

## ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ ЗНЕБОЛЕННЯ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ТОЛЛ–ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ПЛАЗМІ ЯК МАРКЕРУ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Д. В. Дмитрієв

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

## THE CHOICE OF THE ANESTHESY OPTIMAL METHOD, USING DETERMINATION OF THE TOLL–LIKE RECEPTORS LEVEL IN THE PLASMA AS A MARKER OF HYPERALGESIA IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

D. V. Dmytriyev

Vinnitsya National Medical University named after N. I. Pirogov

**Б**ольовий синдром в ранньому післяопераційному періоді є актуальною проблемою клінічної хірургії, анестезіології. Біль, що виникає в ранньому післяопераційному періоді, змінює систему ноцицепції і спричиняє необоротні функціональні й структурні зміни в ЦНС, "програму" відповіді на біль у подальшому [1]. За даними літератури, у 33 – 75% пацієнтів після виконання планових та екстрених хірургічних втручань виникає больовий синдром. Пошкодження тканин під час операції запускає каскад патофізіологічних змін в периферійній і центральній нервовій системі, що зумовлює формування післяопераційного хронічного больового синдрому (ХБС). Незважаючи на застосування різних медикаментозних засобів і методів анальгезії, більшість хворих після операції відчують біль різної інтенсивності [1, 2]. Неадекватна анальгезія погіршує перебіг і прогноз раннього післяопераційного періоду у дітей, збільшує частоту післяопераційних ускладнень, спричиняє гіпералгезію. Гіпералгезія – це стан підвищеної чутливості до болю, що виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [3 – 5]. При активації TLR–4 пригнічується ГАМК–ергічна система, секретується велика кількість інтерлейкіну–1 $\beta$  (ІЛ–1 $\beta$ ),

### Реферат

Обстежені 47 дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини та заочеревинного простору. В ранньому післяопераційному періоді можливе виникнення опіоїд–індукованої гіпералгезії. Здійснення анестезії поперечного м'яза живота (TAP–блоку) з використанням 0,375% розчину бупівакаїну та комбінованої спинномозкової епідуральної анальгезії (КСМЕА) для знеболення після операції сприяло зменшенню вираженості гіпералгезії. Гіпералгезія в ранньому післяопераційному періоді проявлялася підвищенням рівня толл–подібних рецепторів (TLR–4) в крові. При застосуванні TAP–блоку та КСМЕА відзначали зменшення експресії TLR–4 в крові.

**Ключові слова:** пухлини черевної порожнини; хірургічне втручання; знеболення; гіпералгезія; діти.

### Abstract

There were examined 47 children, operated on for tumors of abdominal cavity and retroperitoneal space. The opioid–induced hyperalgesia may occur in early postoperative period. The anesthesia conduction of m. transverses abdominis (TAP–block), using 0.375% bupivacaine solution and combined spinal epidural analgesia (CSEA) for postoperative anesthesia have promoted the hyperalgesia severity reduction. Hyperalgesia in early postoperative period was demonstrated by upgrading of the toll–like receptors (TLR–4) level in the blood. The TLR–4 expression increased in the blood was noted while application of a TAP–block and CSEA.

**Key words:** tumors of abdominal cavity; surgical intervention; anesthesia; hyperalgesia; children.

що пригнічує діяльність ГАМК–рецепторів шляхом активації протеїнкінази С у нейронах та сприяє підтриманню больового синдрому й виникненню гіпералгезії. Активація TLR–4 спричиняє пластичність синапсів, підтримує нейрозапалення, зумовлює аномальну діяльність нейронів [6 – 8]. Локально впливати на біль, зокрема, запальний, 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]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку та асоціюється з підвищенням інтенсивності болю, формуванням стрес–відповіді на нього, збільшенням ризику трансформації болю у хронічний, розвитком толерантності до опіоїдів, потребою у збільшенні їх доз [9 – 11]. Для діагностики гіпералгезії визначають больовий поріг за допомогою монофіламентів фон Фрея в зоні операційної рани, їх використовую-

ють у порядку збільшення до найменшої сили тиску, що сприймається як больове відчуття [4, 5, 12].

