

УДК 617-089.5:616-006.6:611-018

Щур О.І.

Харківська медична академія післядипломної освіти

ДИНАМІКА РІВНЯ ГІСТАМІНУ ПРИ ХІМІЧНОМУ НЕЙРОЛІЗИСІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

Резюме. Відомо, що больовий синдром супроводжується утворенням медіаторів болю, серед яких гістамін є одним із головних. У дослідженні проаналізована інтенсивність больового синдрому в пацієнтів із колоректальним раком залежно від біохімічної відповіді організму на біль. При дослідженні динаміки гістаміну в перед- та післяопераційному періоді ми вивчили залежність інтенсивності больового синдрому від кількісної характеристики медіатора. У післяопераційному періоді було проаналізовано стандартне знеболення наркотичними анальгетиками та подовжену епідуральну аналгезію з хімічним нейролізісом. Було зроблено висновок про ефективність знеболення на основі розробленої методики епідурального хімічного нейролізісу шляхом порівняльного аналізу динаміки рівня гістаміну.

Ключові слова: хімічний нейролізіс, 30° спирт, гістамін.

Вступ

Хронічний біль онкологічного генезу знижує фізичну та соціальну активність, викликає психо-емоційні порушення, призводить до регіонарних і системних порушень мікроциркуляції, є причиною вторинної імунологічної недостатності, порушення діяльності органів і систем [1]. Біль перетворюється на серйозну стресову перешкоду для нормального функціонування організму, розхиляє психічну рівновагу практично до декомпенсації, утруднює і робить неможливим соціальне спілкування [3]. Такий біль називається патологічним, оскільки викликає комплекс дезадаптивних реакцій і є загрозою для організму в біологічному плані. Біль патофізіологічно завжди супроводжує виділення медіаторів болю, серед яких важливе значення має гістамін. Причиною болю є накопичення гістаміну в тканинній рідині, що омиває нервові закінчення. У результаті агресивного фактора виникає комплекс складних хімічних або фізико-хімічних перетворень, що становлять попередню фазу болю. Це призводить до звільнення з пов'язаної форми й появи в тканинах активно діючих речовин, що викликає біль. Гістамін — основний медіатор болю. У крові знаходиться в гранулоцитах і вивільняється при пошкодженнях, легко переходячи в плазму. Відповідно до дослідження авторів [2, 6] динаміку рівня гістаміну можна вивчати як маркер больового синдрому. Тому дослідження динаміки рівня гістаміну ймовірно відображає стан больової імпульсації в пацієнтів із колоректальним раком [9, 11].

Задачею дослідження було вивчення інтенсивності больового синдрому у хворих із колоректаль-

ним раком залежно від динаміки рівня гістаміну та його лікування методом епідурального хімічного нейролізісу.

Матеріали і методи

З метою вирішення поставленої задачі на базі Харківського обласного клінічного онкологічного центру було проведено клінічне дослідження. У ньому брали участь 104 пацієнти. Серед них 43 (41,34 %) чоловіки та 61 (58,65 %) жінка. Середній вік пацієнтів становив $63,3 \pm 1,2$ року. У всіх пацієнтів при надходженні до стаціонару був присутній хронічний больовий синдром — біль протягом 6 місяців. Наявність колоректального раку III–IV стадії за С.Е. Dukes (1956) було визначено гістохімічно. Хворим проведено органозберігаюче оперативне втручання з лімфодисекцією D₂-D₃. Всі пацієнти були розділені на дві групи дослідження (табл. 1).

Больовий синдром було вивчено перехресним аналізом за методикою візуально-аналогової шкали (ВАШ) [2], шкали якості життя (ШЯЖ) [2] та больового питальника Мак-Гілла [2] і на початкових етапах дослідження він був однаковим (табл. 2).

З даних табл. 2 видно, що больовий синдром на початкових етапах дослідження був однаковим в обох групах дослідження. Тобто групи дослідження були рандомізовані за основними факторами больової агресії.

© Щур О.І., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

I (n = 49) — контрольна група, у якій загальне знеболення включало в себе стандартні етапи та післяопераційне знеболення відповідно до «Стандартів організації та професійно орієнтованих протоколів надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією органів живота та грудної клітки». У ранньому післяопераційному періоді з метою знеболювання в цій групі дослідження вводили наркотичні анальгетики. II (n = 55) — основна група дослідження, у якій схема знеболювання була доповнена епідуральним хімічним нейролізісом. У післяопераційному періоді наркотичні анальгетики з метою знеболювання не застосовувались.

