

УДК 616-001-089.5:616-089.163

ДМИТРИЄВ Д.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ВИКОРИСТАННЯ АНАЛГЕЗІЇ ПОПЕРЕЧНОГО ПЛОЩИННОГО БЛОКУ (TAP — TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOCK) ЗМЕНШУЄ РІВЕНЬ ТОЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ (TLR4) У ПЛАЗМІ МАРКЕРА ГІПЕРАЛГЕЗІЇ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Резюме. У 22 дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини (середній вік — $14,7 \pm 2,4$ року), які перебували в ранньому післяопераційному періоді, було проведено 20 вимірювань механічного болювого порогу з використанням набору з 10 монофіламентів фон Фрея (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, США). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани. Вміст тол-подібних рецепторів (TLR4) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору Human TLR4 ELISA Kit (NeoBiolab, США). Використання високих доз фентанілу ($10\text{--}20$ мкг/кг/год) для знеболювання в ранньому післяопераційному періоді у дітей може призводити до гіпералгезії. Гіпералгезія в ранньому післяопераційному періоді проявляється підвищенням TLR4 в крові дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини. Наприклад, на 3-й день розвитку гіпералгезії рівень TLR4 становив $14,2 \pm 2,4$ нг/мл, на 5-й день розвитку гіпералгезії — $12,1 \pm 1,6$ нг/мл, що значно вище доопераційного рівня — $5,2 \pm 1,4$ нг/мл, а застосування TAP-блоку бупівакаїном $0,375\%$ для післяопераційного знеболювання призводить до зменшення експресії рівня TLR4 в крові.

Ключові слова: гіпералгезія, тол-подібні рецептори, післяопераційний період, діти.

Вступ

Біль, який відчувала дитина в ранньому післяопераційному періоді, змінює розвиток системи ноцицепції і призводить до необоротних функціональних і структурних змін у центральній нервовій системі, чим змінює програму відповіді на біль у майбутньому [1]. Больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді є актуальною проблемою клінічної хірургії, анестезіології. В літературі, присвяченій знеболюванню в післяопераційний період, існують дані, що 33–75 % пацієнтів, які перенесли планові та екстрені хірургічні втручання, страждають від післяопераційного болю. Пошкодження тканин при хірургічній інвазії запускає каскад патофізіологічних змін у периферичній і центральній нервовій системах, що призводить до формування післяопераційного хронічного болювого синдрому. Незважаючи на широкий вибір медикаментозних препаратів і методик аналгезії, більшість хворих відчують біль різної інтенсивності в післяопераційному періоді [1, 2]. Неадекватна аналгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей і збільшує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіпералгезії. Гіпералгезія — це стан

підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [4, 7, 9]. Відомо, що при активації TLR4 ліпополісахариди пригнічуються ГАМКергічна система, секретується у великій кількості інтерлейкін-1 β , що пригнічує діяльність ГАМК-рецепторів шляхом активації протеїнкінази C у нейронах та сприяє підтриманню болювого синдрому й розвитку гіпералгезії. Активація TLR4 спричинює синаптичну пластичність, підтримує нейрозапалення, викликає аномальну нейронну діяльність [10–12]. Локально впливати на біль, зокрема запального характеру, здатні клітини моноцитарно-макрофагальної системи завдяки наявності в них опіоїдних пептидів. При активації TLR4 моноцитів/макрофагів, окрім прозапальних цитокінів, виникає вихід опіоїдних пептидів з останніх, що є одним із важливих механізмів антиноцицептивної системи [8]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку й асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю та,

© Дмитрієв Д.В., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

відповідно, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів та потребою у підвищенні доз [3, 5, 8]. Для діагностики гіпералгезії стандартно здійснюють визначення больового порогу за допомогою монофіламентів фон Фрея (VFM) у зоні післяопераційної рани, використовуючи монофіламенти у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що сприймається досліджуваним як больове відчуття [4, 6, 9]. Анестезія поперечного простору живота (TAP-блок) є новим підходом у блокуванні аферентних нервів передньої черевної стінки за допомогою введення місцевого анестетика в ділянку трикутника Petit. Для проведення цієї процедури зазвичай використовують анатомічні орієнтири і тактильні відчуття. В наш час доведено, що застосування ультразвукової підтримки збільшує відсоток успіху блокади і практично виключає можливість ненависної пункції черевної порожнини.

