

УДК 616.001.44-089:612.79:612.884

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШКІРИ В ОПЕРАЦІЙНІЙ РАНІ ПРИ СИНДРОМІ ОПІОЇД—ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ

Д. В. Дмитрієв, В. С. Коноплицький

MORPHOLOGICAL CHANGES OF SKIN IN OPERATIVE WOUND IN SYNDROME OF OPIOID—INDUCED HYPERALGESIA

D. V. Dmytriiev, V. S. Konoplytskyi

Біль, що відчувала дитина в ранньому післяопераційному періоді, змінює формування системи ноцицепції і зумовлює необоротні функціональні й структурні зміни у центральній нервовій системі, а, отже, "програму" відповіді на біль у майбутньому [1]. Больовий синдром в ранньому післяопераційному періоді є актуальною проблемою клінічної хірургії, анестезіології та реаніматології. В літературі, присвяченій знеболенню в післяопераційному періоді, є дані, що біль виникає у 33 — 75% пацієнтів, яким здійснені планові та невідкладні хірургічні втручання. Пошкодження тканин під час хірургічного втручання запускає каскад патофізіологічних змін в периферійній і центральній нервовій системі, що зумовлює формування після операції хронічного больового синдрому (ХБС). Незважаючи на застосування різних препаратів і методів анальгезії, більшість хворих після операції відчують біль різної інтенсивності [1, 2]. Неадекватна анальгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз у дітей, зумовлює збільшення частоти післяопераційних ускладнень та гіпералгезії. Гіпералгезія — це стан підвищеної чутливості до болю, що виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [3 — 6]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку, асоціюється з збільшенням інтенсивності болю та, відповідно, формуванням стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику переходу його в хронічний, виникненням толерантності до опіоїдів та потребою у збільшенні їх доз [3, 7 — 9]. Для діагностики гіперал-

Реферат

Досліджені морфологічні зміни шкіри в ділянці операційної рани. Встановлено, що при використанні фентанілу у високих дозах шляхом постійної інфузії для знеболення у ранньому післяопераційному періоді у дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини, можливе виникнення опіоїд—індукованої гіпералгезії, що супроводжується морфологічними змінами шкіри навколо операційної рани, утворенням у центрі вогнища некрозу, вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення та суттєвого порушення мікроциркуляції з формуванням на 14—ту добу дрібних нервових волокон. Виявлений виражений фіброз дерми, утворення великої кількості колагенових волокон з набряком, розшаруванням.

Ключові слова: знеболення; гіпералгезія; біопсія шкіри; діти.

Abstract

Morphological changes of skin in region of operative wound were investigated. There was established, that while application of fentanyl in high doses, using constant infusion for anesthesia in early postoperative period in children, operated for abdominal cavity tumors, the opioid—induced hyperalgesia occurrence is possible, what is accompanied by morphological changes in skin around operative wound, necrosis in centre of focus, pronounced perifocal reactive changes in a kind of significant inflammation and essential disorder of microcirculation with formation of small neural fibers on the 14th day. Pronounced fibrosis of derma, formation of big quantity of collagen fibers with edema, stratification.

Key words: anesthesia; hyperalgesia; biopsy of skin; children.

гезії визначають больовий поріг з використанням монофіламентів вон Фрея в зоні операційної рани, які застосовують у порядку їх збільшення до найменшої сили тиску, що пацієнт сприймає як больове відчуття [4, 6, 10]. В терапії раннього післяопераційного синдрому у дітей використання постійної інфузії фентанілу необхідне для забезпечення адекватного рівня знеболення, зменшення вираженості стресу після операції та адаптації до штучної вентиляції легень (ШВЛ). В ранньому післяопераційному періоді майже в усіх хворих застосовують фентаніл (або інший опіатний анальгетик) шляхом постійної інфузії з постійною швидкістю.

