

RYSZARD GAJDOSZ

## WPLYW BLOKADY WSPÓLCZULNEJ NA ZACHOWANIE SIĘ NACZYNIOWYCH I TKANKOWYCH PUL GRANULOCYTARNYCH

Z Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala w Elku  
Ordynator: dr med. R. Gajdosz

Poddano ocenie układ granulocytów 60 chorych w dobrym stanie ogólnym, operowanych w analgezji zewnątrzoponowej w odniesieniu do 30-osobowej grupy kontrolnej. W ocenie odporności badanych chorych analizowano zachowanie się układu granulocytów z uwzględnieniem poszczególnych pul granulocytarnych. Do badań zastosowano wybrane testy kliniczne: test adrenalinowy i test Rebuska „okienko skórne”. W grupie kontrolnej wykonywano identyczne testy jak w grupie badanej, w grupie tej nie wykonywano analgezji zewnątrzoponowej ani operacji. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono modyfikujący wpływ analgezji zewnątrzoponowej na układ granulocytów. Uzyskane wyniki upoważniają do stwierdzenia, że analgezja zewnątrzoponowa rozpoznawana jest przez układ odpornościowy jako swoistego rodzaju „zakażenie”. Jednak stwierdzona mobilizacja rezerw granulocytarnych wydaje się równoważyć ujemny wpływ analgezji zewnątrzoponowej na odporność. (Wiad. Lek., 1988, tom 41, nr 15.)

Szeroko stosowana w chirurgii analgezja zewnątrzoponowa (az) i wywołana przez nią blokada współczulna inspiruje do badań nad jej wpływem na układ odpornościowy. Układ granulocytów stanowi pierwszą linię obrony (11), reaguje najszybciej na zachwianie homeostazy ustroju i jest łatwo dostępny do nieobciążających badań klinicznych. Wymienione względy, jak również brak doniesień na ten temat w piśmiennictwie, skłoniły autora do przeanalizowania zachowania się poszczególnych pul granulocytów w odpowiedzi na średnio rozległą blokadę współczulną.

W układzie granulocytów wyróżnia się szereg ich pul: naczyniową, przyścienne, krążącą i tkankową. Do oceny pul wewnątrznaczyniowych służyć może test adrenalinowy (4, 6), a puli tkankowej (2, 8) test Rebuska, tzw. „okienko skórne”. Większość badaczy sądzi, że w teście adrenalinowym adrenalina wykazuje działanie nieswoiste, dotyczące wszystkich leukocytów znajdujących się w naczyniach krwionośnych, lecz nie płynących z prądem krwi (6), ta cecha adrenaliny została wykorzystana w założeniu testu adrenalinowego. W pracy przedstawiono analizę zachowania się poszczególnych pul granulocytów w odpowiedzi na blokadę współczulną.

### MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto 60 chorych znieczulonych zewnątrzoponowo do jednorodnych zabiegów chirurgicznych (przepuklina pachwinowa, żylaki podudzia, żylaki odbytu, wodniaki jądra, złamania kości kończyn dolnych itp.). Byli to chorzy bez obciążeń układowych i chorób mogących mieć wpływ na układ odpornościowy.



Średnia wieku chorych płci obojga wynosiła 30,8 lat, ciężar ciała wynosił, średnio 73 kg. Chorych premedykowano diazepamem (Relanium — *Polfa*) na 15 min. przed rozpoczęciem znieczulenia, w średniej ilości 10 mg dożylnie. Wykonywano analgezję w sposób typowy, podając do przestrzeni zewnątrzoponowej markainę (Bupivacainum — *Polfa*) w średniej ilości 2 mg/kg c.c. Rozległość analgezji uzyskiwano do poziomu Th<sub>12</sub>. Czas analgezji wynosił, średnio 190 min, a czas trwania operacji wynosił, średnio 42 min. W przebiegu analgezji i operacji przetaczano dożylnie płyny krwiozastępcze w średniej ilości 1000 ml. Nie stwierdzono potrzeby podawania środków podnoszących ciśnienie krwi.

Grupę kontrolną stanowiło 30 chorych przygotowywanych do podobnych zabiegów operacyjnych jak w grupie badanej. Do tej grupy zakwalifikowano chorych bez czynnej infekcji, bez obciążeń układowych i odpornościowych, płci obojga, młodych (średnia 22 lata). W grupie kontrolnej nie wykonywano analgezji ani operacji, zastosowano natomiast identyczne badania i testy jak w grupie badanej.

