

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДІВ РЕГІОНАРНОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ З ПРИВОДУ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Д. В. Дмитрієв, К. Ю. Дмитрієв

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

## ESTIMATION OF EFFICACY OF THE REGIONAL ANESTHESIA METHODS IN SURGICAL INTERVENTIONS FOR ONCOLOGICAL DISEASES IN CHILDREN

D. V. Dmytriiev, K. Yu. Dmytriiev

Vinnitsya National Medical University named after M. I. Pyrogov

В сучасній педіатричній анестезіологічній практиці центральна й периферійна регіонарна блокада є невід'ємним компонентом анестезіологічного забезпечення. Значна кількість лікарів розглядають регіонарну блокаду не як альтернативу загальної анестезії, а як доповнення до неї, що дозволяє зменшити дозу інгаляційних і внутрішньовенних анестетиків і наркотичних анагетиків [1]. Недостатня аналгезія в ранньому післяопераційному періоді зумовлює збільшення частоти післяопераційних ускладнень та виникнення гіпералгезії. Гіпералгезія — це стан підвищеної чутливості до болю, що виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анагетиками [1 — 5]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку та асоціюється з збільшенням інтенсивності болю, і, відповідно, формуванням стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику трансформації болю у хронічний, толерантністю до опіоїдів та потребою у збільшенні їх доз [6 — 8]. Для діагностики гіпералгезії визначений больовий поріг з використанням монофіламентів вон Фрея в зоні операційної рани у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що досліджуваній сприймає як больове відчуття [9]. При активації TLR-4 ліпополісахаридів пригнічується ГАМК-ергічна система, у великій кількості секретуються інтерлейкіни  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), що пригнічує діяльність ГАМК-рецепторів шляхом активації протеїнкінази С у нейронах та

### Реферат

Дослідження проведені у 47 дітей віком у середньому ( $13,4 \pm 2,4$ ) року, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини — 24 (51%) та заочеревинного простору — 23 (49%). Комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів свідчило, що використання методів регіонарної аналгезії для післяопераційного знеболення забезпечило ефективну аналгезію після травматичних оперативних втручань у дітей. У ранньому післяопераційному періоді у дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини, можливе виникнення гіпералгезії, застосування схеми регіонарної аналгезії сприяло зменшенню частоти гіпералгезії та експресії TLR-4 (Toll-like receptors) в крові.

**Ключові слова:** онкологічні захворювання; хірургічні втручання; аналгезія; гіпералгезія; діти.

### Abstract

Investigations were performed in 47 children, ageing ( $13.4 \pm 2.4$ ) yrs at average, operated on for abdominal tumors — 24 (51%), and retroperitoneal — 23 (49%). Complex investigation of the pain behavior reactions, physiological indices and laboratory stress tests have witnessed, that application of the regional anesthesia methods for postoperative anesthesia have had secured effective analgesia after traumatic operative interventions in children. In early postoperative period in children, operated on for abdominal tumors, hyperalgesia occurrence is possible. Application of regional analgesia scheme have promoted reduction of hyperalgesia and TLR-4 (Toll-like receptors) expression rate in the blood.

**Keywords:** oncological diseases; surgical interventions; analgesia; hyperalgesia; children.

підтримує больовий синдром і виникнення гіпералгезії. Активація TLR-4 зумовлює пластичність синапсів, підтримує нейрозапалення, анормальну діяльність нейронів [10]. Локально впливати на біль, зокрема, запального генезу, здатні клітини моноцитарно-макрофагальної системи завдяки наявності в них опіоїдних пептидів. При активації TLR-4 моноцитів/макрофагів, крім прозапальних цитокінів, з них виходять опіоїдні пептиди, що є одним з важливих механізмів антиноцицептивної системи [9].

Регіонарна блокада забезпечує виняткову за ефективністю аналгезію після операції з збереженням свідомості, нормальним контролем

вентиляції і низьким ризиком депресії респіраторної системи. Результати попередніх експериментальних і клінічних досліджень багато в чому відповідали на питання, пов'язані з фізіологією методів регіонарної анестезії, фармакологією та фармакокінетикою місцевих анестетиків і технічним здійсненням регіонарної блокади [2].

