7; 10,9)	11,5 (9,5; 15,7)*	135	12,8 (10,2; 15,6)*	150	11,9 (9,9; 15,5)*	149

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными уровнями.

В ответ на хирургическую агрессию увеличивается продукция глюкозы за счет гликогенолиза в печени, индуцируемого симпатической адренергической стимуляцией. Повышение концентрации глюкозы в крови пропорционально

интенсивности хирургической травмы. Уже через 2 ч после ЭМА уровень гликемии значительно превышал исходные значения и сохранялся значимо повышенным в течение 24 ч послеоперационного периода (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Динамика уровня гликемии после ЭМА, ммоль/л, <i>M ± m</i>					
Исходно	Сразу	Через 2 ч	Через 6 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
5,42 ± 0,08	5,2 ± 0,09	6,06 ± 0,13*	7,13 ± 0,22*	6,13 ± 0,15*	5,98 ± 0,11

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Продукция цитокинов повышается пропорционально тяжести хирургической агрессии и отражает травматичность хирургического вмешательства. Эмболизация маточных артерий относится к малотравматичным и органосохраняющим методам лечения, что оказывает влияние на уровень выраженности как провоспалительного, так и противовоспалительного ответа. В целом в послеоперационном периоде наблюдался прирост концентрации цитокинов, но показатели во всех исследуемых группах не превышали референсных значений. При этом прирост концентрации как провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF α), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) от исходного уровня достигал статистически значимых значений. Максимальный прирост концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов совпадал по времени и регистрировался на 2–3-и сут после ЭМА.

Содержание IL-1 увеличилось по сравнению с исходными данными и составило 6,4 (5,5; 7,4) пг/мл (148 % от исходного уровня 4,3 (3,6; 5,3)

пг/мл), $p < 0,05$. Более значительные изменения концентраций в динамике наблюдались при определении содержания IL-6 в послеоперационном периоде. Отмечен рост данного показателя до 9,7 (7,9; 11,2) пг/мл (237% от исходного уровня 4,1 (2,9; 5,2) пг/мл), $p < 0,05$. Изучение секреции TNF α в динамике показало прирост показателей до 0,93 (0,62; 1,3) пг/мл (182% от исходного уровня 0,54 (0,40; 0,62) пг/мл), $p < 0,05$. Также увеличились показатели CRP до 4,9 (1,09; 9,1) мг/л (216% от исходного уровня 2,27 (0,62; 3,57)), $p < 0,05$.

Параллельно с ростом концентрации провоспалительных цитокинов увеличивались показатели и противовоспалительных цитокинов. Так, уровень концентрации IL-10 через 48 ч после ЭМА составил 8,6 (6,5; 9,7) пг/мл (181% от исходного уровня 4,7 (3,5; 5,4) пг/мл), $p < 0,05$. Аналогичная ситуация прослежена с изменением содержания IL-4, концентрация которого увеличилась до 4,4 (2,9; 5,3) пг/мл (188% от исходного уровня 2,3 (1,4; 3,4) пг/мл), $p < 0,05$. Полные данные приведены в табл. 5.

Т а б л и ц а 5

Динамика показателей воспалительного (иммунного) ответа после ЭМА, <i>Me (Q1; Q3)</i>							
Показатель	Исходно	Через 2 ч	Прирост, %	Через 24 ч	Прирост, %	Через 48 ч	Прирост, %
TNF α , пг/мл	0,54 (0,40; 0,62)	0,52 (0,46; 0,70)	101	0,7 (0,55; 0,95)*	137	0,93 (0,62; 1,3)*	182
IL-1, пг/мл	4,3 (3,6; 5,3)	4,6 (4,2; 5,75)	106	5,9 (5,2; 6,4)*	137	6,4 (5,5; 7,4)*	148
IL-4, пг/мл	2,3 (1,4; 3,4)	3,8 (3,2; 4,4)*	164	4,3 (2,8; 5,2)*	186	4,4 (2,9; 5,3)*	188
IL-6, пг/мл	4,1 (2,9; 5,2)	5,9 (4,2; 6,3)*	144	8,3 (6,9; 9,3)*	202	9,7 (7,9; 11,2)*	237
IL-10, пг/мл	4,7 (3,5; 5,4)	5,5 (4,5; 6,3)	116	7,5 (6,1; 7,9)*	158	8,6 (6,5; 9,7)*	181
CRP, мг/л	2,27 (0,62; 3,57)	2,51 (0,61; 3,97)	110	4,2 (0,62; 7,48)*	185	4,9 (1,09; 9,1)*	216