Dla określenia zachowania się wewnątrznaczyniowych pul granulocytów stosowano test adrenalinowy. Badanie rozpoczynano rano na czczo. Krew do badań pobierano dwukrotnie z żyły obwodowej: bezpośrednio przed wykonaniem az i w 20 min od chwili podania leku do przestrzeni zewnątrzoponowej. Bezpośrednio po podaniu środka miejscowo znieczulającego do przestrzeni zewnątrzoponowej podawano podskórnie w przedramię adrenalinę (Adrenalinum — *Polfa*) w ilości 0,0015 mg/kg c.c., średnio 1 mg. Żyła z której pobierano krew do badań, służyła następnie do podłączenia wlewu kroplowego.

Oznaczono następujące pule granulocytarne w oparciu o określoną uprzednio bezwzględną liczbę granulocytów (blg):

- pulę krążącą, której wskaźnikiem była wartość blg w warunkach podstawowych (blg<sub>o</sub>),
- pulę naczyniową, której wskaźnikiem była najwyższa wartość blg po adrenalinie (blg<sub>A</sub>),
- pulę przyścienną (PPG), której wskaźnikiem był najwyższy odsetek wzrostu blg po adrenalinie (blg<sub>A</sub>) w stosunku do blg<sub>o</sub>, co obliczano ze wzoru:

$$PPG = \frac{blg_A - blg_o}{blg_o} \times 100\%$$

Dla określenia zachowania się puli tkankowej stosowano test Rebuca „okienko skórne”. Za pomocą jałowego skalpela zdzierano naskórek na wewnętrznej stronie przedramienia o powierzchni 1 cm<sup>2</sup>. Na tak przygotowane pole nakładano jałowe szkiełko nakrywkowe przymocowując je przylepcem. Szkiełko zmieniano co 2 godziny, w 2, 4, 6 godzin od chwili wykonania analgezji zewnątrzoponowej. Szkiełka po wysuszeniu barwiono metodą May-Grunwald-Giemsa i liczone liczbę napełzonych granulocytów na każde z nich. Oznaczono pulę tkankową granulocytów, której wskaźnikiem były: suma napełzonych granulocytów na 3 szkiełka (lg), i wskaźnik migracji (wm), wg skali Gewurza (5).

Wyniki badań poddano analizie statystycznej, oznaczając średnią arytmetyczną ( $\bar{x}$ ), odchylenie standardowe (SD) i istotność zmian (p), przyjmując za poziom istotności p < 0,05. Dla porównania średnich zastosowano test t-Studenta.

#### WYNIKI

Jak wynika z tab. I zaobserwowano w czasie trwania testu adrenalinowego statystycznie istotny wzrost puli krążącej i naczyniowej oraz średnio głęboki spadek puli przyściennej, ale również statystycznie istotny w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej.



Tabela I. Wyniki testu adrenalinowego w grupie badanej (n=60) i w grupie kontrolnej (n=30)

Wskaźnik	Grupa badana (n=60)			Grupa kontrolna (n=30)		
	$\bar{x}$	SD	p<	$\bar{x}$	SD	p>
blg <sub>0</sub> (G/l)	4,33	1,1	0,01	3,21	1,0	0,05
blg <sub>1</sub> (G/l)	5,99	2,0	0,01	4,92	1,6	0,05
PPG (%)	38,2	8,1	0,01	53,5	5,7	0,05

Tabela II. Wyniki testu Rebuca „okienko skórne” w grupie badanej (n=60) i w grupie kontrolnej (n=30)

Wskaźnik	Grupa badana (n=60)			Grupa kontrolna (n=30)		
	$\bar{x}$	SD	p<	$\bar{x}$	SD	p<
WM	8,7	1,1	0,01	7,1	1,0	0,01
LG	901	270	0,01	403	132	0,01

Spostrzeżono ilościowe powiększenie się puli tkankowej w odpowiedzi na blokadę współczulną. Tab. II obrazuje zarówno wzrost ilościowy liczby granulocytów z jałowego wysięku skórniego (lg), jak też wzrost jakościowy — wyższy wskaźnik migracji (wm).

#### OMÓWIENIE

Ocena wewnątrznaczyniowej dystrybucji granulocytów ma duże znaczenie w wielu stanach chorobowych, szczególnie skojarzonych z neutropenią lub granulocytozą. Zachowanie się poszczególnych pul granulocytarnych ma znaczenie kliniczne i prognostyczne u chorych leczonych cytostatykami, sterydami oraz w czasie zakażeń bakteryjnych. Służyć może ona do monitorowania leczenia oraz oceny skuteczności farmakoterapii. We wczesnym okresie zakażenia bakteryjnego ulega zmniejszeniu PPG, a wzrasta pula krążąca i naczyniowa.