Метою дослідження є вивчення морфологічних змін в ділянці шкіри операційної рани після інфузії в ранньому післяопераційному періоді розчину фентанілу під впливом

гіпералгезії у дітей при онкологічних захворюваннях.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 14 дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини, віком у середньому ($14,4 \pm 2,4$) року проведено дослідження у ранньому післяопераційному періоді. Перед визначенням порогу болю інфузією фентанілу припиняли на 60 хв, що цілком достатньо для закінчення дії препарату. Для визначення механічного порогу болю використовували набір з 10 монофіламентів вон Фрея (VFMs), каліброваних для здійснення тиску на шкіру, з збільшенням сили від 4 г (39,216 mN) до 300 г (2941,176 mN) (Touch—Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA). Монофіламент притискали до поверхні шкіри під кутом 90° до його згинання на 1 — 1,5 с. Інтервал

між дослідженнями 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричиняла больову реакцію пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки інтенсивності болю — Behavioral Pain Scale — BPS). Больовий поріг визначали на поверхні шкіри навколо операційної рани. Поряд з цим оцінювали динаміку неврологічного статусу, показники гемодинаміки та дихальної системи, а також добову дозу фентанілу. Досліджували зміни будови та характер реакцій тканин в ділянці рани у дітей при застосуванні різних видів знеболення. У контрольну групу включені здорові діти (нормальна шкіра); в основну групу — хворі, у яких проводили анестезіологічне забезпечення шляхом постійної інфузії фентанілу. На 3—тю, 7—му і 14—ту добу хворим проводили біопсію ран — брали фрагменти шкіри та підшкірного прошарку в ділянці рани, відступив від її меж 0,5 см. Матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну протягом 48 год, промивали проточною водою, проводили зневоднення, заливали у парафін за стандартною схемою. Напівтонкі зрізи товщиною 7 — 8 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином для оцінки патологічних змін та реакції тканин під час виникнення та загоєння ран, характеру порушення мікрогемодинаміки. Також гістологічні препарати, виготовлені з тканин, взятих на 14—ту добу експерименту, забарвлювали сріблом нітратом за методом Фути для виявлення в тканинах під час загоєння ран дрібних нервових закінчень та патологічних змін у них. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили з використанням світлового мікроскопа Olympus BX 41 з збільшення $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$ та $\times 400$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі пацієнти, оперовані з приводу пухлин черевної порожнини, обстежені у ранньому післяопераційному періоді. Всім хворим проводили респіраторну підтримку за допомогою апарата "Hamillton C2" — режим ASV за параметрами: FiO_2 30%,

PEEP 2 см вод. ст., PIP 15 — 20 см вод. ст. На момент дослідження показники гемодинаміки стабільні. Всім хворим після операції проводили знеболення шляхом постійної інфузії фентанілу. Доза фентанілу становила від 10 до 20 мкг/(кг \times год), у середньому за добу ($16,4 \pm 3,2$) мкг/(кг \times год), що відповідало добовій дозі 600 — 7200 мкг на добу. Тривалість знеболення у середньому ($54,4 \pm 4,2$) год.

У пацієнтів контрольної групи за даними гістологічного дослідження, шкіра ззовні представлена пластом зроговілого багат шарового плоского епітелію — епідермісом. Сполучнотканинна основа — дерма (власне шкіра) без чіткої межі переходить в підшкірний прошарок — гіподерму. Дерма представлена двома видами власне сполучної тканини, що формують сосочковий та сітчастий шари, чіткої межі між якими немає. Сосочковий шар утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною, нерівномірно виражений. Місцями він малопомітний, місцями зовнішній рельєф епідермісу, що повторює контури сполучнотканинних сосочків, значно виступає відносно сусідніх ділянок шкіри. Сітчастий шар добре розвинений, представлений щільною волокнистою неоформленою сполучною тканиною, містить придатки шкіри — волосся, тісно пов'язані з ним сальні залози. Основу гіподерми становить жирова клітковина. Адипоцити, що утворюють жирову тканину, складаються у частки різної величини та форми — компактні скупчення жирових клітин. Між собою частки розділені тонкими прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини, в якій розташовані кровоносні судини і нерви. Зсередини дерма відмежована платизмою.