Мета нашого дослідження — вивчення рівня тол-подібних рецепторів у ранньому післяопераційному періоді в дітей з гіпералгезією та оцінка ефективності TAP-блоку після операції на органах черевної порожнини.

Матеріали та методи

Дослідження проведені у 22 дітей віком $14,7 \pm 2,4$ року, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини (14 дітей, 63,6 %), пухлин заочеревинного простору (8 дітей, 37,4%). Залежно від методики знеболювання пацієнти були розподілені на дві групи: перша група — 10 пацієнтів (використовувалась мультимодальна аналгезія, TAP-блок), друга група — 12 дітей (призначалась лише внутрішньовенна безперервна інфузія фентанілу) [2–4]. Всім хворим проводилось комплексне інтенсивне лікування: інфузійна та трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом Hamillton C2 в режимі ASV за параметрами (FiO_2 30%, PEEP 2 см H_2O , PIP 15–20 см H_2O), антибактеріальне лікування, посиндромна терапія. Пацієнту в ранньому післяопераційному періоді визначали периметр мінімального порогу болю навколо післяопераційної рани. Проекція лінії післяопераційної рани умовно розділялась на два рівних відрізка трьома точками, через які у 16-векторних напрямках з кутом між ними 45° за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів фон Фрея здійснювали тиск на шкіру зі 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° , доки останній не зігнеться, на 1–1,5 секунди. Між дослідженнями витримували адаптаційний інтервал у 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани. Вміст тол-подібних рецепторів TLR4 в сироватці крові визначали імунофермент-

ним методом за допомогою набору Human TLR4 ELISA Kit (NeoBiolab, США) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла 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 10 с. Інкубували 60 хв при 37°C у вологій камері для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 50 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хв при 25°C , реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нМ (диференційний фільтр 630 нМ) на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus. Проби сироватки крові зберігались при -20°C у мікропробірках Еппендорф. Всі проби придатні для проведення дослідження. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згустками не досліджувались. Дослідження біологічного матеріалу проводилось на кафедрі біологічної та загальної хімії НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.). Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми Statistica 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Для оцінки наявності та сили зв'язку між ознаками застосовували рангову кореляцію Спірмена (аналог регресійного аналізу). Статистично значимою різницею між показниками вважали при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше ніж 5 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Перша група — 10 пацієнтів, яким знеболювання проводили методом комбінованої TAP-блокади бупівакаїном 0,375% (Лонгокаїн, «Юрія-Фарм»); 12 дітей другої групи знеболювали безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 10–20 мкг/кг/год (середня доза $14,7 \pm 1,4$ мкг/кг) [2–4]. В групі TAP-блоку після введення наркозу 10–20 мл 0,375% бупівакаїну було введено в нейрон-фасціальний простір поперечного м'яза живота в ділянці трикутника Petit з обох сторін (рис. 1). Пункцію проводили голкою для спінальної анестезії G 22. Для візуалізації структур і контролю просування голки використовували конвексний датчик 4–6 МГц (Logiq 100, GE, США) [10, 11].

Середня сума балів, що характеризувала інтенсивність больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді на всіх етапах дослідження за візуально-аналоговою шкалою (Behavioral Pain Scale, BPS) у хворих другої групи, була вірогідно більшою ($p < 0,05$) за відповідні значення порівняно з першою групою на всіх етапах дослідження. В усіх пацієнтів рухова реакція на 6–12-ту годину після операції була вже на подразнення з силою тиску 8 г або 10 г та повністю відповідала високій оцінці за шкалою BPS і становила понад 4 бали ($5,2 \pm 0,2$ бала та

5,1 ± 0,3 бала), що свідчило про знижений больовий поріг у хворих другої групи (де застосовували фентаніл) у ранньому післяопераційному періоді (табл. 1). Динаміка рівня кортизолу та глюкози в крові на всіх етапах дослідження свідчить про можливий зв'язок розвитку гіпералгезії у більшості дітей протягом перших 6–12 годин після операції, що пов'язано з операцією та/або недостатньою аналгезією після операції в групі фентанілу. Слід зазначити, що в хворих першої групи (ТАР-блок) ці прояви значно зменшувались.

