

DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.103.  
УДК 616-089.5-003.83:618.19-089

## ПОРІВНЯННЯ ДИНАМІКИ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА, КОРТИЗОЛУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 В ХІРУРГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ АБО ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ПЕКТОРАЛЬНОЮ ЧИ ГРУДНОЮ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЮ БЛОКАДОЮ

В.В. Марцінів

*Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами при Президентові України, Центр анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-3706-5284, e-mail: vovamart@yahoo.com*

**Резюме.** Сучасне анестезіологічне забезпечення покликане зменшити стрес-відповідь організму на хірургічну травму, що особливо актуально у онкологічних пацієнтів. В останні роки великого поширення для знеболення операцій на молочній залозі набули новітні міофасціальні блокади. Їх вплив на стрес-відповідь організму залишається невивченим.

**Мета.** Вивчити вплив пекторальної блокади, паравертебральної блокади та загальної анестезії на стрес-відповідь організму в хірургії раку молочної залози.

**Матеріали і методи.** В одноцентрове проспективне дослідження було включено 91 жінку після планової мастектомії або квадрантектomії. Залежно від виду знеболення, пацієнти були випадково розподілені в три групи: лише загальної анестезії (ЗА); пекторальної блокади (ПБ) та ЗА; паравертебральної блокади (ПВБ) та ЗА. Плазмовий рівень кортизолу, С-реактивного білка (CRP) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) вимірювали до та після операції.

**Результати.** Початковий рівень біомаркерів був однаковий в трьох групах. Кортизол після операції в групі ЗА був 355 (246-483) нмоль/л, в групі ПБ – 267 (182-416) нмоль/л та в групі ПВБ – 311 (196-378) нмоль/л ( $p=0.132$ ). Наступного дня – 340 (253-381) нмоль/л, 314 (231-416) нмоль/л та 339 (228-398) нмоль/л відповідно ( $p=0.678$ ).

Через добу після операції рівень CRP в групі ЗА складав 83.0 (51.3-94.0) мг/л, групі ПБ – 51.9 (36.1-79.5) мг/л, в групі ПВБ – 61.7 (25.6-73.9) мг/л ( $p=0.062$ ).

Найвищий рівень ІЛ-6 після операції спостерігався в групі ЗА 29.5 (16.9-33.1) пг/мл, нижчий в групі ПБ – 22.2 (11.5-31.6) пг/мл та найнижчий в групі ПВБ – 16.8 (14.0-19.5) пг/мл ( $p=0.002$ ).

**Висновки.** Використання як секторальної, так і паравертебральної блокади порівняно із системною анальгезією в онкомамології асоціюється з нижчим післяопераційним рівнем CRP та ІЛ-6, що свідчить про меншу стрес-відповідь організму.

**Ключові слова:** грудна паравертебральна блокада; пекторальна блокада; мастектомія, стрес-відповідь.

**Вступ.** Хірургічна травма викликає в організмі нейроендокринні, метаболічні та цитокинові зрушення, які називають стрес-відповіддю або системою запальною відповіддю організму. Вона має пристоовчочо-компенсаторний характер, але за її надмірності може набути патологічного спрямування [1]. Особливо це важливо для хворих з онкологічною патологією. Кількісно міру цієї реакції найчастіше оцінюють вимірюванням С-реактивного білка (С-reactive protein, CRP), кортизолу, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та лейкоцитів крові [2].

Ендокринна відповідь організму на хірургічну травму активується різними шляхами, основним з яких є стимуляція аферентними нервовими імпульсами, що передається з місця пошкодження вздовж нервових шляхів чутливих нервів, задніх рогів спинного мозку до гіпоталамусу [3]. Переривання аферентної стимуляції та зменшення нейроендокринної відповіді також можливо досягти, застосовуючи епідуральну, спінальну або регіонарну анестезію. Тому вибір методу анестезії має вплив на розвиток стрес-відповіді організму на операційну травму, що може бути особливо важливим у пацієнтів з онкозахворю-

ваннями [1]. Так, з позиції доказової медицини, групою експертів PROSPECT для знеболення операцій на молочній залозі із регіонарних блоків рекомендовано грудну паравертебральну та пекторальну блокади [4].