W przedstawionych badaniach az wpłynęła modyfikująco na układ granulocytów — stwierdzono w czasie trwania blokady współczulnej wiele przesunięć w obrębie tego układu. Zmniejszyła się pula przyścienna, a powiększyła krążąca, naczyniowa i tkankowa granulocytów. W grupie kontrolnej takich przesunięć nie stwierdzono. Podobne zmiany w układzie granulocytów towarzyszą zakażeniom bakteryjnym. Chorzy zakwalifikowani do wymienionych badań nie byli obciążeni zakażeniem, a jednak układ granulocytów tych chorych reagował podobnie jak w stanach zapalnych. Sądzić należy, że blokada współczulna poprzez „uszkodzenie fazy naczyniowej” i związaną z tym imitacją stanu zapalnego była przyczyną takiej reakcji układu granulocytów. Wyłączono także wpływ urazu operacyjnego na ten układ, gdyż test adrenalinowy był w całości wykonywany przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego. Analgezja zewnątrzoponowa spowodowała istotne ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie PPG w stosunku do jej wartości w grupie kontrolnej. Był to „czysty” spadek PPG, ponieważ u badanych chorych nie stosowano leków przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych, jak to ma miejsce w czasie infekcji. Leki te bowiem mają wpływ na wielkość PPG poprzez hamowanie granulocytów do adherencji.

Własne badania wykazały, że w czasie trwania blokady współczulnej wywołanej przez az ulega przeobrażeniom układ granulocytów. Mimo, że w całości układ ten utrzymuje się w granicach względnie stabilnych, to poszczególne jego pule ulegają istotnym zmianom.

W praktyce klinicznej, gdzie stosuje się az, często mamy do czynienia z zaburzeniami ze strony układu odpornościowego i wydzielania dokrewnego (9), pod postacią niewydolności fazy narastania pobudzenia. Przypadki takie mogą mieć miejsce u chorych z uszkodzeniami układu granulocytów. Uszkodzenia te mogą dotyczyć uwalniania granulocytów z pul rezerwowych do krwi obwodowej.



wej, jak również osłabienia granulopoezy (3). Duże znaczenie kliniczne mają dość często spotykane zaburzenia wędrówki granulocytów do tkanek, w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia się puli tkankowej i upośledzenia odporności (7). Stany takie mają miejsce w cukrzycy, szpiczaku mnogim i in. Nadto, wydolność układu odpornościowego może być zmniejszona, gdy granulocyty są niesprawne czynnościowo (1, 10).

W przedstawionej pracy zwiększona pula tkankowa granulocytów (podniesienie  $wm$  i  $lg$ ) jest pozytywną reakcją układu granulocytarnego w odpowiedzi na az, świadczy jednakże o wpływie tej analgezji na odporność, podobnym do procesu zapalnego. Przytoczone przykłady zaburzeń układu granulocytów w przypadku zakażeń dotyczyły chorych z osłabieniem odporności (np. stany po immunosupresji). Należy sądzić, że niedobory odpornościowe w połączeniu z procesem infekcyjnym i nasilone sytuacją stresową, jaką może być az, mogą mieć poważne znaczenie kliniczne. Jest to sytuacja, która nakazuje rozważyć wybór sposobu znieczulenia do operacji chorych z osłabieniem wydolności układu odpornościowego.

Zastosowany w pracy zestaw badań układu granulocytów może być przydatny w niektórych przypadkach klinicznych, gdzie istnieje konieczność wykonania zabiegu operacyjnego u chorych z upośledzeniem układu odpornościowego.

Podsumowując wyniki prezentowanej pracy, należy stwierdzić modyfikujący wpływ blokady współczulnej, wywołanej az na układ granulocytów. Blokada współczulna identyfikowana jest przez system obronny podobnie jak infekcja bakteryjna. Układ odpornościowy chorego bez obciążeń układowych i niedoborów immunologicznych reaguje jednak na blokadę współczulną dodatkowym wyrzutem granulocytów, powiększając pulę tkankową, naczyniową i krążącą, równoważąc tym samym ujemny wpływ tej blokady na granulocyty.

#### WNIOSKI

1. Analgezja zewnątrzoponowa i wywołana przez nią średnio rozległa blokada współczulna, powoduje przesunięcie w obrębie pul granulocytarnych.
2. Znaczenie kliniczne obserwowanych przeobrażeń układu granulocytów jest trudne do określenia na wstępnym etapie badań. Wskazuje jednak na potrzebę brania pod uwagę skutków w układzie odpornościowym, podczas planowania zabiegów operacyjnych w analgezji zewnątrzoponowej, u chorych z niedoborami immunologicznymi i czynnym procesem infekcyjnym.
3. Zastosowany zestaw badań może być przydatny do oceny wewnątrznaczyniowych pul granulocytarnych i puli tkankowej, chorych zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego, z zastosowaniem analgezji zewnątrzoponowej.