Визначення зони периметра гіпералгезії (рис. 2) на 6-ту та 12-ту годину в післяопераційному періоді показало значне зменшення площі гіпералгезії при застосуванні мультимодальної аналгезії з використанням ТАР-блоку — 98,2 ± 10, 4 см² проти 123,4 ± 20, 4 см² у групі фентанілу, що приблизно в 1,4 раза більше.

Динаміка рівня тол-подібних рецепторів (TLR4) в крові пацієнтів, яким проводили знеболювання постійною інфузією фентанілу на різних етапах піс-

ляопераційного знеболювання, дещо відрізнялася залежно від терміну розвитку гіпералгезії: виявлено вірогідне підвищення середніх значень TLR4 у крові у 2,7 раза (на 3-й день розвитку гіпералгезії — 16,2 ± 2,4 нг/мл), у 2,34 раза (на 5-й день розвитку гіпералгезії — 14,1 ± 1,6 нг/мл), порівняно з доопераційним рівнем (5,2 ± 1,4 нг/мл) (p < 0,05). Слід зазначити, що динаміка рівня тол-подібних рецепторів (TLR4) в крові пацієнтів, яким проводили знеболювання з використанням ТАР-блоку на різних етапах післяопераційного знеболювання, дещо відрізнялася залежно від терміну розвитку гіпералгезії та порівняно з групою фентанілу: виявлені незначні підвищення середніх значень TLR4 у крові в 1,7 раза менші (на 3-й день розвитку гіпералгезії — 9,1 ± 1,2 нг/мл, у групі фентанілу — 16,2 ± 2,4 нг/мл відповідно) та в 1,67 раза менші (на 5-й день розвитку гіпералгезії — 8,4 ± 1,6 нг/мл,

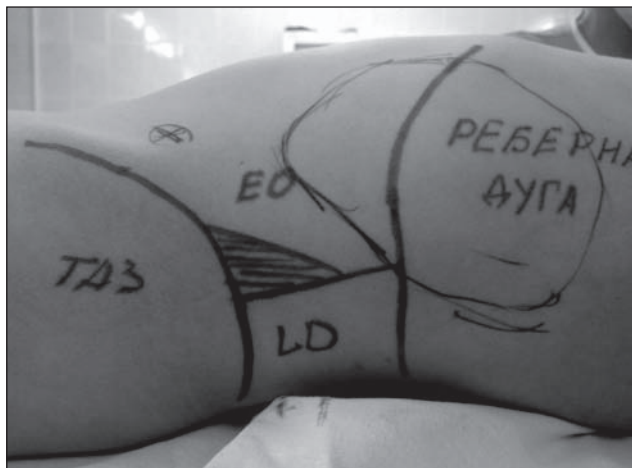


Рисунок 1. Графічне зображення нейрон-фасціального простору поперечного м'яза живота в ділянці трикутника Petit (місце введення анальгетика)



Рисунок 2. Визначення та маркування площі зони гіпералгезії на різних етапах дослідження після серединної лапаротомії

Таблиця 1. Механічний больовий поріг, площа зони гіпералгезії та клінічна оцінка перебігу анестезії у дітей (M ± m)

Показники	Етап дослідження			
	1-й	2-й	3-й	4-й
<i>Перша група (інфузія в/в фентанілу) + ТАР-блок (бупівакаїн)</i>				
ВПС, бали	0	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,2*	2,3 ± 0,3*
Кортизол, мкг/дл	5,1 ± 1,3	11,2 ± 1,2*	14,2 ± 2,4*	14,2 ± 3,0*
Механічний больовий поріг, г/мм ²	196,1 ± 20,4	197,4 ± 20,2*	186,2 ± 19,4	188,4 ± 12,2
Площа зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани, см ²	–	98,4 ± 1 2,4	101,4 ± 14,4	99,8 ± 16,1
<i>Друга група (інфузія в/в фентанілу 10–15 мкг/кг/год)</i>				
ВПС, бали	0	5,0 ± 0,3	5,2 ± 0,2	5,1 ± 0,3
Кортизол, мкг/дл	5,1 ± 1,3	19,2 ± 1,4	24,0 ± 3,2	26,2 ± 3,0
Механічний больовий поріг, г/мм ²	197,1 ± 20,4	222,4 ± 19,2	226,2 ± 18,4	228,0 ± 14,0
Площа зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани, см ²	–	126,8 ± 14,0	130,2 ± 12,6	128,4 ± 16,1

Примітка: * — p < 0,05 при порівнянні з групою інфузії фентанілу (друга група).