TAP—блок є новим підходом у блокуванні аферентних нервів передньої черевної стінки шляхом введення місцевого анестетика в ділянку трикутника Petit. Для проведення цієї процедури, як правило, використовують анатомічні орієнтири, визначають тактильні відчуття. Застосування ультразвукової підтримки збільшує ефективність блокади й практично виключає необхідність небезпечної пункції черевної порожнини. Метод подовженої епідуральної анестезії та анальгезії частіше застосовують під час виконання оперативних втручань і для подальшого знеболювання хворих. Використання подовженої епідуральної анестезії дозволяє значно зменшити кількість препаратів, що вводять як під час наркозу, так і в ранньому післяопераційному періоді, що дуже важливо з огляду на наявність супутніх захворювань у пацієнтів старшого віку і необхідність поєднання хірургічного втручання з поліхіміотерапією [13]. Здійснення подовженої епідуральної анестезії дозволяє відмовитися від введення опіоїдних анальгетиків, значно прискорити відновлення перистальтики кишечника і початок раннього ентеального харчування, зменшити частоту ускладнень, пов'язаних з оперативним втручанням [3, 12].

Мета дослідження: вивчити рівень TLR—4 в ранньому післяопераційному періоді у дітей при виникненні гіпералгезії, оцінити ефективність різних методів знеболення після операції на органах черевної порожнини.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене 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%). Залежно від методики знеболення пацієнти розподілені на групи. У 17 пацієнтів (1—ша група) здійснювали безперервну внутрішньовенну інфузію фентанілу в дозі

10 — 20 мкг/(кг × год), у середньому ( $14,7 \pm 1,4$ ) мкг/кг; у 17 (2—га група) — застосовували комбінований TAP—блок з використанням 0,375% розчину бупівакаїну (лонгокаїн, Юрія—Фарм). Після введення в наркоз 10 — 20 мл 0,375% розчину бупівакаїну вводили в нейрон—фасціальний простір поперечного м'яза живота в ділянці трикутника Petit з обох боків. 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 13 пацієнтів (3—тя група) здійснювали КСМЕА з використанням 0,5% розчину бупівакаїну (лонгокаїн, Юрія—Фарм) в дозі 0,3—0,4 мкг/кг, у середньому ( $0,35 \pm 0,2$ ) мкг/кг за стандартною методикою на рівні L<sub>1</sub> сегмента [2, 3, 10].

Всім хворим проведено комплексне інтенсивне лікування: інфузійна й трансфузійна терапія, респіраторна підтримка за допомогою апарата "Hamillton C2" в режимі ASV за параметрами (FiO<sub>2</sub>, 30%, PEEP 2 см вод. ст., PIP 15—20 см вод. ст.), антибактеріальна та посиндромна терапія. У ранньому післяопераційному періоді визначали мінімальний поріг болю по периметру операційної рани. Проекцію лінії операційної рани умовно поділяли на два рівних відрізка трьома точками, через які у 16 векторних напрямках з кутом між ними 45° за допомогою каліброваних монофіламентів фон Фрея (VFMs) 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 порядку збільшення сили до поверхні шкіри під кутом 90° до їх згинання на 1 — 1,5 с. Адаптаційний інтервал між дослідженнями 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричиняла больову реакцію у пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки болю — Behavioral Pain Scale). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо операційної рани.

Вміст рецепторів TLR—4 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з застосуванням набору "Human TLR4 ELISA Kit" (NeoBiolab, США) відповідно з інструкцією фірми—виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до естрадіолу, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (концентрація естрадіолу 0, 1, 2,5, 5, 10 і 25 нг/мл), 50 мкл кон'югату стрептавідинпероксидази, перемішували протягом 10 с, інкубували протягом 60 хв при температурі 37°C у вологій камері для утворення на твердій фазі комплексу АТ—АГ—АТ—фермент. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 50 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували протягом 15 хв при температурі 25°C, реакцію припиняли 50 мкл стоп—розчину і здійснювали фотометрію при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Проби сироватки крові зберігали при температурі — 20°C у мікропробірках Еппендорфа. Всі проби придатні для проведення дослідження. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки з згортками крові не досліджували. Дослідження біологічного матеріалу проведене 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 застосували рангову кореляцію Спірмена (аналог регресійного аналізу). Статистично значущою вважали різницю між показниками за ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сума балів, що характеризувала вираженість больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді на всіх етапах дослідження (за візуально—аналоговою шкалою — ВАШ) у хворих 2—ї групи була вірогідно більшою ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з такою у 1—ї групи. В усіх