У теперішній час методи регіонарної анестезії включають [3, 6, 7]:

— поверхневу анестезію, за якої місцевий анестетик наносять на слизову оболонку або шкіру;

— інфільтраційну анестезію — інфільтрацію тканин місцевим анестетиком, причому, її можна здійснювати продовжено, з використанням

спеціальних катетерів, введених або в рану, або в тканини навколо рани;

— блокаду периферійних нервів і сплетень (TAP—блок, psoas compartment block);

— блокаду симпатичної частини вегетативної нервової системи для лікування як гострого, так і хронічного болю (caeliacus plexus block, stellate ganglion block, lumbar sympathetic chain block);

— нейроаксіальні методи анестезії (спінальна та епідуральна анестезія).

Основні переваги регіонарної анестезії [3, 8, 11, 12]:

— забезпечення анальгезії дуже хорошої якості, що доведене у численних дослідженнях;

— якщо під час операції загальну анестезію поєднують з регіонарною, після операції потреба у введенні першої дози наркотичного анальгетика виникає в більш пізні строки; для знеболювання потрібно менше опіоїдів та інших анальгетиків;

— логічним наслідком зменшення застосування наркотичних анальгетиків є зменшення ймовірності виникнення побічних реакцій, зокрема, депресії респіраторної системи, порушення свідомості, ейфорії, нудоти і блювання, порушення моторної функції травного каналу;

— в амбулаторній анестезіології пацієнтів швидше виписують з клініки, набагато менша ймовірність їх незапланованої повторної госпіталізації;

— пацієнти проводять набагато менше часу у палаті пробудження.

Метою дослідження було порівняння ефективності та безпеки застосування методів регіонарної анестезії під час оперативних втручань у дітей.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені у 47 дітей віком у середньому ( $13,4 \pm 2,4$ ) року, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини — 24 (51%) та заочеревинного простору — 23 (49%). Всім хворим проведене комплексне інтенсивне лікування: інфузійна та трансфузійна терапія, респіраторна підтримка за допомогою апарата "Hamillton C2" — режим ASV (за па-

раметрами  $\text{FiO}_2$  30%, PEEP 2 см вод. ст., PIP 15 — 20 см вод. ст.), антибактеріальна та синдромна терапія. Ефективність знеболення в ранньому післяопераційному періоді оцінювали за візуально—аналоговою шкалою (VAS) [4], аналізували внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) за методом Крона [8, 13], абдомінальний перфузійний тиск (АПТ), рівень кортизолу в крові, перебіг післяопераційного знеболення [5, 10]. Додатково проводили доплерометрію кровотоку у верхній брижовій артерії [14] без попередньої підготовки хворого за допомогою апарата LOGIQ BOOK—XP з використанням конвексного датчика з частотою 3,5 — 5 МГц, мікроконвексного датчика з частотою 4 — 8 МГц в режимі реального часу з дозованою компресією датчиком черевної стінки. На основі оцінки доплерівського спектру визначали кількісні параметри кровотоку в артеріальних судинах: пікову систолічну швидкість кровотоку (VPS—peak systolic velocity) — максимальну швидкість кровотоку в досліджуваній судині; кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (VED—end diastolic velocity) — максимальну швидкість кровотоку в досліджуваній судині наприкінці діастолі; індекс периферійного опору (Pourcelot, RI—resistive index) — відношення різниці пікової систолічної і кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до пікової систолічної швидкості:  $\text{RI} = (\text{VPS} - \text{VED}) / \text{PS}$ . В ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів визначали мінімальний поріг болю по периметру операційної рани. Проекцію лінії операційної рани умовно розділяли на два рівних відрізка трьома точками, через які у 16 векторних напрямках з кутом між ними  $45^\circ$  за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів вон Фрея (VFM) здійснювали тиск на шкіру з зростаючою силою від 4 г (39,216 мН) до 300 г (2941,176 мН) (Touch—Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, США), притискаючи монофіламенти у зростаючому порядку до поверхні шкіри під кутом  $90^\circ$ , доки вони не зігнуться, на 1—1,5 с. Між дослідженнями витримували адаптаційний інтервал 10 с. Механічний больовий

поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинила больову реакцію пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки болю BPS — Behavioral Pain Scale). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо операційної рани. Вміст TLR—4 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору "Human TLR4 ELISA Kit" (NeoBiolab, США) відповідно до інструкції фірми—виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла (АТ) до естрадіолу, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентрацією естрадіолу 0; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 25,0 нг/мл), 50 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин—пероксидази), перемішували протягом 10 с. Інкубували протягом 60 хв при температурі  $37^\circ\text{C}$  у вологій камері для утворення на твердій фазі комплексу АТ—АГ—АТ—фермент. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили по 50 мкл хромогенного субстрату, перемішували, інкубували протягом 15 хв при температурі  $25^\circ\text{C}$ , реакцію припиняли додаванням 50 мкл стоп—розчину і фотометрували за довжини хвилі 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Всі проби виявилися придатні для дослідження. Біологічний матеріал досліджували на кафедрі біологічної та загальної хімії. Статистична обробка отриманих даних проведена з застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми Statistica 5.5. Для оцінки наявності та сили зв'язку між ознаками застосовували рангову кореляцію Спірмена (аналог регресійного аналізу). Статистично значущою вважали різницю між показниками при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від методу знеболення пацієнти розподілені на 3 групи. У 16 пацієнтів (1—ша група) знеболювання здійснювали шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії фентанілу в дозі 5 — 10 мкг/(кг × год), у середньому ( $8,7 \pm 1,4$ ) мкг/кг, у

14 дітей (2—га група) застосовували метод комбінованої анестезії (ТАР—блок) з використанням 0,375% розчину бупівакаїну (лонгокаїн, Юрія—Фарм, Україна). Після введення в наркоз в нейрон—фасціальний простір поперечного м'яза живота в ділянці трикутника Petit з обох боків вводили 10—20 мл 0,375% бупівакаїну. Пункцію здійснювали голкою для спінальної анестезії G 22 (B.Braun). Для візуалізації структур і контролю просування голки використовували конвексний датчик з частотою 4—6 МГц (Logiq 100, GE, США) [5]. У 17 пацієнтів (3—тя група) для знеболювання застосований метод комбінованої спінально—епідуральної аналгезії (КСЕА) з використанням 0,5% розчину бупівакаїну (лонгокаїн, Юрія—Фарм, Україна) в дозі 0,3—0,4 мг/кг, у середньому  $(0,35 \pm 0,2)$  мг/кг. Анестезію проводили за стандартною методикою. На рівні сегмента L<sub>1</sub>—L<sub>1</sub> пунктували епідуральний простір спеціальною двопросвітною голкою, загостреною за типом олівця (B. Braun, 18/27 G). В її просвіт вводили більш тонку та довгу спінальну голку і пунктували субарахноїдальний простір. Після отримання спинномозкової рідини вводили 0,15—0,2 мл 0,5% розчину бупівакаїну, у середньому  $(0,19 \pm 0,02)$  мг/кг. Епідуральний простір після видалення спінальної голки катетеризували в краніальному напрямку і вводили розраховану дозу місцевого анестетика [2, 8, 12, 13]. Показаннями до введення додаткових болюсів наркотичних аналгетиків були наявність болювого синдрому, десинхронізація з штучною вентиляцією легень та тахікардія. У пацієнтів 2—ї та 3—ї груп не було необхідності додаткового введення морфіну, у 1—ї групі додаткові болюси морфіну  $(0,5$  мг/кг) введені 2 (12,5%) дітям. При дослідженні кровотоку у верхній брижовій артерії виявлений високий RI: в 1—ї групі —  $0,98 \pm 0,02$ , у 2—ї і 3—ї групах — відповідно  $0,74 \pm 0,04$  та  $0,69 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ), у нормі  $0,6—0,8$ , що свідчило про блокаду мікроциркуляторного русла і, як наслідок, неефективне знеболення [5]. Таку саму тенденцію спостерігали