Пацієнтам I (n = 49) контрольної групи з метою анальгезії та анестезії під час операції під внутрішньовенною анестезією з ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції, залежно від загального стану, супутньої патології, об'єму операції та показників інтраопераційного моніторингу систем хворих, вводили барбітурати (розчин тіопенталу натрію 1% 3–5 мг/кг), бензодіазепіни (розчин сибазону 0,5% 0,25–1,55 мг/кг), наркотичні анальгетики (розчин фентанілу 0,005% 0,46–0,86 мкг/кг). Об'єм та швидкість інфузії інтраопераційно становили 5–8 мл/кг/год.

Пацієнтам II (n = 55) основної групи дослідження в операційній після забезпечення центрального венозного доступу під місцевою анестезією проводилася пункція та катетеризація епідурального простору на рівні Th₉-Th₁₀. Для катетеризації епідурального простору використовувалися набори Perifix G18 та 0,5% розчин бупівакаїну. Епідуральний катетер заводили каудально на 4 см. Всім пацієнтам проведено оперативне втручання під комбінованою внутрішньовенною анестезією з ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції та епідуральною анестезією на рівні Th₉-Th₁₀. Пацієнтам з метою анальгезії та анестезії під час операції залежно від загального стану, супутньої патології, об'єму операції та показників інтраопераційного моніторингу систем хворих вводили барбітурати (розчин тіопенталу натрію 1% 3–5 мг/кг), бензодіазепіни (розчин сибазону 0,5% 0,25–1,55 мг/кг), наркотичні анальгетики (розчин фентанілу 0,005% 0,46–0,52 мкг/кг). Об'єм та швидкість інфузії інтраопераційно становили 5–8 мл/кг/год. В епідуральний катетер вводили 0,5% розчин бупівакаїну 75–150 мг із подальшим інтраопераційним уведенням. Тривалість анестезіологічного забезпечення в I групі дослідження становила 124,31 ± 21,22 хв, у II групі — 169,52 ± 12,43 хв. Тривалість оперативного лікування в I групі дослідження становила 98,57 ± 13,14 хв, у II групі — 89,54 ± 11,49 хв.

Рівень гістаміну в крові визначали флюорометричним методом Shore в модифікації В.В. Меншикова. Флюорометричні вимірювання проводили на люмінесцентному флюорометрі Hitachi (Японія).

Інтенсивність больового синдрому оцінювалася у передопераційному періоді, на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 14-ту та на 28-му добу.

У ранньому післяопераційному періоді пацієнтам I (n = 49) контрольної групи з метою анальгезії вводили наркотичні анальгетики в дозі 0,25–0,35 мкг/кг протягом семи діб.

Пацієнтам II (n = 55) основної групи дослідження протягом першої доби вводився епідурально 0,5% розчин бупівакаїну в дозі 30–40 мг за загальноприйнятою методикою. Визначалася зона анальгезії, тривалість дії анестетика. На другу добу через 30 хвилин після введення 40 мг 0,5% розчину бупівакаїну вводився 30° розчин спирту в об'ємі 4,71 ± 0,29 мл. Протягом наступних 5 діб оцінювався ефект від проведеного хімічного нейролізису. Протягом цих 5 діб в епідуральний простір вводився: 0,5% розчин бупівакаїну в дозах: 20 мг з різною кратністю залежно від інтенсивності больового синдрому + ревомоксикам 1% — 15 мг внутрішньом'язово; на ніч вводився 0,5% розчин бупівакаїну в дозі 30 мг + промедол 2% 10 мг.

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні нами була виявлена хвилеподібна динаміка рівня гістаміну (табл. 3).