Пекторальна блокада належить до так званих новітніх міофасціальних блоків. Особливістю її є введення місцевого анестетика під контролем ультразвуку в міофасціальні простори між грудними м'язами, де знаходяться кінцеві гілки міжреберних нервів та нервів плечового сплетення. Використання ПБ має ряд переваг для операцій на молочній залозі: простота виконання [5], зниження болю в першу добу після операції [6], зниження потреби в наркотичних анальгетиках та кількість побічних ефектів пов'язаних з їх використанням [7], безпека для пацієнта [8]. Натомість паравертебральна блокада до сьогодення є «золотим стандартом» регіонарної анестезії операцій на молочній залозі. Її використання асоціюється з кращим знеболенням, зниженням потреби в наркотичних анальгетиках [9], попередженням виникнення хронічного болю [10], і навіть зниженням рецидивів онкопроцесу [11]. Проте частота невдач

складає від 2,3% до 5,6% [12], а ризик ускладнень, таких як гіпотензія/брадикардія, синдром Горнера, пункція судини, судоми, пневмоторакс складає до 5% [9]. Таким чином, використання пекторальної блокади перспективне з точки зору безпеки пацієнта.

Враховуючи наявність злоякісного пухлинного процесу у пацієнта, при виборі метода аналгезії, слід брати до уваги також вплив блокади на стрес-реакцію організму. Так як нейроендокринна стресова відповідь знижує клітинний імунітет і веде до збільшення концентрації проангіогенних факторів, таких як ендотеліальний фактор росту судин (vascular endothelial growth factor), післяопераційний біль пригнічує клітинний імунітет та сприяє викликаному операцією поширенню пухлинних клітин [13]. Наявні в літературі дослідження показали нижчий рівень маркерів стресу при використанні паравертебральної блокади [14] в онкомамології. Однак вплив пекторальної блокади на стрес-відповідь організму залишається невизначеним.

**Мета дослідження:** вивчити вплив пекторальної блокади, паравертебральної блокади та загальної анестезії на стрес-відповідь організму в хірургії злоякісних новоутворень молочної залози, на основі динаміки с-реактивного білка, кортизолу та інтерлейкіну-6.

**Матеріали і методи.** В проспективне одноцентрове рандомізоване дослідження було включено 91 жінку, яким виконувалась модифікована мастектомія або квадрантектomia з аксиллярною лімфодисекцією. Пацієнтки були випадковим чином розподілені в три групи, що не відрізнялись за демографічними та операційними показниками (табл. 1).

У групі загальної анестезії (ЗА) методом знечулення була тотальна внутрішньовенна анестезія із встановленням ларингіальної маски та штучною вентиляцією легень. Індукція та підтримка загальної анестезії забезпечувалась введенням розчинів пропофолу та фентанілу.

У групі пекторальної блокади (ПБ) перед хірургічним втручанням виконували пекторальну блокаду за методикою R. Blanco [5] розчином 0,375% ропівакаїну 30 мл, а згодом загальну анестезію за описаною методикою.

У групі паравертебральної блокади (ПВБ) перед хірургічним втручанням на рівні Th3-4 20-ма мл 0,5% розчину ропівакаїну під ультразвуковим контролем виконували паравертебральну блокаду за методикою, запропонованою O Riain [15]. Згодом – загальну анестезію, як в першій групі.

Після операції пацієнтів переводили в хірургічне відділення, де оцінювали рівень болю та, за потребою, знеболювали розчином кетопрофену внутрішньовенно 100 мг, та, при недостатній аналгезії, – розчином промедолу 20 мг внутрішньом'язово.

Визначення маркерів системної запальної відповіді організму (кортизол плазми, С-реактивний білок та інтерлейкін-6) проводили методом ферментно-посиленої хемілюмінесценції за допомогою автоматичного імунохемілюмінесцентного аналізатора Immulite 1000 (Siemens, USA). Для визначення рівня кортизолу в плазмі забір венозної крові проводився безпосередньо перед операцією до введення седативних речовин, відразу після закінчення хірургічного втручання та на наступну добу натще до дев'ятої ранку. Забір крові на CRP та IL-6 проводився безпосередньо перед операцією та через добу після.

Після операції оцінювали біль в спокої за Цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) відразу та через 1, 2, 6, 12, 18 та 24 годин. Силу болю визначали від 0 до 10, де 0 – «нема болю», а 10 – «максимальний біль, який можна уявити».

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою R-statistic версія 3.4.0. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для кількісних даних визначали нормальність розподілу. Для нормально розподілених даних визначали середнє значення (М) та стандартне відхилення (σ). Для даних з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану та 25 та 75 перцентилі. Для визначення різниці між групами для даних з розподілом, відмінним від нормального, використовували критерій Kruskal-Wallis. Якісні показники представлені у відсотках. Для їх порівняння використовували критерій χ<sup>2</sup>-квдрату. Відмінність вважали значущою при значенні P<0.05.