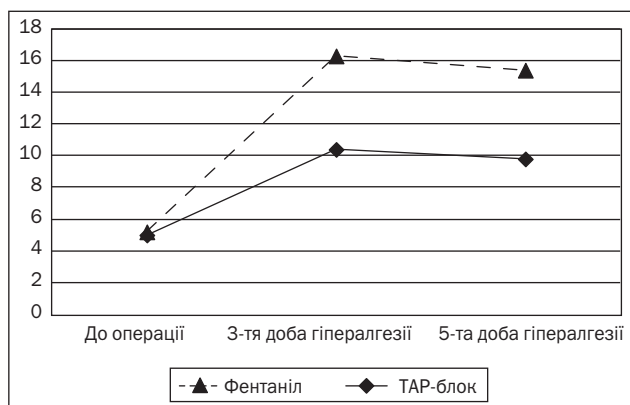


Рисунок 3. Динаміка рівня TLR4 (нг/мл) в крові пацієнтів залежно від терміну розвитку гіпералгезії та виду знеболювання

у групі фентанілу — $14,1 \pm 1,6$ нг/мл відповідно) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Отже, ефективність використання ТАР-блоку ґрунтується на можливості впливу на периферичний механізм виникнення болю [9]. Проведення ТАР-блоку дозволяє значно знизити потребу в опіоїдах, а їх комбінування може відновити аналгетичний потенціал останніх. Різні механізми дії даних препаратів дозволяють призначати їх у комбінації і в малих дозуваннях з метою досягнення значного аналгетичного ефекту.

Висновки

1. Комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів показало, що використання комбінованої схеми ТАР-блоку бупівакаїном 0,375% для післяопераційного знеболювання сприяє ефективній аналгезії після травматичних онкологічних оперативних втручань.

2. Доведено, що ранній післяопераційний період у дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, може призводити до розвитку гіпералгезії, а застосування комбінованої схеми ТАР-блоку бупівакаїном 0,375% для післяопераційного знеболювання веде до зменшення проявів гіпералгезії.

3. Гіпералгезія в ранньому післяопераційному періоді виявлялася в підвищенні TLR4 в крові дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порож-

нини. Наприклад, на 3-й день розвитку гіпералгезії рівень TLR4 становив $14,2 \pm 2,4$ нг/мл, на 5-й день розвитку гіпералгезії — $12,1 \pm 1,6$ нг/мл, що значно вище від доопераційного рівня — $5,2 \pm 1,4$ нг/мл, а застосування ТАР-блоку бупівакаїном 0,375% для післяопераційного знеболювання сприяє зменшенню експресії рівня TLR4 в крові.

Список літератури

1. Айзенберг В.Л., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е., Заболотский Д.В. Региональная анестезия в педиатрии. — СПб.: Синтез Бук, 2012. — 304 с.
2. Кучин Ю.Л., Глумчер Ф.С., Белка К.Ю. Опіоїд-індукована гіпералгезія під час анальгоседації у пацієнтів з черепно-мозковою травмою // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. — 2012. — № 1(Д). — С. 254-257.
3. Кучин Ю.Л. Стрес-індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. — 2013. — № 2(Д). — С. 262-266.
4. Лесной И.И. Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных / И.И. Лесной, В.И. Черный, К.Ю. Белка // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можяєва. — 2012. — Т. 13, № 3. — С. 26-32.
5. Потапов А.Л. Обезболивание после объемных открытых абдоминальных операций — опитаты или эпидуральная аналгезия? / А.Л. Потапов, Ю.Ю. Кобеляцкий // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. — 2011. — № 4. — С. 39-42.
6. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia // Anesthesiology. — 2006. — Vol. 104. — P. 570-87.
7. Wilder-Smith O.H. Arendt-Nielsen L., Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance // Anesthesiology. — 2006. — Vol. 104(3). — P. 601-7.
8. Lavand'homme P., De Kock M., Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery // Anesthesiology. — 2005. — Vol. 103(4). — P. 813-20.
9. Lee M., Silverman S., Hansen H., Patel V., Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia // Pain Physician. — 2011. — Vol. 14(2). — P. 145-161.
10. Reine-Solange Sauer, Dagmar Hackel, Laura Morschel, Henrike Sahlbach, Ying Wang, Shaaban A Mousa, Norbert Roewer, Alexander Brack and Heike L Rittner. Toll like receptor (TLR)-4 as a regulator of peripheral endogenous opioid-mediated analgesia in inflammation // Molecular Pain. — 2014. — Vol. 10(10). — P. 1-15.
11. Tong Liu, Yong-Jing Gao, Ru-Rong Ji. Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch // Neurosci Bull. — 2012. — Vol. 28(2). — P. 131-144.
12. Xisheng Yan, Enshe Jiang and Han-Rong Weng. Activation of toll like receptor 4 attenuates GABA synthesis and postsynaptic GABA receptor activities in the spinal dorsal horn via releasing interleukin-1 beta // Journal of Neuroinflammation. — 2015. — Vol. 12(222). — P. 1-14.