Р. Гайдош

#### ВЛИЯНИЕ ВАГО-СИМПАТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ НА ПОВЕДЕНИЕ СОСУДИСТЫХ И ТКАНИЕВЫХ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ РЕЗЕРВОВ

#### Содержание

Оценена гранулоцитарная система 60 больных в хорошем общем состоянии, оперированных в экстрадуральной аналгезии. Контрольную группу составили 30 лиц, у которых ни операции, ни экстрадуральная аналгезия не выполнялись. Оценивая иммунитет исследовавшихся больных, проанализировано поведение системы гранулоцитов с учетом отдельных гранулоцитарных резервов. В исследованиях применялись избранные клинические тесты: адреналиновый и «кожное окно» Ребака. В контрольной группе выполнялись аналогичные тесты. Исследования выявили модифицирующее влияние экстрадуральной аналгезии на



систему гранулоцитов. Оказалось, что иммунная система распознает экстрадуральную аналгезию как своеобразного типа «инфекцию». Однако одновременная мобилизация гранулоцитарных резервов кажется уравновешивать отрицательное влияние экстрадуральной аналгезии на иммунитет.

R. Gajdosz

#### EFFECT OF SYMPATHETIC BLOCADE ON THE CHANGES OF VASCULAR AND TISSUE GRANULOCYTE POOL

##### Summary

The granulocyte system was studied in 60 patients without systemic diseases operated on under extradural analgesia. The phagocytic activity of the granulocytes was determined using for this purpose the NBT test. The obtained results were compared with similar determinations in the control group. In the studied group a significant rise was found of the proportion of NBT-positive granulocytes, in relation to the control group. On the basis of the obtained results an activating effect of extradural analgesia on the energy metabolism in the granulocytes was demonstrated, which was regarded as a positive effect indicating a state readiness and mobilization of the immune system in response to sympathetic blockade.

#### PIŚMIENICTWO

1. Czarnicki J.: Pol. Tyg. Lek., 1982, 40, 1201. — 2. Dale D.C. i wsp.: Blood, 1971, 38, 138. — 3. Deicher H.H., Strochman J.: Immunoglobulintherapie. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 1980. — 4. Deinard A.S. i wsp.: Cancer, 1974, 33, 1210. — 5. Gewurz L. i wsp.: Int. Arch. Appl. Immunol., 1967, 32, 64. — 6. Kruszewski J. i wsp.: Wiad. Lek., 1981, 35, 20-24, 1669. — 7. Marsch J.C. i wsp.: J. Clin. Invest., 1967, 46, 1943. — 8. Rebeck I.W. i wsp.: Fed. Proc., 1963, 22, 422. — 9. Rutberg H. i wsp.: Brit. J. Anaesth., 1984, 56, 233. — 10. Wierusz-Wysocka B.: Pol. Tyg. Lek., 1985, 18, 524.
11. Viggo Faber A.: Infections and Immunology, Shering-Corporation, USA 1981.

Otrzymano: 1987.08.05.

Adres autora: ul. Matejki 6 m. 32. 19-300 Elk.

cd. ze str. 1009

autora (autorów) rozdziału, tytuł rozdziału oraz tytuł monografii, nazwisko i imię redaktora (redaktorów) wydawcę, rok wydania, numer pierwszej strony cytowanego rozdziału.

9. Zastosowane w pracy skróty winny być objaśniane w tekście. Wyniki oznaczeń biochemicznych, hematologicznych i innych należy podawać w jednostkach przyjętych w danej pracowni i (w nawiasie) w jednostkach SI.

10. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawiania usterek stylistycznych i mianownictwa oraz dokonywania koniecznych skrótów bez porozumienia z autorem.

11. Wszystkie prace nadesłane do redakcji, przed zakwalifikowaniem do publikacji podlegają ocenie przynajmniej 2 recenzentów.

12. Kolejność umieszczania prac zależy od daty nadesłania i szybkości uzyskania recenzji. Redakcja zastrzega sobie prawo zmiany kolejności publikacji zgłoszonych prac, w zależności od tematyki numerów.

13. Autor otrzymuje 10 odbitek pracy.

14. Do przesłanej pracy autor dołącza oświadczenie, że praca została wysłana tylko do jednej redakcji i nie była dotychczas publikowana.

15. Dozwolone jest przedrukowywanie streszczeń.