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних груп

Показник	Група ЗА	Група ПБ	Група ПВБ	P-value
Кількість пацієнтів	29	32	30	
Вік, роки	56 (±12.3)	57 (±11.3)	55 (±11.3)	0.620
Вага, кг	71 (±13.4)	75 (±12.9)	73 (±12.3)	0.604
Мастектомії/Квадрантектomia, випадки	12/17	13/19	11/19	0.928
ASA I/II, випадки	8/21	13/19	9/21	0.553
Тривалість операції, хв.	97 (±31.6)	103 (±37)	115 (±29,3)	0.068
Кетопрофен, мг	121 (±55.9)	69 (±47.1)	87 (±68.1)	0.017
Промедол, кількість хворих (відсоток)	9 (31%)	6 (19%)	8 (27%)	0.542

**Примітка:** дані представлені в вигляді медіани та міжквартильного інтервалу, середнього значення та стандартного відхилення, а також у вигляді кількості пацієнтів та відсотків. Статистично значиме p<0,05. ПБ – пекторальна блокада, ПВБ – паравертебральна блокада, ASA – American Society of Anaesthesiologists.

**Результати дослідження.** Початковий рівень кортизолу був у групі ЗА – 321 (241-479) нмоль/л, у групі ПБ – 407 (295-506) нмоль/л та в групі ПVB – 404 (323-503) нмоль/л ( $p=0.303$ ). Після операції рівень кортизолу в групах ПБ та ПVB блокади знизився до 267 (182-416) нмоль/л та 311 (196-378) нмоль/л відповідно, а в групі загальної анестезії навпаки нарів до

355 (246-483) нмоль/л, але статистично значущої різниці між цими показниками не було ( $p=0.132$ ) (рис. 1). Рівень кортизолу на наступний ранок після операції не відрізнявся в трьох групах і становив 340 (253-381) нмоль/л, 314 (231-416) нмоль/л, 339 (228-398) нмоль/л відповідно ( $p=0.678$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

## Динаміка рівня кортизолу, С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 до та після операції

Показник	Група ЗА	Група ПБ	Група ПVB	P-value	P-value Група ЗА/ПБ	P-value Група ПБ/ПVB	P-value Група ЗА/ПVB
Кортизол до операції, нмоль/л	321 (241-479)	407 (295-506)	404 (323-503)	0.303	0.543	0.832	0.305
Кортизол після операції, нмоль/л	355 (246-483)	267 (182-416)	311 (196-378)	0.132	0.125	0.309	0.926
Кортизол наступний ранок після операції, нмоль/л	340 (253-381)	314 (231-416)	339 (228-398)	0.678	0.698	0.999	0.752
CRP до операції, мг/л	4.5 (1.7-7.3)	3.0 (1.3-6.9)	2.5 (0.6-7.1)	0.589	0.746	0.864	0.634
CRP після операції, мг/л	83.0 (51.3-94.0)	51.9 (36.1-79.5)	61.7 (25.6-73.9)	0.062	0.209	0.727	0.065
IL-6 до операції, пг/мл	3.7 (3.1-4.5)	3.3 (2.5-4.4)	3.7 (2.8-4.7)	0.527	0.511	0.706	0.977
IL-6 після операції, пг/мл	29.5 (16.9-33.1)	22.2 (11.5-31.6)	16.8 (14.0-19.5)	0.002	0.359	0.075	0.001

**Примітка:** дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу. Статистично значиме  $p<0,05$ . CRP – С-реактивний білок, IL-6 – інтерлейкін-6.

Доопераційний рівень С-реактивного білка статистично достовірно не відрізнявся в трьох групах і складав у контрольній групі 4.5 (1.7-7.3) мг/л, ПБ групі – 3.0 (1.3-6.9) мг/л та в ПVB групі – 2.5 (0.6-7.1) мг/л ( $p=0.589$ ) (табл. 2). Через добу спостерігалось зростання його рівня у всіх трьох групах. Найвищий рівень був у групі ЗА 83.0 (51.3-94.0) мг/л, нижче за нього у пацієнток після паравертебральної анестезії – 61.7 (25.6-73.9) мг/л та найнижчий після пекторальної блокади – 51.9 (36.1-79.5) мг/л, різниця між групами близька до статистичної достовірності ( $p=0.062$ ) (рис 2). Таким чином, у пацієнток, яким застосовувалось тільки системне знеболення, плазмовий рівень CRP

зріс на 74.8 (50.5-86.7) мг/л, після ПVB на 54.3 (21.7-69.8) мг/л та після ПБ на 45.7 (27.8-77.8) мг/л (0.087).