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными уровнями.

При анализе динамики болевых ощущений выявлено нарастание болевого синдрома через 4–8 ч после ЭМА с сохранением максимальных показателей в 1–2-е сут послеоперационного периода (табл. 6). Большая часть пациенток оценивали боль как слабую или умеренную, но 11 (18%

из 62) пациенток испытывали довольно сильные, 7–10 баллов по ВАШ, боли, которые повторно они бы не хотели ощущать. При этом 5 (8% из 62) женщин, описывали боль как «нестерпимую, ужасную, невыносимую», что отражалось в виде 10 баллов по ВАШ (табл. 7).

Т а б л и ц а 6

Оценка выраженности боли по ВАШ в динамике, баллы, <i>Me (Q1; Q3)</i>							
Исходно	Сразу	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 6 ч	Через 8 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
0	1 (0; 2)	3 (1; 4,75)	3 (2; 5)	3 (2; 5)	3 (2; 6)	3,5 (2; 5,75)	3 (2; 4)

Т а б л и ц а 7

Распределение пациенток по уровню болевых ощущений			
Срок наблюдения, ч	1–4 (слабая боль), абс. (отн., %)	5–7 (умеренная боль), абс. (отн., %)	8–10 (сильная боль), абс. (отн., %)
2	59 (95)	3 (5)	0 (0)
4	44 (71)	8 (13)	10 (16)
6	39 (63)	14 (22)	9 (15)
8	40 (64)	11 (18)	11 (18)
24	34 (56)	17 (27)	11 (18)
48	49 (79)	6 (10)	7 (11)

Наркотические анальгетики использовали у 17 (27% из 62) больных, в том числе при ВАШ более 7 баллов у 11 (18% из 62). Помимо жалоб на боли, 36 пациенток (56% из 62) отмечали слабость, головокружение. У 18 пациенток (29% из 62) боль негативно влияла на настроение; у 15 (24% из 62) боль тревожила или нарушала сон; у 10 (16% из 62) женщин приводила к нарушению мобильности.

Произведено исследование корреляционных связей между данными объективной оценки уровня стресс-маркеров и субъективным восприятием пациентками болевых ощущений. Максимальный прирост уровня стресс-гормонов и уровня гликемии совпадал по времени с динамикой выраженности болевого синдрома. Максимальные концентрации АКТГ, кортизола и гликемии регистрировались в те же временные промежутки, что и максимальные баллы по ВАШ (рис. 1, 2). Коэффициент корреляции указанных параметров и субъективной оценки болей не превышал 0,18–0,25 ($p < 0,05$), что соответствует слабой степени корреляции на всех этапах исследования.

При оценке уровня болевых ощущений и цитокинового профиля в динамике выявлен опере-

жающий рост болевых ощущений. Максимальную боль пациентки отмечали через 6–8 ч после оперативного вмешательства, в то время как максимальный прирост уровня цитокинов регистрировался через 24–48 ч после оперативного вмешательства (рис. 3).