при дослідженні ВЧТ. У 1—ї групи він був значно вище —  $(14,98 \pm 4,02)$  мм вод. ст., ніж у 2—ї та 3—ї групах — відповідно  $(5,42 \pm 2,2)$  та  $(6,02 \pm 2,2)$  мм вод.ст. після початку продовженої інфузії бупівакаїну ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2—ї та 3—ї груп АПТ значно вищий —  $(66,2 \pm 3,8)$  мм вод. ст., ніж у пацієнтів 1—ї групи —  $(57,4 \pm 4,8)$  мм вод. ст. ( $p < 0,05$ ), що свідчило про нормалізацію ВЧТ і, можливо, адекватність знеболення.

Сума балів, що характеризувала інтенсивність болювого синдрому в ранньому післяопераційному періоді на всіх етапах дослідження (за BPS), у хворих 1—ї групи була вірогідно більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у 2—ї та 3—ї групах. В усіх пацієнтів рухова реакція через 12—72 год після операції була вже на подразнення з силою тиску 8 або 10 г, що корелювало з високою оцінкою за шкалою BPS, і становила понад 4 бали —  $(5,2 \pm 0,2)$  бала, що свідчило про зниження болювого порогу у хворих 1—ї групи в ранньому післяопераційному періоді.

Динаміка рівня кортизолу та глюкози в крові на всіх етапах дослідження свідчила про можливість виникнення гіпералгезії у більшості дітей 1—ї групи протягом перших 12—72 год після операції, що пов'язане з операцією або недостатньою аналгезією після неї. Слід зазначити, що у пацієнтів 2—ї та 3—ї груп вираженість гіпералгезії значно менша. Визначення зони гіпералгезії через 12—72 год після операції свідчило про її значне зменшення при здійсненні регіонарної аналгезії з використанням ТАР—блоку —  $(98,2 \pm 10,4)$  см<sup>2</sup> —  $(99,4 \pm 14,2)$  см<sup>2</sup>, що було приблизно в 1,4 та 1,42 рази менше, ніж при використанні фентанілу —  $(123,4 \pm 20,4)$  см<sup>2</sup>.

Вміст TLR—4 в крові у пацієнтів 1—ї групи на етапах післяопераційного знеболення різнився залежно від строків появи гіпералгезії: виявлене вірогідне збільшення його у 2,7 рази на 3—тю добу гіпералгезії — до  $(16,2 \pm 2,4)$  нг/мл, у 2,34 рази на 5—ту добу — до  $(14,1 \pm 1,6)$  нг/мл у порівнянні з таким до операції —  $(5,2 \pm 1,4)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Динаміка рівня TLR—4 в крові у пацієнтів 2—ї

та 3—ї груп на етапах післяопераційного знеболення дещо різнилася від такої у хворих 1—ї групи: на 3—тю добу гіпералгезії він був в 1,7 та 1,68 рази менше — відповідно  $(9,1 \pm 1,2)$  та  $(8,9 \pm 1,8)$  нг/мл; на 5—ту добу — в 1,67 та 1,65 рази менше — відповідно  $(8,4 \pm 1,6)$  та  $(8,3 \pm 1,6)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, ефективність використання методів регіонарної аналгезії зумовлена можливістю впливу на периферійний механізм виникнення болю [3, 7]. Застосування методів регіонарної аналгезії дозволяє значно зменшити потребу в опіоїдах, а їх поєднане використання сприяє збільшенню аналгетичного потенціалу. Різні механізми запропонованих препаратів дозволяють комбінувати їх та зменшувати дози з метою досягнення оптимального аналгетичного ефекту, що особливо важливо в дитячій онкології.