У пацієнтів основної групи через 3 доби після ведення фентанілу зона пошкодження дуже поширена, без чітких меж, у центрі виявлене вогнище некрозу (товщина шару некротизованих тканин до 5 мм) з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін товщиною до 7 мм), суттєві порушення мікроциркуляції. Судини у дермі в

зоні ураження навколо ранового каналу паретично розширені, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим розташуванням лейкоцитів у них. Навколо придатків шкіри та периваскулярно містяться невеликі скупчення одноядерних клітин — лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з поодинокими лейкоцитами. Структура гіподерми порушена через наявність вогнищ некрозу та значну запальноклітинну інфільтрацію. У дермі та гіподермі спостерігали накопичення набрякової рідини як один з проявів розладів мікрогемодинаміки, розволоконення колагенових та еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також виявляли одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, велику кількість сегментоядерних лейкоцитів (рис. 1).

Таким чином, через 3 доби після введення фентанілу в уражених тканинах спостерігали ранні стадії запального процесу у вигляді виражених ознак альтерації та значну ексудацію. На 7—му добу після інфузії фентанілу у дітей виявлені запальні зміни тканин шкіри. Серед запальних клітин спостерігали молоді форми фібробластів. В гіподермі відзначено реактивну запальну інфільтрацію. У складі інфільтрату сегментоядерні нейтрофілі гранулоцити, серед яких невелика кількість лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду (макрофаги, гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл). Судини помірно повнокровні, набряк гіподерми та сітчастого шару дерми в зоні запалення. Також відзначали поодинокі пучки колагенових волокон щільної волокнистої оформленої сполучної тканини дерми з ознаками набряку, розшарування, фрагментації волокон (рис. 2).

На 14—ту добу у пацієнтів основної групи відзначали практично повне зникнення запалення, загоєння рани. У зоні запалення сформований сполучнотканинний рубець, повністю епітелізований. Під рубцевою тканиною визначали шар оформленої фіброзної тканини. Рубцева тканина частково заміщувала структурні елементи шкіри, що притаманні їй у нормі. Сосочки, во-

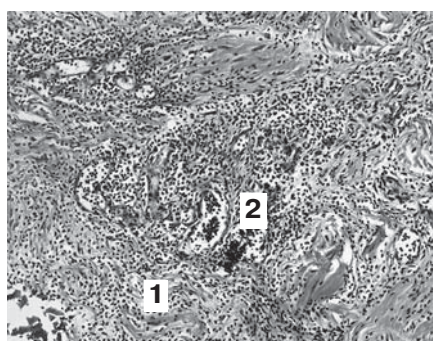


Рис. 1.
Мікрофото.

Шкіра в ділянці рани
через 3 доби лікування.

- 1 - дифузна рясна поліморфноклітинна
запальна інфільтрація в дермі;
2- стаз лейкоцитів у судинах.
Забарвлення гематоксиліном та
еозином. Зб. ×200.

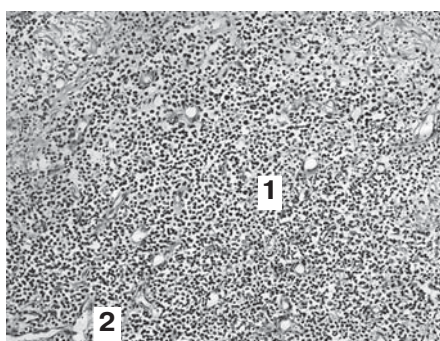


Рис. 2.
Мікрофото.

Ділянка шкіри в зоні рани
через 7 днів лікування.

- 1 - молода грануляційна тканина
з поліморфноклітинною запальною
інфільтрацією;
2 - дрібні новоутворені судини.
Забарвлення гематоксиліном та
еозином. Зб. ×200.

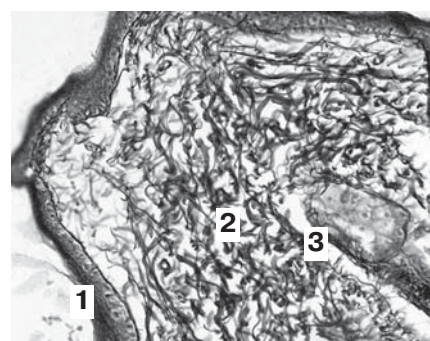


Рис. 3.
Мікрофото.

Ділянка шкіри в зоні рубця
на 14-ту добу.

- 1 - епідерміс;
2 - колагенові волокна;
3 - фрагментовані дрібні нервові
закінчення, значний периневральний
набряк.
Сріблення за Футом.
Зб. ×400.