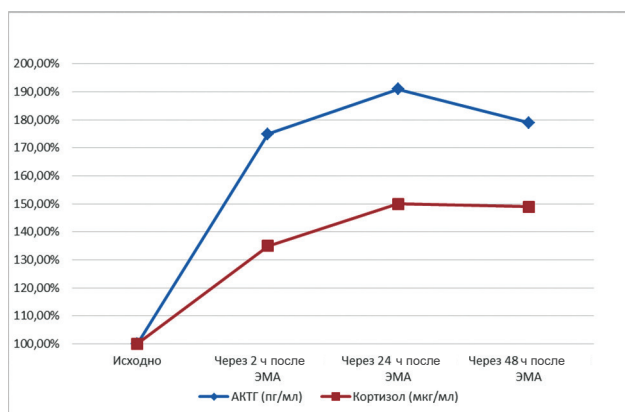


Рис. 1. Динамика прироста стресс-гормонов, % от исходного уровня

Fig. 1. Dynamics of stress hormones growth, % of the initial level

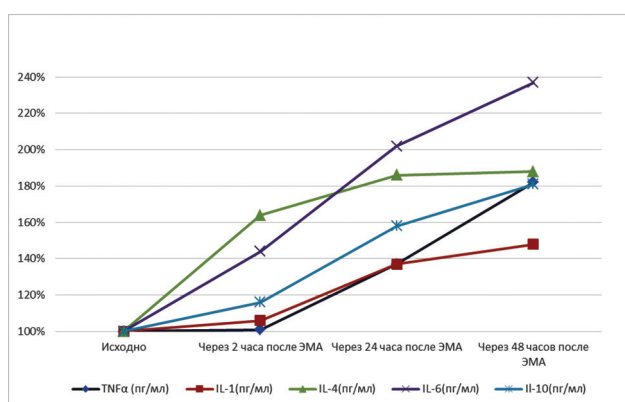


Рис. 2. Динамика прироста цитокинов, % от исходного уровня

Fig. 2. Dynamics of cytokine growth, % of baseline

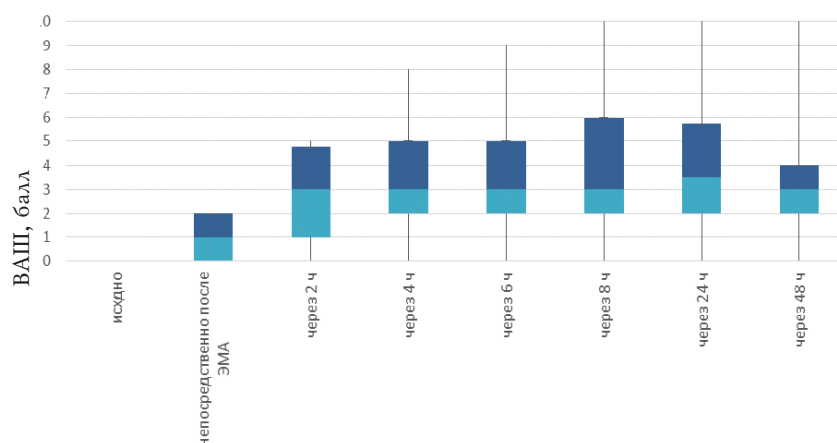


Рис. 3. Выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, балл

Fig. 3. Severity of pain syndrome according to visual-analogue scale, score

Тем не менее максимальные значения провоспалительных цитокинов ассоциировались с большей оценкой по ВАШ, при этом выявлена корреляционная зависимость средней степени выраженности между приростом IL-1, IL-6, $r = 0,48$ ($p < 0,05$) и $r = 0,56$ ($p < 0,05$) соответственно. При оценке взаимосвязи уровня болевых ощущений и прироста показателей IL-4, IL-10 и TNF α степень корреляционной связи не превышала слабой ($r < 0,19-0,27$; $p < 0,05$) для данных показателей на всех этапах исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Окклюзия маточных сосудов и снижение кровоснабжения в узлах миомы приводят к запуску стресса-ответа, проявляющегося как метаболическими, эндокринными, так и иммунными сдвигами. Безусловно, прирост исследуемых иммунобиохимических показателей не так выражен, как при обширных оперативных вмешательствах. Тем не менее увеличение концентраций АКТГ, кортизола, уровня гликемии в данном исследовании достигает статистически значимых величин от исходного уровня, так же как и прирост сывороточных концентраций оцениваемых цитокинов в динамике.