Отримано 15.10.15 ■

Дмитриев Д.В.

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАЛГЕЗИИ ПОПЕРЕЧНОГО ПЛОСКОСТНОГО БЛОКА (ТАР — TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOCK) УМЕНЬШАЕТ УРОВЕНЬ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TLR4) В ПЛАЗМЕ МАРКЕРА ГИПЕРАЛГЕЗИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Резюме. У 22 детей, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости (средний возраст — $14,7 \pm 2,4$ года), которые находились в раннем послеоперационном периоде, было проведено 20 измерений механического болевого порога с использованием набора из 10 монофи-

ламентов фон Фрея (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, США). Болевой порог измеряли на поверхности вокруг послеоперационной раны. Содержание толл-подобных рецепторов (TLR4) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помо-

шью набора Human TLR4 ELISA Kit (NeoBiolab, США). Использование высоких доз фентанила (10–20 мкг/кг/сут) для обезболивания в раннем послеоперационном периоде у детей может приводить к гипералгезии. Гипералгезия в раннем послеоперационном периоде проявлялась повышением TLR4 в крови детей, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости. Например, на 3-й день развития гипералгезии уровень TLR4 составил

$14,2 \pm 2,4$ нг/мл, на 5-й день развития гипералгезии — $12,1 \pm 1,6$ нг/мл, что значительно выше дооперационного уровня — $5,2 \pm 1,4$ нг/мл, а использование TAP-блока с бупивакаином 0,375% для послеоперационного обезболивания приводит к уменьшению экспрессии уровня TLR4 в крови.

Ключевые слова: гипералгезия, толл-подобные рецепторы, послеоперационный период, дети.

Dmytriiiev D.V.

Vinnitsia National Medical University named after M.I. Pyrohov, Course Vinnitsia, Ukraine

THE USE OF TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOCK FOR ANALGESIA DECREASES THE LEVEL OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE SERUM OF HYPERALGESIA MARKER IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Summary. In 22 children operated for tumors of abdominal cavity (average age — 14.7 ± 2.4 years), who were in the early postoperative period, we have conducted 20 measurements of mechanical pain threshold using set of 10 von Frey monofilaments (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA). Pain threshold was determined on the surface around the postoperative wound. The level of toll-like receptors (TLR-4) in the blood serum was determined using enzyme-linked immunosorbent assay by means of Human TLR4 ELISA Kit (NeoBiolab, США). The use of high doses of fentanyl (10–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) for analgesia in the early postopera-

tive period in children can lead to hyperalgesia. Hyperalgesia in the early postoperative period was detected by an increase of TLR-4 blood levels in children operated for tumors of abdominal cavity. For example, on the 3rd day of hyperalgesia, the level of TLR-4 was 14.2 ± 2.4 ng/ml, on the 5th day of hyperalgesia — 12.1 ± 1.6 ng/ml, that was significantly higher than preoperative level — 5.2 ± 1.4 ng/ml, and the use of TAP-block with 0.375% bupivacaine for postoperative analgesia results in TLR-4 expression decrease in the blood.

Key words: hyperalgesia, toll-like receptors, postoperative period, children.