Початковий період характеризувався однозначним зростанням (p = 0,000336) рівня гістаміну порівняно з нормальним значенням в обох групах дослідження на 18,18 %, що підтверджувало тождність даного показника в групах дослідження. Під час індукції рівень гістаміну в I групі пацієнтів невірогідно зростав на 9,09 % (p = 0,0051) та віро-

Таблиця 1. Демографічні показники груп дослідження

Група	Чоловіки/жінки	Вік	Стадія колоректального раку III/IV за С.Е. Dukes (1956)
I (n = 49)	24/25	62,00 ± 1,21	41/8
II (n = 55)	20/35	63,00 ± 1,12	40/15

Таблиця 2. Больовий синдром в групах дослідження, бали

Група	ВАШ	Больовий опитувальник Мак-Гілла	ШЯЖ
I (n = 49)	9,73 ± 0,12	19,34 ± 0,13	39,22 ± 0,16
II (n = 55)	9,74 ± 0,13	19,43 ± 0,15	39,43 ± 0,14

Таблица 3. Динаміка гістаміну (мкг/мл) у групах дослідження

Періоди	Групи дослідження	
	I (n = 49)	II (n = 55)
Передопераційний період	0,65 ± 0,05	0,65 ± 0,07
Індукція	0,60 ± 0,06	0,67 ± 0,03
Початок хірургічного доступу	0,55 ± 0,02	0,50 ± 0,05
Основний етап операції	0,70 ± 0,08	0,55 ± 0,09
Після переведення до ВАІТ	0,74 ± 0,07*	0,60 ± 0,05
1-ша доба	0,78 ± 0,04*	0,55 ± 0,08
2-га доба	0,74 ± 0,04	0,50 ± 0,09
3-тя доба	0,75 ± 0,08	0,51 ± 0,07
5-та доба	0,71 ± 0,05	0,54 ± 0,03
7-ма доба	0,61 ± 0,07	0,50 ± 0,05
14-та доба	0,64 ± 0,03	0,45 ± 0,04
28-ма доба	0,55 ± 0,01	0,50 ± 0,02

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем.

гідно на 21,81 % ($p = 0,000742$) у II групі порівняно з фізіологічною нормою. Однак уже на початку хірургічного доступу рівень гістаміну в обох групах дослідження був на позначці нормальних величин, що, скоріш за все, було пов'язано з загальною анестезією. Основний етап операції характеризувався зростанням ($p = 0,000318$) гістаміну в I групі пацієнтів на 27,27 % порівняно з нормальним значенням, тоді як у II групі він залишався на верхній межі норми ($0,55 \pm 0,99$ мкг/мл). Після переведення до ВАІТ нами було виявлено негативну тенденцію до зростання рівня гістаміну в I групі дослідження на 34,54 % ($p = 0,000146$) та невірогідну динаміку — 9,09 % ($p = 0,00124$) у II групі порівняно з фізіологічною нормою. На 1-шу добу рівень гістаміну в I групі пацієнтів зростав на 41,81 % ($p = 0,000717$) порівняно з нормою. Проте у II групі вже з 1-ї до 28-ї доби включно зазначений показник досягав рівня нормальних значень, що, безперечно, позитивно характеризувало протективну дію розробленої методики хімічного нейролізу в пацієнтів із колоректальним раком III–IV стадії. Ці факти також підтверджувались подальшою динамікою гістаміну на 2-гу добу післяопераційного періоду. У I групі гістамін зберігав виявлену раніше негативну динаміку до зростання на 34,54 % ($p = 0,000514$) порівняно з нормальним значенням. При цьому у II групі дослідження він залишався на рівні фізіологічної норми. На 3-тю добу нами було виявлено зростання рівня гістаміну на 36,36 % ($p = 0,000179$) у I групі порівняно з фізіологічною нормою. Незважаючи на варіабельність показника в II групі, досліджуваний показник не перевищував межі нормальних величин. На 5-ту добу рівень гістаміну зростав на 29,09 % ($p = 0,000333$) у I групі пацієнтів порівняно з нормальними показниками, що свідчило про відповідь організму на больову імпульсацію. Ми визначили, що на 7-му добу після операції рівень гістаміну зростав на 10,9 % ($p = 0,00564$) та

на 16,36 % ($p = 0,00964$) на 14-ту добу порівняно з нормою, що підтверджувало наявність больового синдрому. Вже на 28-му добу рівень гістаміну був у межах норми в обох групах дослідження, що свідчило про затухання больової імпульсації.

Таким чином, ідентичність вихідного рівня гістаміну в групах дослідження визначила однаковий рівень больової імпульсації до застосування різних схем знеболення. Наведена динаміка показника гістаміну в групах дослідження в ранньому післяопераційному періоді (1-ша та 2-га доба дослідження) — наявно демонстрували позитивний вплив запропонованого методу епідурального хімічного нейролізу щодо стандартного методу знеболення.