В последние годы установлена значительная взаимозависимость нейроэндокринной и медиаторной цитокиновой систем. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов усиливает секрецию АКТГ, кортикостероидов и катехоламинов, белков острой фазы воспаления, то есть увеличивает интенсивность эндокринного стресс-ответа. В свою очередь, активация гормонального стресс-ответа оказывает стимулирующее влияние на продукцию цитокинов. Таким образом, взаимодействие этих систем имеет черты биологической связи [11, 12]. Так, зарегистри-

рованные изменения гуморального и иммунного статуса носят однонаправленный характер. Через 2 ч с момента оперативного вмешательства уровень цитокинов и стресс-гормонов начинает увеличиваться, достигая максимума через 24–48 ч.

В последнее десятилетие накоплен значительный фактический материал, который убедительно свидетельствует о существенной роли иммунологических механизмов в развитии болевых синдромов. Так, IL-1 в периферических тканях индуцирует синтез и высвобождение субстанции P из терминалей первичных афферентных нейронов, что способствует формированию нейрогенного воспаления. В первые минуты после повреждения тканей глиальные клетки ЦНС реагируют на травму увеличением продукции иммунных факторов, в том числе провоспалительных цитокинов. IL-1 индуцирует центральную сенситизацию, воздействуя на одноименные рецепторы нейронов, или же посредством активации глиальных клеток, вырабатывающих медиаторы боли, – субстанцию P, глутамат, NO-синтазу. Данные медиаторы изменяют нормальные процессы ноцицепции в ЦНС. Повышение уровня IL-1 в ЦНС способствует увеличению продукции ЦОГ-2 нейронами головного и спинного мозга с последующим повышением синтеза простагландина E₂, что, как известно, играет роль в механизмах гипералгезии [10–12]. Помимо того что IL-6 является основным провоспалительным цитокином, ответственным за индукцию системного воспалительного ответа, он способен вызывать сенситизацию как периферического, так и центрального звена ноцицептивной нервной системы, то есть усиливать интенсивность послеоперационного болевого синдрома. Есть данные, что IL-6 участвует в формировании гипералгезии, воздействуя преимущественно на спинальные механизмы ноцицепции. Известно,

что увеличение продукции провоспалительных цитокинов повышает интенсивность боли. В свою очередь интенсивные болевые ощущения способствуют увеличению продукции цитокинов [8, 9, 13]. Завершение воспалительного процесса обеспечивается по типу отрицательной обратной связи посредством синтеза цитокинов, обладающих преимущественным противовоспалительным действием: IL-4, IL-10, IL-13, TFR β . Они способны подавлять транскрипцию генов провоспалительных цитокинов в клетках-продуцентах, индуцировать синтез рецепторных антагонистов интерлейкинов (РАИЛ), усиливать образование растворимых рецепторов и посредством down-регуляции снижать плотность провоспалительных рецепторов на клетках. Так, IL-4 и IL-10 подавляют продукцию ПГЕ₂, супер- и нитроксидных радикалов, респираторный взрыв, а также блокируют образование провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , ингибируют синтез IL-2, ИНФ γ [14].