Початковий рівень інтерлейкіну-6 не відрізнявся в трьох групах і складав в групі ЗА 3.7 (3.1-4.5) пг/мл, ПБ групі – 3.3 (2.5-4.4) пг/мл та в ПVB групі – 3.7 (2.8-4.7) пг/мл ( $p=0.527$ ). Через добу відбувалось значне його зростання в усіх трьох групах. Найвищий рівень IL-6 після операції спостерігався в групі виключно загальної анестезії 29.5 (16.9-33.1) пг/мл, нижчий в групі ПБ – 22.2 (11.5-31.6) пг/мл та найнижчий в групі ПVB 16.8 (14.0-19.5) пг/мл ( $p=0.002$ ) (табл. 2) (рис. 3). Оцінка болю за ЦРШ в першу добу після операції представлена в таблиці 3.

Таблиця 3

## Біль за ЦРШ в першу добу після операції

Біль після операції	Група ЗА	Група ПБ	Група ПVB	P-value
ЦРШ 0	1 (0-1)	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0.154
ЦРШ 1	2 (1-3)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.0457
ЦРШ 2	2 (2-3)	1 (1-3)	1 (1-2,25)	0.0221
ЦРШ 6	3,5 (2,25-4)	1 (1-3)	1 (1-3)	0.0145
ЦРШ 12	2 (1-2,5)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.339
ЦРШ 18	2 (1-3)	0 (1-2)	1,5 (1-2)	0.401
ЦРШ 24	2 (2-3)	1 (1-2)	1 (1,5-2)	0.0217

**Примітка:** дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу. Статистично значиме  $p<0,05$ . ЦРШ – цифрова рейтингова шкала болю.

**Обговорення результатів.** У цьому дослідженні спостерігається зниження сили стрес-реакції

організму на операційну травму у пацієнтів, яким була виконана як паравертебральна, так і пекторальна

блокади, порівняно з лише системною аналгезією. Однак рівень окремих маркерів системної запальної відповіді був різний після застосування кожної із блокад.

Кортизол – глюкокортикоїдний катаболічний гормон, секреція якого під дією адренкортикотропного гормону швидко наростає після початку хірургічного втручання, досягаючи піку через 4-6 годин [3]. Кортизол викликає глюконеогенез в печінці, що веде до підвищення рівня глюкози в плазмі крові, що, в свою чергу, сповільнює загоєння ран та асоціюється з такими ускладненнями, як інфекція, ішемія, сепсис. [16] Також було встановлено, що підвищення концентрації кортизолу в плазмі крові пропорційне величині операційної травми [17].

Різна динаміка рівня кортизолу свідчить про різний рівень аналгезії у пацієнок з регіонарною анестезією та без неї. Так, аналгезія під час операції, що забезпечувалась блокадами, була кращою, ніж при системному знеболенні, про що свідчить нижчий рівень кортизолу після операції в цих групах.

Якщо порівнювати за рівнем кортизолу між собою групи ПБ та ПББ, то динаміка зміни була схожа в обох групах. Після операції рівень кортизолу сильно знижувався і дещо підвищувався через добу. Але в групі ПБ, як після операції, так і через добу, рівень кортизолу був дещо нижчий, що може свідчити про кращу аналгезію в цій групі.

Відсутність суттєвої різниці в рівні кортизолу через добу в усіх трьох групах можна пов'язати із закінченням дії обох блокад (тривалість знеболюючої дії обох блокад коротше доби [6] та загалом низьким рівнем болю через добу (табл. 3).

Плазмовий рівень CRP зростає пропорційно до ступеня пошкодження тканин [18] і є маркером розвитку та інтенсивності хронічного болю після мастектомії [19]. Підвищення плазмового рівня С-реактивного білка через 24 і 72 год після операції зв'язано із післяопераційними ускладненнями [20]. Останнім часом його розглядають як маркер прогнозу захворювання на рак молочної залози незалежно від стадії.

У нашому дослідженні спостерігалось значне підвищення CRP в першу добу в усіх групах пацієнтів. Отриманий рівень CRP через 24 години після операції в групі загальної анестезії згідно з даними Watt DG та спів. відповідає хірургічним втручанням середнього травматизму, таких як нейрохірургічні та колоректальні операції [2]. Застосування в більшій мірі пекторальної, а в меншій паравертебральної блокад в цьому дослідженні супроводжувалось нижчим рівнем CRP через добу після операції. У цих групах його рівень відповідав хірургічним втручан-

ням середнього травматизму, таких як герніопластика або холецистектомія [2].