Висновок

Описана вище динаміка рівня гістаміну відображала реакцію організму у відповідь на гострий больовий синдром. Однорідність груп дослідження за рівнем гістаміну зберігалась лише до 1-ї доби післяопераційного періоду. У II групі рівень зазначеного показника був у межах фізіологічної норми до останнього етапу. У той час як у I групі пацієнтів рівень гістаміну залишався підвищеним до 14-ї доби, приймаючи максимальне значення саме на 1-шу добу післяопераційного періоду. Це свідчить про значну больову імпульсацію в пацієнтів зі стандартним знеболенням та її відсутність при застосуванні епідурального хімічного нейролізу.

Список літератури

1. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов / В.В. Алексеев // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 35-40.
2. Волчков В.А. Болевые синдромы в онкологии и реаниматологии / В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. — М.: 2006. — 320 с.
3. Исагулян Э. Современные методы лечения хронических болевых синдромов — нейростимуляция / Э. Исагулян, В.А. Шабалов // Боль и ее лечение. — 2010. — № 1. — С. 45-48.

4. Лазебник Л.Б. Хронический болевой синдром: современные подходы к лечению / Л.Б. Лазебник // *Здоровье Украины*. — 2009. — № 1(1). — С. 18-19.

5. Радчук І.П. Тактика лікування хронічного болювального синдрому в онкологічних хворих / І.П. Радчук // *Медицина невідкладних станів*. — 2008. — № 5(18). — С. 12-17.

6. Лечение болевого синдрома в онкологии / Под ред. И.П. Шлапака, Е. Яроша.

7. Листровой М. Терапия хронического болевого синдрома в онкологии методом химического нейролизиса // *Здоровья Украины*. — 2004. — № 23-24. — С. 26-27.

8. Bernatsky S. Comorbidity and physician use in fibromyalgia / S. Bernatsky // *Swiss Med Wkly*. — 2009. — № 2. — P. 76-81.

9. Ner J.G. Encapsulation of an intrathecal catheter / J.G. Ner, R. Sabatowski // *Pain*. — 2010. — Mar. — Vol. 103, № 1-2. — P. 217-220.

10. Petzke F. Release tramadol for treatment of chronic malignant pain an open multicenter trial / F. Petzke // *Support Care Cancer*. — 2011. — № 9. — P. 48-54.

11. Tunks E.R. Epidemiologic Perspective on Chronic Pain Treatment / E.R. Tunks // *The Canadian Journal of Psychiatry*. — 2008. — № 4. — P. 235-242.

Отримано 10.10.13 □

Щур О.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ДИНАМИКА УРОВНЯ ГИСТАМИНА ПРИ ХИМИЧЕСКОМ НЕЙРОЛИЗИСЕ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Резюме. Известно, что болевой синдром сопровождается образованием медиаторов боли, среди которых гистамин является одним из основных. В исследовании проанализирована интенсивность болевого синдрома у пациентов с колоректальным раком в зависимости от биохимического ответа организма на боль. При исследовании динамики гистамина в пред- и послеоперационном периоде мы изучили зависимость интенсивности болевого синдрома от количественной характеристики медиатора. В послеоперационном периоде были проанализированы стандартное обезболивание наркотическими анальгетиками и продленная эпидуральная анальгезия с химическим нейролизисом. Был сделан вывод об эффективности обезболивания на основе разработанной методики эпидурального химического нейролизиса путем сравнительного анализа динамики уровня гистамина.

Ключевые слова: химический нейролизис, 30° спирт, гистамин.

Shchur O.I.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

DYNAMICS OF HISTAMINE LEVEL IN CHEMICAL NEUROLYSIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Summary. It is known that pain syndrome is associated with the formation of pain mediators, among them histamine is one of the major. The study analyzed the intensity of pain syndrome in patients with colorectal cancer depends on the biochemical response of the organism to the pain. While investigating the dynamics of histamine in the pre- and postoperative period, we have studied the dependence of pain intensity on the quantitative characteristics of mediator. In the postoperative period there had been analyzed standard analgesia with prolonged narcotic analgesics and prolonged epidural analgesia with chemical neurolysis. We made a conclusion on the effectiveness of pain relief on the basis of the developed technique of epidural chemical neurolysis by a comparative analysis of the dynamics of the level of histamine.

Key words: chemical neurolysis, 30° alcohol, histamine.