Механизмы иммунологических изменений многообразны, однако бесспорно, что они являются неотъемлемой частью всего комплекса патофизиологических реакций послеоперационного периода, инициируемые одними и теми же триггерами альтерации и физиологического стресса и имеющими тесную связь. Чрезмерное воспаление, сопровождающееся избыточной продукцией и секрецией агрессивных радикалов и молекул, может превратиться в патологический процесс, приводящий к массивным повреждениям клеток и тканей организма. В связи с этим система противовоспалительных (деактивирующих и ингибирующих) цитокинов так же необходима и физиологически оправдана для жесткого контроля и в случае необходимости для негативной регуляции воспалительного процесса, не допускающей гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

Сенсорным и эмоциональным отражением альтерации является развитие боли. В послеоперационном периоде все пациентки в данном исследовании отмечали наличие болевого синдрома той или иной степени выраженности. Чуть более четверти пациенток оценивали боль как умеренную, около 1/6 пациенток характеризовали боль как сильную, невыносимую. Болевые ощущения сопровождаются психологическим дискомфортом, нарушениями сна. Выявленный максимальный прирост оцениваемых иммунобиохимических маркеров стресса совпадает по времени с максимальными проявлениями болевого синдрома. Однако корреляционная зависимость не выше сред-

ней степени выявлена только между увеличением уровня IL-1, IL-6 и субъективной оценкой пациентом болевого синдрома, что еще раз свидетельствует о многогранности нейрофизиологических процессов формирования болевых ощущений и психоэмоциональных факторов восприятия боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что ЭМА относится к малоинвазивным оперативным вмешательствам, окклюзия маточных артерий и ишемия в миоматозных узлах ведет к развитию стресс-ответа, маркерами которого служат изменения иммунобиохимического профиля: увеличение концентрации в сыворотке крови провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, CRP; гормонов стресса – АКТГ, кортизола, уровня гликемии.

Изменения иммунобиохимического профиля в целом совпадают по направленности и достижению максимальных значений с динамикой выраженности болевого синдрома. Корреляционная зависимость между выраженностью иммунобиохимических сдвигов в послеоперационном периоде и субъективным восприятием болевых ощущений не превышала среднюю степень.

Основные проявления хирургического стресса развиваются в ближайшем послеоперационном периоде, клинически манифестируются развитием постэмболического синдрома, одним из основных проявлений которого является боль. Болевой синдром разной степени интенсивности регистрируется у 100% пациенток, в том числе 11 больных (18% из 62) испытывали довольно сильные боли (7–10 баллов по ВАШ), которые повторно они бы не хотели ощущать. Таким образом, требуется оптимизация методов анальгезии при выполнении ЭМА с использованием в качестве контроля иммунобиохимических маркеров.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено решением локального этического комитета НИИКЭЛ (протокол № 115 от 24.03.2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению больных лейомиомой матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004: 400.
2. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А., Кнышева И.Г., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М., Алиева А.А., Джобав Э.М., Гришин И.И. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии // *Российский медицинский журнал*. 2014; 1: 42–47.
3. Гришин И.И., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Лечение субмукозных миоматозных узлов методом эмболизации маточных артерий // *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 48–51.
4. Кипров Р.Ю., Павлов П.И., Аксёнов В.В., Нехороших А.Ю., Шариков Н.А., Малхасян М.В., Некрасова Л.Ф., Некрасов П.С., Шевченко Д.Н. Ближайшие результаты рентгенохирургического лечения миом матки — эмболизации маточных артерий, выполненного в ОКБ ХМАО – Югры // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 11 (5): 48–52.
5. Антропова Е.Ю., Коробов В.В. Оценка постэмболизационного синдрома у пациенток с миомой матки // *Медицинский альманах*. 2011; 6: 134–137.
6. Ситкин И.И. Эмболизация маточных артерий – эффективный и безопасный метод лечения миомы матки // *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; 2: 11–17.
7. Nicholson G., Hall G.M., Burren J.M. Peri-operative steroid supplementation // *Anaesthesia*. 1998; 53 (11): 1091–1094.
8. de Jongh R.F., Vissers K.C., Meert T.F. et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain // *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 96 (4): 1096–1103.
9. Овечкин А.М. Обзор материалов XI Всероссийской конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», посвященных проблемам регионарной анестезии и послеоперационного обезболевания // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 3: 5–15.
10. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции (обзор литературы) // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008; 2 (2): 49–62.
11. Осипова Н.А., Петрова В.В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. М.: МИА, 2013: 446.
12. Осипова Н.А. Современные тенденции в науке и практике лечения боли // *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 2: 26–32.
13. Jawa R.S., Anillo S., Huntoon K. et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications // *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26 (2): 273–287.
14. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008: 552.