## ВИСНОВКИ

1. Комплексне вивчення реакцій болювої поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів показало, що використання методів регіонарної аналгезії для післяопераційного знеболення забезпечує ефективну аналгезію після травматичних оперативних втручань у дітей з приводу онкологічних захворювань.

2. Доведено, що в ранньому післяопераційному періоді у дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини, можливе виникнення гіпералгезії, тому застосування схеми регіонарної аналгезії сприятиме зменшенню частоти гіпералгезії в післяопераційному періоді.

3. Гіпералгезія в ранньому післяопераційному періоді проявлялася підвищенням рівня TLR—4 в крові дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини. Так, на 3—тю добу появи гіпералгезії рівень TLR—4 становив у середньому  $(14,2 \pm 2,4)$  нг/мл, на 5—ту добу —  $(12,1 \pm 1,6)$  нг/мл, що значно вище такого до операції —  $(5,2 \pm 1,4)$  нг/мл. Застосування методів регіонарної аналгезії для післяопераційного знеболення сприяло зменшенню експресії TLR—4 в крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. 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. — № 1 Д. — С. 254 — 257.
2. Региональная анестезия в педиатрии / В. Л. Айзенберг, Г. Э. Ульрих, Л. Е. Цыпин, Д. В. Заболотский. — М.: Синтез Бук, 2012. — 304 с.
3. Лесной И. И. Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных / И. И. Лесной, В. И. Черний, К. Ю. Белка // Укр. журн. екстремал. медицини ім. Г. О. Можаява. — 2012. — Т. 13 № 3. — С. 26 — 32.
4. Дмитриев Д. В. Методы оценки послеоперационной боли у детей разного возраста / Д. В. Дмитриев // Медицина болю. — 2016. — № 1(1). — С. 21 — 26.
5. Angst M. S. Opioid—induced hyperalgesia / M. S. Angst, J. D. Clark // Anesthesiology. — 2006. — Vol. 104. — P. 570 — 587.
6. Кучин Ю. Л. Стрес—індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою / Ю. Л. Кучин // Біль, знеболювання та інтенсив. терапія. — 2013. — № 2 (Д). — С. 262 — 266.
7. Потапов А. Л. Обезболивание после объёмных открытых абдоминальных операций — опиаты или эпидуральная аналгезия? / А. Л. Потапов, Ю. Ю. Кобеляцкий // Там же. — 2011. — № 4. — С. 39 — 42.
8. Лесной И. И. Неадекватный эпидуральный блок при обезболивании родов и возможности его предупреждения / И. И. Лесной, О. Е. Чечельницкий, В. М. Емец // Медицина болю. — 2016. — №2 (1). — С. 59 — 64.
9. Xisheng Yan. Activation of toll like receptor 4 attenuates GABA synthesis and postsynaptic GABA receptor activities in the spinal dorsal horn via releasing interleukin—1 beta / Xisheng Yan, Enshe Jiang, Han—Rong Weng // J. Neuroinflam. — 2015. — Vol. 12, N 222. — P. 1 — 14.
10. Toll like receptor (TLR)—4 as a regulator of peripheral endogenous opioid—mediated analgesia in inflammation / S. Reine—Solange, D. Hackel, L. Morschel [et al.] // Mol. Pain. — 2014. — Vol. 10, N 10. — P. 1 — 15.
11. Лісний І. І. Оцінка ефективності епідуральної анестезії та аналгезії з дексметомідином при хірургічних втручаннях в онкопроктології / І. І. Лісний, Х. А. Закальська, К. Ю. Белка // Медицина болю. — 2016. — № 1(1). — С. 60 — 65.
12. 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 // Anesthesiology. — 2005. — Vol. 103, N 4. — P. 813 — 820.
13. 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.
14. Tong Liu. Emerging role of Toll—like receptors in the control of pain and itch / Tong Liu, Yong—Jing Gao, Ru—Rong Ji // Neurosci. Bull. — 2012. — Vol. 28, N 2. — P. 131 — 144.