**Механічний больовий поріг, площа зони гіпералгезії та клінічна оцінка перебігу анестезії у дітей**

| Показник                                 | Величина показника на етапах дослідження ( $\bar{x} \pm m$ ) |               |               |               |
|--|--|---------------|---------------|---------------|
|  | до операції  | через 12 год  | через 48 год  | через 72 год  |
| <b>1-ша група</b>                        |  |               |               |               |
| ВАШ, балів                               | 0  | 4,2 ± 0,3     | 4,4 ± 0,2*    | 4,3 ± 0,3*    |
| Кортизол, мкг/дл                         | 5,1 ± 1,3  | 19,2 ± 2,4*   | 20,2 ± 2,6*   | 18,8 ± 3,2*   |
| Больовий поріг, г/мм <sup>2</sup>        | 197,1 ± 20,4   | 222,4 ± 19,2* | 226,2 ± 18,4* | 228,0 ± 14,0* |
| Площа зони гіпералгезії, см <sup>2</sup> | –  | 198,4 ± 12,4* | 181,4 ± 14,4* | 167,8 ± 16,1* |
| TLR-4, нг/мл                             | 5,2 ± 1,4  | 16,0 ± 2,2*   | 16,2 ± 2,4*   | 14,1 ± 1,6*   |
| <b>2-га група</b>                        |  |               |               |               |
| ВАШ, балів                               | 0  | 3,0 ± 0,3     | 3,2 ± 0,2     | 3,1 ± 0,3     |
| Кортизол, мкг/дл                         | 5,1 ± 1,3  | 8,8 ± 3,4     | 9,4 ± 2,3     | 8,2 ± 3,0     |
| Больовий поріг, г/мм <sup>2</sup>        | 196,4 ± 15,8   | 204,3 ± 18,4  | 208,6 ± 16,4  | 204,0 ± 15,0  |
| Площа зони гіпералгезії, см <sup>2</sup> | –  | 126,8 ± 14,0  | 130,2 ± 12,6  | 128,4 ± 17,4  |
| TLR-4, нг/мл                             | 5,4 ± 1,6  | 9,2 ± 1,1     | 9,1 ± 1,2     | 8,4 ± 1,6     |
| <b>3-тя група</b>                        |  |               |               |               |
| ВАШ, балів                               | 0  | 4,0 ± 0,3     | 3,8 ± 0,4     | 4,0 ± 0,4     |
| Кортизол, мкг/дл                         | 5,6 ± 2,0  | 9,2 ± 1,4     | 8,8 ± 2,0     | 9,2 ± 2,4     |
| Больовий поріг, г/мм <sup>2</sup>        | 198,2 ± 18,2   | 208,4 ± 19,0  | 206,2 ± 18,4  | 205,8 ± 18,1  |
| Площа зони гіпералгезії, см <sup>2</sup> | –  | 132,4 ± 16,4  | 137,2 ± 15,0  | 131,6 ± 18,0  |
| TLR-4, нг/мл                             | 5,2 ± 1,4  | 9,6 ± 1,3     | 9,8 ± 1,4     | 9,0 ± 1,8     |

*Примітка.* \* – різниця показників достовірна у порівнянні з такими у 2-й та 3-й групах ( $p < 0,05$ ).

пацієнтів через 6 – 12 год після операції рухову реакцію відзначали на подразнення силою тиску 8 або 10 г, що відповідало високій оцінці за шкалою ВАШ (5,2 ± 0,2) та (5,1 ± 0,3) бала, тобто, понад 4 бали, що свідчило про зниження больового порогу у хворих 2-ї групи у ранньому післяопераційному періоді (*див. таблицю*). Динаміка рівня кортизолу та глюкози в крові на всіх етапах дослідження свідчила про можливе формування гіпералгезії у більшості дітей через 6 – 12 год після операції, виникнення якої пов'язане з операцією і/або недостатньою аналгезією після неї в 1-й групі. Слід зазначити, що в 2-й групі (ТАР-блок) вираженість цих проявів значно менша.