Поступила в редакцию 27.02.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Хабаров Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория оперативной хирургии и лимфодетоксикации, зав. отделением анестезиологии и реанимации, НИИКЭЛ, г. Новосибирск.

Сюткина Ирина Павловна, мл. науч. сотрудник, лаборатория оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ, г. Новосибирск.

Королева Елена Георгиевна, зав. отделением гинекологии, НИИКЭЛ, г. Новосибирск.

Смагин Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ, г. Новосибирск.

Кочеткова Мария Витальевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ, г. Новосибирск.

Демура Александр Юрьевич, мл. науч. сотрудник, лаборатория оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ, г. Новосибирск.

✉ **Хабаров Дмитрий Владимирович**, e-mail: hdv@ngs.ru.

УДК 616.137.73-005.7-07:577.175.53

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-156–165

For citation: Khabarov D.V., Siutkina I.P., Koroleva E.G., Smagin A.A., Kochetkova M.V., Demura A.Yu. The dynamics of the stress response markers in uterine artery embolization. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 156–165

The dynamics of the stress response markers in uterine artery embolization

Khabarov D.V., Siutkina I.P., Koroleva E.G., Smagin A.A., Kochetkova M.V., Demura A.Yu.

*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To estimate immunobiochemical markers of the stress response during uterine artery embolization (UAE), and to assess the connection of the endocrine and immune response with pain severity

Materials and methods: 62 patients (ages 31 to 56) with a diagnosis of multiple symptomatic uterine body fibroids were made EMA, and analgesia was achieved by intravenous injection of narcotic and non-narcotic analgesics. Immunobiochemical profile of the stress reaction was investigated (IL-1, IL-6, TNF α , IL-4, IL-10, C-reactive protein (CRP), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, blood glucose) at four (I ONLY SEE 3-SMT) time points (baseline at 2 hours after occlusion of the uterine arteries, and 24 and 48 hours after surgery). Pain syndrome was assessed using a visual analogue scale (VAS) by means of hemodynamic profile.

Results. The occlusion of the uterine arteries and ischemia myoma nodes lead to the development of the stress response, as an increase in the serum concentration of pro-inflammatory (IL-1, IL-6, TNF α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines, CRP, stress hormones (ACTH, cortisol) levels of glucose was observed. Pain of various intensity was recorded in all cases, and 18% of patients experienced marked pain (7 to 10 points on the VAS).

Conclusion. The maximum increase in immunobiochemical stress markers coincides with the highest manifestations of pain. The necessity of optimization methods of analgesia when performing EMA with the use of immunobiochemical stress markers as a control reaction taking into account hemodynamic profile and VAS data was observed.

Key words: uterine artery embolization, stress reaction, pain, cytokines.