лосяні фолікули, сальні та потові залози не виявлені. Рубцева тканина складалась з великої кількості фіброцитів та колагенових волокон. В гіподермі спостерігали нечітко виражені ознаки порушення мікрогемодинаміки у вигляді помірного повнокров'я судин.

Таким чином, ці зміни свідчили про майже повне зникнення запальних змін, формування сполучнотканинного рубця, в якому спостерігали процеси його ремоделювання. У дітей основної групи на 3—ту та 7—му добу внаслідок введення фентанілу виникало виражене запалення з значними розладами мікроциркуляції, поліморфноклітинним запальним інфільтратом, максимально вираженим на 3—ту добу. У цих хворих при загоєнні рани та виникненні запалення утворювався майже повноцінний рубець, проте, без придатків шкіри, з збереженням незначної запальноклітинної інфільтрації та незначними розладами мікрогемодинаміки.

Також на 14—у добу у пацієнтів основної групи в зоні формування рубцевої тканини утворювалися дрібні нервові волокна у невеликій кількості. Відзначений виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з набряком, розшаруванням, значний периневральний набряк, фрагментація окремих нервових волокон (рис. 3).

Таким чином, у дітей при інфузії фентанілу в тканинах в ділянці рани видзначали найбільш виражені альтеративні та запальні зміни з значними розладами мікрогемодинаміки. Під час загоєння рани утворювався майже повноцінний рубець, проте, без достатнього розвитку нервових волокон та з незначною кількістю дериватів шкіри.

ВИСНОВКИ

1. Використання високих доз фентанілу шляхом постійної інфузії для знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей може

спричинити опіоїд—індуковану гіпералгезію, що супроводжується морфологічними змінами шкіри навколо операційної рани.

2. На 3—ту та 7—му добу після введення фентанілу у тканинах спостерігали морфологічні зміни мікроциркуляції.

3. На 14—ту добу в зоні формування рубцевої тканини утворювалися дрібні нервові волокна. Відзначали виражений фіброз дерми, утворення великої кількості колагенових волокон з набряком, розшаруванням, значний периневральний набряк, фрагментацію окремих нервових волокон.

4. Потрібні подальші дослідження для оптимізації та вибору схем адекватного знеболення у дітей з використанням опіатних аналгетиків та знеболювальних засобів інших груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Региональная анестезия в педиатрии / В. Л. Айзенберг, Г. Э. Ульрих, Л. Е. Цыпин, Д. В. Заболотский. — М.: Синтез Бук, 2012. — 304 с.
2. Кучин Ю. Л. Опіоїд—індукована гіпералгезія під час аналгоседації у пацієнтів з черепно—мозковою травмою / Ю. Л. Кучин, Ф. С. Глумчер, К. Ю. Белка // Біль, знеболювання та інтенсив. терапія. — 2012. — № 1Д. — С. 254 — 257.
3. Кучин Ю. Л. Стрес—індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою / Ю. Л. Кучин // Там же. — 2013. — № 2 (Д). — С. 262 — 266.
4. Кучин Ю. Л. Метод визначення гіпералгезії у пацієнтів з порушеннями свідомості / Ю. Л. Кучин, Ф. С. Глумчер, К. Ю. Белка // Там же. — № 2. — С. 15 — 21.
5. Opioid—induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide

- synthase / E. Celerier, J. R. Gonzalez, R. Maldonado [et al.] // *Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 104, N 3. — P. 546 — 555.
6. Lavand'homme P. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. De Kock, H. Waterloos // *Ibid.* — 2005. — Vol. 103, N 4. — P. 813 — 820.
7. Лесной И. И. Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных / И. И. Лесной, В. И. Черный, К. Ю. Белка // *Укр. журн. екстремал. медицини ім. Г. О. Можаява*. — 2012. — Т. 13, № 3. — С. 26 — 32.
8. Wilder-Smith O. H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O. H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 104, N 3. — P. 601 — 607.
9. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia / M. Lee, S. Silverman, H. Hansen [et al.] // *Pain Phys.* — 2011. — Vol. 14, N 2. — P. 145 — 161.
10. Angst M. S. Opioid-induced hyperalgesia / M. S. Angst, J. D. Clark // *Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 104. — P. 570 — 587.