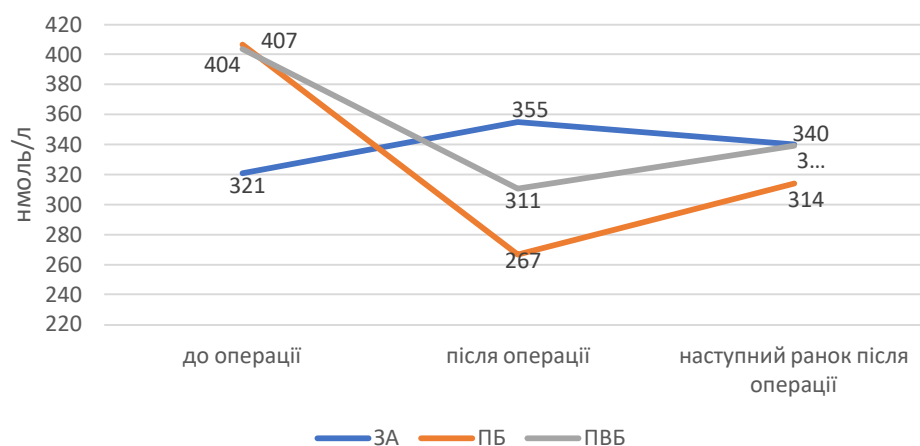
Інтерлейкін-6 одночасно є про- та протизапальним медіатором, активатором адренкортикотропної відповіді організму. Його рахують одним із основних маркерів хірургічного стресу [21]. За сучасними уявленнями ІЛ-6 відіграє велику роль в реакції нервової тканини на її пошкодження [22] та асоціюється із виникненням хронічного болю. Також було виявлено зв'язок вищого рівня ІЛ-6 з пухлинною інвазією та метастазуванням у пацієнтів на рак молочної залози [23]. Після травми концентрація в плазмі ІЛ-6 зростає значимо через 4-6 годин і досягає піку через 24 години [24].

Зростання ІЛ-6 було меншим у пацієнок, яким проводилась пекторальна та паравертебральна блокада, що мало статистичну достовірність порівняно з групою системної аналгезії ( $p=0.001$ ). Водночас зростання ІЛ-6 в групі паравертебральної блокади було нижчим, ніж пекторальної, що не було статистично значимо ( $p=0.333$  за апостеріорним тестом). Тобто вплив обох блоків на плазмовий ІЛ-6 був схожим.

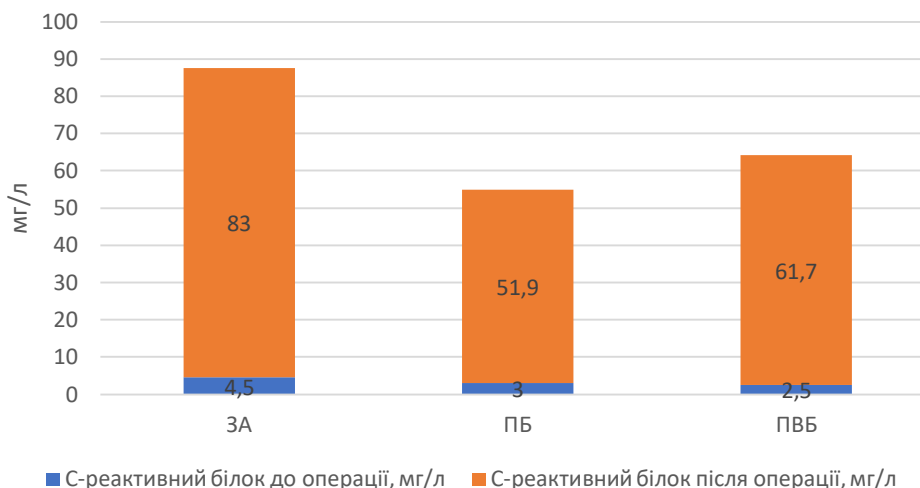
ІЛ-6 має важливий вплив на процеси загоєння ран, формування гранулематозної тканини та реепітелізації [25], з іншого боку, його підвищений рівень асоціюється із хронізацією болю [22], рецидивом раку та метастазуванням [26]. Таким чином, як надмірно високий, так і надмірно низький післяопераційний рівень інтерлейкіну-6, може асоціюватися з негативними наслідками для пацієнок. Після пекторальної блокади не спостерігалось такого різкого підвищення рівня інтерлейкіну-6, як після системної аналгезії, в той же час він був вищим, ніж після паравертебральної блокади. З цих даних опосередковано можемо припустити, що пекторальна блокада може мати найбільш сприятливий ефект на відновлення після хірургічного втручання та на виникнення ускладнень в віддаленому періоді.