При визначенні зони гіпералгезії через 12 – 72 год після операції виявлене суттєве зменшення її площі при використанні мультимодальної аналгезії з ТАР-блоком або КСМЕА – відповідно (128,4 ± 17,4) та (131,6 ± 18,0) см<sup>2</sup>, у 1-й групі – (167,8 ± 16,1) см<sup>2</sup>, що майже в 1,30 та 1,27 разу більше. Динаміка рівня TLR-4 в крові у пацієнтів 1-ї групи на етапах післяопераційного знеболення дещо відрізнялася залежно від строків виникнення гіпералгезії: вірогідне підвищення середнього

рівня TLR-4 в крові у 2,7 разу відзначали на 3-тю добу – до (16,2 ± 2,4) нг/мл, у 2,34 разу – на 5-ту добу – до (14,1 ± 1,6) нг/мл у порівнянні з таким до операції – (5,2 ± 1,4) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Динаміка рівня TLR-4 в крові у пацієнтів 2-ї групи на етапах післяопераційного знеболення дещо відрізнялася залежно від такої у пацієнтів 1-ї групи: виявлене зменшення середніх значень TLR-4 в крові в 1,7 разу на 3-тю добу після виникнення гіпералгезії – (9,1 ± 1,2) нг/мл в порівнянні з такими у 1-й групі – (16,2 ± 2,4) нг/мл, та в 1,67 разу на 5-ту добу – відповідно (8,4 ± 1,6) та (14,1 ± 1,6) нг/мл. Таку саму тенденцію спостерігали і при порівнянні показників у хворих 1-ї і 3-ї груп ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, ефективність використання ТАР- блоку та КСМЕА зумовлена можливістю впливу на периферійні механізми виникнення болю [5]. Їх застосування дозволило значно зменшити потребу в опіоїдах, а за поєднаного використання цих методів можливе відновлення аналгетичного потенціалу препаратів. Різні механізми дії дозволяють призначати опіоїди у поєднанні і в малих дозах з метою досягнення значного аналгетичного ефекту.

## ВИСНОВКИ

1. За даними комплексного вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів, здійснення ТАР-блоку з використанням 0,375% розчину бупівакаїну та КСМЕА для післяопераційного знеболення забезпечує ефективну аналгезію після травматичних оперативних втручань з приводу онкологічних захворювань.

2. Доведено, що в ранньому післяопераційному періоді у дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини, можливе формування гіпералгезії, застосування ТАР-блоку та КСМЕА для післяопераційного знеболення сприяло зменшенню її вираженості.

3. Гіпералгезія в ранньому післяопераційному періоді проявляється підвищенням рівня TLR-4 в крові у дітей, оперованих з приводу пухлин черевної порожнини. Так, на 3-тю добу гіпералгезії він становив (14,2 ± 2,4) нг/мл, на 5-ту добу – (12,1 ± 1,6) нг/мл, що значно вище такого до операції – (5,2 ± 1,4), нг/мл. Застосування ТАР-блоку та КСМЕА сприяло зменшенню експресії TLR-4 в крові.

## 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. Лесной И. И. Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных / И. И. Лесной, В. И. Черный, К. Ю. Белка // Укр. журн. екстрем. медицини ім. Г. О. Можяева. — 2012. — Т. 13, № 3. — С. 26 — 32.
4. 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.
5. A comprehensive review of opioid—induced hyperalgesia / M. Lee, S. Silverman, H. Hansen [et al.] // *Pain Physician*. — 2011. — Vol. 14, N 2. — P. 145 — 161.
6. Toll—like receptor (TLR)—4 as a regulator of peripheral endogenous opioid—mediated analgesia in inflammation / R.—S. Sauer, D. Hackel, L. Morschel [et al.] // *Molec. Pain*. — 2014. — Vol. 10, N 10. — P. 1 — 15.
7. 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.
8. 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. Neuroinflammation*. — 2015. — Vol. 12, N 222. — P. 1 — 14.
9. 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.
10. 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.
11. Потапов А. Л. Обезболивание после объемных открытых абдоминальных операций — опиаты или эпидуральная анальгезия? / А. Л. Потапов, Ю. Ю. Кобеляцкий // Там же. — 2011. — № 4. — С. 39 — 42.
12. Angst M. S. Opioid—induced hyperalgesia / M. S. Angst, J. D. Clark // *Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 104. — P. 570 — 587.
13. Combined spinal epidural and general anesthesia in abdominal surgery / S. Zoric, D. Stamenkovic, S. Stevanovic [et al.] // *Med. Arh*. — 2003. — Vol. 57, N 4. — P. 21 — 28.