REFERENCES

- Vikhlyayeva Ye.M. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu bol'nykh leyomiomoy matki [Guide to diagnosis and treatment of patients with uterine leiomyoma]. M.: MEDpress-inform Publ., 2004: 400.
- Dobrokhotova Yu.E., Kapranov S.A., Knysheva I.G., Khachatryan A.S., Ibragimova D.M., Aliyeva A.A., Dz-hobava E.M., Grishin I.I. Embolizatsiya matochnykh arteriy v akusherstve i ginekologii [Embolization of uterine arteries in obstetrics and gynecology] // *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal – Medical Journal of the Russian Federation*. 2014; 1: 42–47 (in Russian).
- Grishin I.I., Khachatryan A.S., Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Lecheniye submukoznykh miomatoznykh uzlov metodom embolizatsii matochnykh arteriy [Treatment of submucous myomatous nodes by uterine artery embolization] // *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*. 2014; 10: 48–51 (in Russian).
- Kiprova R.Yu., Pavlov P.I., Aksonov V.V., Nekhoroshikh A.Yu., Sharikov N.L., Malkhas'yan M.V., Nekrasova L.F., Nekrasov P.S., Shevchenko D.N. Blizhayshiy rezul'taty rentgenokhirurgicheskogo lecheniya miom matki – embolizatsii matochnykh arteriy, vypolnennogo v OKB KHMAO – Yugry [The nearest results of X-ray surgical treatment of uterine myomas – embolization of uterine arteries, performed in OKB KhMAO – Yugra] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11 (5): 48–52 (in Russian).
- Antropova Ye.Yu., Korobov V.V. Otsenka postembolizatsionnogo sindroma u patsiyentok s miomoy matki [Evaluation of postembolization syndrome in patients with uterine myoma] // *Meditsinskiy al'manakh – Medical Almanac*. 2011; 6: 134–137 (in Russian).
- Sitkin I.I. Embolizatsiya matochnykh arteriy – effektivnyy i bezopasnyy metod lecheniya miomy matki [Embolization of uterine arteries is an effective and safe method of treatment of uterine myoma] // *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya – Bulletin of Reproductive Health*. 2011; 2: 11–17 (in Russian).
- Nicholson G., Hall G. M., Burrin J. M. Peri-operative steroid supplementation // *Anaesthesia*. 1998; 53 (11): 1091–1094.
- de Jongh R. F., Vissers K. C., Meert T. F. et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain // *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 96 (4): 1096–1103.
- Ovechkin A.M. Obzor materialov XI Vserossiyskoy konferentsii «Standarty i individual'nyye podkhody v anesteziologii i reanimatologii», posvyashchennykh problemam regionarnoy anesteziy i posleoperatsionnogo obezbolivaniya [A review of the materials of the XI All-Russian Conference «Standards and Individual Approaches in Anesthesiology and Reanimatology», devoted to the problems of regional anesthesia and postoperative analgesia] // *Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli – Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2014; 3: 5–15 (in Russian).
- Ovechkin A.M. Khirurgicheskiy STRESS-otvet, yego patofiziologicheskaya znachimost' i sposoby modulyatsii (obzor literatury) [Surgical stress response, its pathophysiological significance and modulation methods (literature review)] // *Regionarnaya anesteziya i lecheniye*

- ostroy boli – Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2008; 2 (2): 49–62 (in Russian).
11. Osipova N.A., Petrova V.V. Bol' v khirurgii. Sredstva i sposoby zashchity [Pain in surgery. Means and methods of protection]. M.: MIA Publ., 2013: 446.
 12. Osipova N.A. Sovremennyye tendentsii v nauke i praktike lecheniya boli [Modern trends in the science and practice of pain management] // *Anesteziologiya i reanimatologiya – Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2014; 2: 26–32 (in Russian).
 13. Jawa R.S., Anillo S., Huntoon K. et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications // *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26 (2): 273–287.
 14. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. SPb.: Foliant Publ., 2008: 552 (in Russian).

Received February 27.2017

Accepted June 30.2017

Khabarov Dmitriy V., DM, Senior Researcher, Surgical Lymphology and Lymphodetoxication Laboratory, Head of the Department Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Siutkina Irina P., Researcher, Surgical Lymphology and Lymphodetoxication Laboratory, Department Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Koroleva Elena G., Head of the Department of Gynecology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Smagin Alexander A., DM, Senior Researcher, Surgical Lymphology and Lymphodetoxication Laboratory, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Kochetkova Marya V., PhD, Researcher, Surgical Lymphology and Lymphodetoxication Laboratory, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Demura Alexander Y., Researcher, Surgical Lymphology and Lymphodetoxication Laboratory, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Clinical and Experimental, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Khabarov Dmitriy V.**, e-mail: hdv@ngs.ru.