Таким чином, застосування як паравертебральної, так і пекторальної блокади для аналгезії операцій на молочній залозі асоціюється із зниженням післяопераційного рівня С-реактивного білка та інтерлейкіну-6. Застосування пекторальної блокади зумовлює нижчий рівень CRP, а паравертебральної – ІЛ-6.

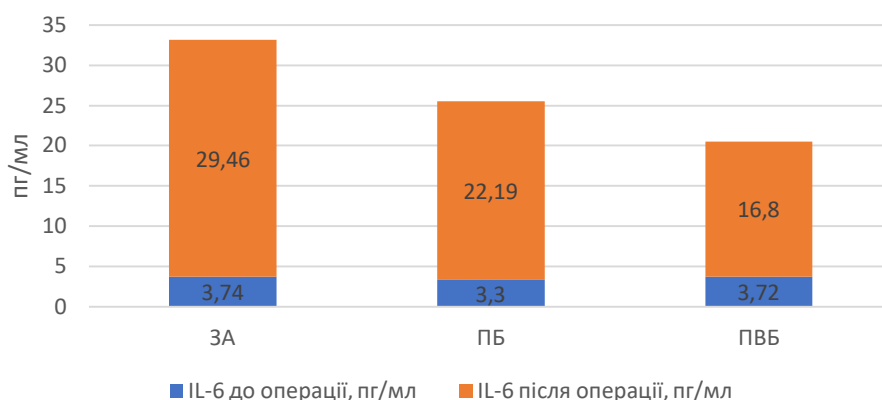
**Висновки.** Використання пекторальної блокади для знеболення хірургічних втручань з приводу злоякісних новоутворень молочної залози асоціюється з нижчим рівнем С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 після операції, що свідчить про меншу стрес-відповідь організму порівняно з системною аналгезією. За цими ефектами пекторальна блокада близька до грудної паравертебральної.



**Рис. 1. Рівень кортизолу в плазмі крові до операції, відразу після операції та на наступний ранок після операції.** ЗА – пацієнти, яким проводилась лише загальна анестезія, ПБ – пацієнти, яким виконували пекторальну блокаду та загальну анестезію, ПВБ – пацієнти, яким виконували паравертебральну блокаду та загальну анестезію.



**Рис. 2. Рівень С-реактивного білка до та через добу після операції.** ЗА – пацієнти, яким проводилась лише загальна анестезія, ПБ – пацієнти, яким виконували пекторальну блокаду та загальну анестезію, ПВБ – пацієнти, яким виконували паравертебральну блокаду та загальну анестезію.



**Рис. 3. Рівень інтерлейкіну-6 до та через добу після операції.** ЗА – пацієнти, яким проводилась лише загальна анестезія, ПБ – пацієнти, яким виконували пекторальну блокаду та загальну анестезію, ПВБ – пацієнти, яким виконували паравертебральну блокаду та загальну анестезію. IL-6 – інтерлейкін-6.



**References:**

1. Lisnyy II, Kolesnyk OO, Zakalska KhA, Horkavyy YO, Makhmudov DE. Nyzkooipoidna anesteziia pry kolorektalnykh operatsiiah v onkokhirurhii. Klinichna onkologhiia. 2015; 3(19):23-27.
2. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. Surgery. 2015; Feb; 157(2):362-80.
3. Desborough J P. The Stress Response to Trauma and Surgery. Br J Anaesth. 2000; Jul; 85(1):109-17.
4. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Van de Velde M, Bonnet F; PROSPECT Working Group collaborators#. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia. 2020; May; 75(5):664-673.
5. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012; 59:470-475.
6. Wahba SS, Kamal SM. Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2014; 30:129-135.
7. Versyck B, van Geffen GJ, Chin KJ. Analgesic efficacy of the Pecs II block: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2019; 74(5):663-673.
8. Versyck B, van Geffen GJ, Van Houwe P. Prospective double blind randomized placebo-controlled clinical trial of the pectoral nerves (Pecs) block type II. J Clin Anesth. 2017; 40:46-50.
9. Terkawi AS, Tsang S, Sessler DI, Terkawi RS, Nunemaker MS, Durieux ME, et al. Improving Analgesic Efficacy and Safety of Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery: A Mixed-Effects Meta-Analysis. Pain Physician. 2015; 18(5):757-780.
10. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PR, Pere PJ. Pre-incisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. Anesth Analg. 2006; 103(3):703-708.
11. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? Anesthesiology. 2006; 105(4):660-664.
12. El-Boghdady K, Madjdpour C, Chin KJ. Thoracic paravertebral blocks in abdominal surgery - a systematic review of randomized controlled trials. Br J Anaesth. 2016; 117(3):297-308.
13. Deegan CA, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, et al. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. Reg Anesth Pain Med. 2010; Nov-Dec; 35(6):490-5.
14. O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RWG, Moriarty DC. Inhibition of the Stress Response to Breast Cancer Surgery by Regional Anesthesia and Analgesia Does Not Affect Vascular Endothelial Growth Factor and Prostaglandin E2. Anesthesia & Analgesia. 2005; 100(1):244-249.
15. O Riain SC, Donnell BO, Cuffe T, Harmon DC, Fraher JP, Shorten G. Thoracic paravertebral block using real-time ultrasound guidance. Anesth Analg. 2010; 110(1):248-251.
16. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The Surgically Induced Stress Response. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2013; 37(5 suppl):21-29.
17. Selimuzzaman S, Begum N, Islam N, Begum S. Effects of Surgical Stress on Serum Cortisol Level: A Comparative Study between Elective and Emergency Surgery. Journal of Bangladesh Society of Physiologist, 2007; Dec; 2:28-33.
18. Asegaonkar SB, Asegaonkar BN, Takalkar UV, Advani S, Thorat AP. C-Reactive Protein and Breast Cancer: New Insights from Old Molecule. Int J Breast Cancer. 2015; 2015:145647.
19. Hashimoto K, Tsuji A, Takenaka S, Ohmura A, Ueki R, Noma H, et al. C-reactive Protein Level on Postoperative Day One is Associated with Chronic Postsurgical Pain After Mastectomy. Anesth Pain Med. 2018; 8(4):e79331.
20. Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. Ann R Coll Surg Engl. 2008; 90(4):317-321.
21. Yang XH, Bai Q, Lv MM, Fu HG, Dong TL, Zhou Z. Effect of dexmedetomidine on immune function of patients undergoing radical mastectomy: a double blind and placebo control study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017; Mar; 21(5):1112-1116.
22. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Int Anesthesiol Clin. 2007; 5(2):27-37.
23. Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. World J Surg Oncol. 2011; 9:18.
24. Lin E, Calvano S.E., Lowry S.F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery. 2000; 127:117-26.
25. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. Br J Anaesth. 1997; Feb; 78(2):201-19.
26. Mettler L, Salmassi A, Heyer M, Schmutzier A, Schollmeyer T, Jonat W. Perioperative levels of interleukin-1beta and interleukin-6 in women with breast cancer. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004; 31(1):20-2.

УДК 616-089.5-003.83:618.19-089

**СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, КОРТИЗОЛА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОБЩЕГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ИЛИ ЕГО КОМБИНАЦИИ С ПЕКТОРАЛЬНОЙ ИЛИ ГРУДНОЙ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ БЛОКАДОЙ**

В.В. Марцинив

*Клиническая больница «Феофания»  
Государственного управления делами при  
Президенте Украины, Центр анестезиологии и  
интенсивной терапии, НУОЗ Украины имени  
П.Л. Шупика, кафедра анестезиологии и*

интенсивной терапии. г. Киев, Украина,

ORCID ID: 0000-0002-3706-5284,  
e-mail: vovamart@yahoo.com

**Резюме.** Современное анестезиологическое обеспечение призвано уменьшить стресс-ответ организма на хирургическую травму, что особенно актуально у онкологических пациентов. Последние годы широко распространилось использование новых миофасциальных блокад. Их влияние на стресс-ответ организма остается неизученным.

**Цель.** Изучить влияние пекторальной блокады, паравертебральной блокады и общей анестезии на стресс-ответ организма в хирургии рака молочной железы.

**Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное исследование вошли 91 женщина после плановой мастэктомии или квадрантектomie. В зависимости от метода обезболивания пациенты были случайным образом распределены на три группы: исключительно общая анестезия (ОА); пекторальная блокада (ПБ) и ОА; паравертебральная блокада (ПВБ) и ОА. До и после операции измеряли в плазме уровень кортизола, CRP и IL-6.

**Результаты.** Исходный уровень изучаемых биомаркеров был одинаковым в трех группах. Уровень кортизола после операции составил в группе ОА 355 (246-483) нмоль/л, в группе ПБ – 267 (182-416) нмоль/л и в группе ПВБ – 311 (196-378) нмоль/л ( $p=0.132$ ). На следующий день – 340 (253-381) нмоль/л, 314 (231-416) нмоль/л, 339 (228-398) нмоль/л соответственно ( $p=0.678$ ).

Через сутки после операции уровень CRP в группе ОА составил 83.0 (51.3-94.0) мг/л, группе ПБ – 51.9 (36.1-79.5) мг/л, в группе ПВБ – 61.7 (25.6-73.9) мг/л ( $p=0.062$ ).

Самым высоким уровнем IL-6 после операции наблюдался в группе ОА – 29.5 (16.9-33.1) пг/мл, ниже в группе ПБ – 22.2 (11.5-31.6) пг/мл и самый низкий в группе ПВБ – 16.8 (14.0-19.5) пг/мл ( $p=0.002$ ).

**Выводы.** Использование как пекторальной, так и паравертебральной блокады сравнительно с системной анальгезией в онкомамологии ассоциируется с меньшим послеоперационным уровнем CRP и IL-6, что свидетельствует о меньшем стресс-ответе организма.

**Ключевые слова:** грудная паравертебральная блокада; пекторальная блокада; мастэктомия, стресс-ответ.

UDC 616-089.5-003.83:618.19-089

**COMPARISON OF C-REACTIVE PROTEIN, CORTISOL AND INTERLEUKIN-6 DYNAMICS AFTER BREAST SURGERY UNDER GENERAL ANESTHESIA, OR GENERAL ANESTHESIA IN COMBINATION WITH PECTORAL BLOCK, OR GENERAL ANESTHESIA IN COMBINATION WITH THORACIC PARAVERTEBRAL BLOCK**

V.V. Martsiniv

*Feofaniya Clinical Hospital State Management of Affairs, Anesthesia and Intensive Care Center, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Anesthesia and Intensive Care, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-3706-5284, e-mail: vovamart@yahoo.com*

**Abstract.** Modern anesthesiologic coverage and support has its one of the main goals to decrease a surgical stress response of the patient after surgery. It is very important especially in cancer patients. Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy among women in Ukraine. The thoracic paravertebral block is widely used for analgesia of breast surgery by decades. In recent years, novel miofascial blocks, such of them ultrasound-guided pectoral nerve block type II, have become a very popular anesthesiologic technique in addition to general anesthesia for breast surgeries. A precise impact of these new methods of analgesia on the surgical stress response remains to be discovered.

**The goal:** to investigate surgical stress-response of the breast cancer surgical patient after Pectoral nerve block, Paravertebral block, or general anesthesia.

**Materials and methods.** This is single center, prospective study. Ninety-one women after an elective mastectomy or quadrantectomy with axillary nodes dissection were included. Depending on the method of anesthesia, patients were randomly divided into three groups. The General Anesthesia group (GA) — only general anesthesia, PB group — general anesthesia plus pectoral nerve block type II with ropivacaine 0.375% 30 ml and PVB group — general anesthesia plus thoracic paravertebral block with ropivacaine 0.5% 20 ml. All blocks were performed under ultrasound control. The plasma levels of CRP, IL-6 were measured before and 24 hours after surgery. The plasma level of Cortisol was measured before surgery, 0 and 24 hours after. Postoperative pain was evaluated using the Numerical rating scale (NRS) at 0, 1, 2, 6, 12, 18 and 24 hours after surgery.

**Results.** The initial (preoperative) levels of biomarkers were equal in three investigation groups. Immediate after surgery Cortisol level decreased in PB and PVB groups to 267 (182- 416) nmol/l and 311 (196-378) nmol/l respectively and increased in GA group to 355 (246-483) nmol/l, but without statistically significance ( $p=0.132$ ). The day after surgery Cortisol's level was: 340 (253-381) nmol/l; 314 (231-416) nmol/l and 339 (228-398) nmol/l respectively ( $p=0.678$ ).

The day after surgery C-reactive protein was statistically significant lower in blocks groups. It was achieved in GA group 83.0 (51.3-94.0) mg/l, PB group –

51.9 (36.1-79.5) mg/l, PVB group – 61.7 (25.6-73.9) mg/l (p=0.062).

In a day after surgery the highest level of IL-6 was observed in the GA group, then in the PB and PVB groups: 29.5 (16.9-33.1) pg/ml, 22.2 (11.5-31.6) pg/ml and 16.8 (14.0-19.5) pg/ml respectively (p=0.002).

Statistically significantly lower NRS pain scores were observed in the PB and PVB groups compared with the GA group in 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.

**Conclusions.** Analgesia with both pectoral nerve block or thoracic paravertebral block compared to general anesthesia alone for breast cancer surgery is associated with lower postoperative levels of CRP and IL-6, which suggest about decreasing stress-response to the surgery.

**Keywords:** thoracic paravertebral block; pectoral block; mastectomy; stress-response.

Стаття надійшла в редакцію 06.05.2021 р.