

Синицин М.М.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вплив рівня протизапального гормону кортизолу в сироватці крові на частоту виникнення хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії залежно від застосованих методів післяопераційного знеболювання

Резюме. *Актуальність.* Торакотомія належить до одного з найбільш травматичних доступів з вираженим гострим болем і розвитком хронічного больового синдрому. Пошкодження тканин супроводжується підвищенням у крові маркерів запалення, що впливають на розвиток хронічного больового синдрому. **Мета дослідження:** вивчити вплив різних методів післяопераційного знеболювання на стан гормонів гіпофізарно-наднирничкової системи (гормонів стресу) і імунітокіновий статус у хворих після торакотомії. **Матеріали та методи.** 85 хворих після торакотомії було розподілено на три групи. Знеболювання проводили за допомогою пролонгованої паравентральної аналгезії (ПВА) ($n = 19$) та пролонгованої епідуральної аналгезії (ЕДА) ($n = 36$) 0,2% розчином ропівакаїну, у контрольній групі ($n = 30$) — внутрішньовенною контрольованою пацієнтом аналгезією (КПА) розчином морфіну. Протягом трьох діб після операції досліджували рівні глюкози крові, інсуліну, інтерлейкіну (IL)-6, кортизолу, фібриногену і С-реактивного протеїну. Для оцінки впливу різних методів знеболювання на формування хронічного болю проводили опитування хворих через 6 місяців після торакотомії. **Результати.** У хворих усіх груп протягом 72 годин післяопераційного періоду зберігалась нормоглікемія. Максимальне зростання рівня інсуліну спостерігалось в контрольній групі на третю добу післяопераційного періоду і становило $62,54 \pm 5,56$ мкМЕ/мл. У дослідних групах рівень інсуліну також підвищився, але був значно нижче від контрольної групи. Максимальний підйом рівня IL-6 спостерігався на першу добу післяопераційного періоду в усіх групах: у контрольній — $81,63 \pm 38,40$ пг/мл, у групі ЕДА — $70,69 \pm 27,29$ пг/мл, у групі ПВА — $80,12 \pm 25,14$ пг/мл. На третю добу рівень IL-6 знижувався і був приблизно однаковий у всіх групах дослідження. Максимальне збільшення С-реактивного протеїну спостерігалось в контрольній групі — з $0,05 \pm 0,02$ мг/дл до $1,53 \pm 0,60$ мг/дл. У групі ЕДА — з $0,38 \pm 0,23$ мг/дл до $2,34 \pm 0,84$ мг/дл, у групі ПВА — з $0,32 \pm 0,16$ мг/дл до $2,14 \pm 0,95$ мг/дл. Рівень кортизолу в групі ПВА через 24 години після операції збільшився з $16,80 \pm 2,33$ мкг/дл до $27,78 \pm 7,92$ мкг/дл. В інших дослідних групах рівень кортизолу залишався практично незмінним. Через 72 години післяопераційного періоду найбільш виражена протизапальна реакція зберігалась в групі ПВА, де рівень кортизолу становив $25,95 \pm 7,87$ мкг/дл (у контрольній групі — $23,64 \pm 3,01$ мкг/дл; у групі ЕДА — $23,26 \pm 3,06$ мкг/дл). У контрольній групі хронічний біль розвинувся через 6 міс. у 8 хворих (53 %); у групі ЕДА — у 5 хворих (33,3 %); у групі ПВА — у 3 хворих (20 %). **Висновки.** У всіх групах спостерігалися стабільні показники глікемії. При дослідженні рівня інсуліну

в контрольній групі його рівень був значно вищим. Застосування нейроаксіальної та регіонарної аналгезії забезпечувало кращу стрес-протективну дію, але пріоритет залишався за епідуральною аналгезією. Динаміка рівня кортизолу показала, що найбільш виражена системна протизапальна реакція спостерігалась в групі з використанням ПВА. Відзначений зв'язок між частотою виникнення хронічного больового синдрому та якістю знеболювання і рівнем кортизолу плазми крові в ранньому післяопераційному періоді.

Ключові слова: торакотомія; пролонгована паравертебральна аналгезія; пролонгована епідуральна аналгезія; глікемія; інсулін; кортизол; медіатори запалення

Вступ

Проблема вивчення гострого та хронічного болю, незважаючи на значну увагу з боку дослідників і клініцистів, досі залишається актуальною [1, 2, 4, 5]. У дослідженні, що було проведене в 2010 році у 25 клініках Німеччини [8], з 2252 оперованих хворих 29,5 % скаржились на помірний та сильний біль в стані спокою та 55 % — під час фізичного навантаження. При неадекватному лікуванні цей біль переходив у хронічний. Окреме місце належить хронічному постторакотомічному больовому синдрому. Це біль, що рецидивує або не зникає взагалі протягом більш ніж двох місяців після торакотомії в ділянці післяопераційного рубця [10]. В іншому дослідженні, що було проведене в 2016 році у провідних клініках Німеччини (м. Ессен, м. Макдербург), вивчалась проблема хронічного болю у хворих після торакотомії. Із 131 пацієнта через 6 місяців після операції хронічний больовий синдром розвинувся у 51 (39 %) [7]. В огляді S.R. Humble та співавт. [6] призначення габопептиноїдів запобігало розвитку хронічного болю, але у хворих після торакотомії було малоефективним.

Операційна травма призводить до розвитку запалення та нейроендокринної реакції організму. Виникнення післяопераційного болю обумовлено запаленням тканин, що підтверджено визначенням болю IASP (International association of the study of pain) як неприємного сенсорного і емоційного переживання, пов'язаного з пошкодженням тканини. Запалення супроводжується вивільненням як прозапальних (фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкін (IL)-6, -1 β , -2), так і протизапальних (IL-10, розчинний рецептор 1 до TNF (s-TNF-R1)) цитокінів у плазмі крові. Рівень цих маркерів є критерієм оцінки системної запальної відповіді та відновлення [9, 11].

Точні механізми розвитку хронічного больового синдрому після операцій на грудній клітці досі не з'ясовані. Є припущення, що в його розвитку важливу роль відіграють міофасціальний і нейропатичний компоненти [12]. Відомо, що хронічний біль частіше виникає у хворих, в яких рівень знеболювання в ранньому післяопераційному періоді був незадовільним [3]. Можливо, розвиток хронічного больового синдрому пов'язаний із тривалим існуванням центральної сенситизації ноцицептивних нейронів.

Мета: вивчити вплив різних методів післяопераційного знеболювання на стан гормонів гіпофі-

зарно-наднирникової системи (гормонів стресу) і імунітокіновий статус у хворих після торакотомії та виявити взаємозв'язок між динамікою цих показників і частотою виникнення хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді в різних групах дослідження.

Матеріали та методи

Проаналізовано ефективність знеболювання в ранньому післяопераційному періоді (протягом трьох діб) та частоту виникнення хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді (через 6 місяців) у хворих після торакотомії на підставі візуальної аналогової шкали болю, лабораторних та імунологічних досліджень. Залежно від типу післяопераційного знеболювання хворі були розподілені на 3 групи (табл. 1).

У дослідження було залучено 85 пацієнтів чоловічої та жіночої статі незалежно від віку, які потребували оперативного втручання на легенях, з компенсованою функцією дихання; операційний доступ — торакотомія; об'єм видаленої легеневої паренхіми не перевищував 20 %. У дослідження не були включені пацієнти із хронічними захворюваннями в стадії декомпенсації, із непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів та пептичною виразкою в анамнезі, хворі на цукровий діабет і з хронічними системними запальними захворюваннями. Також в дослідження не були включені пацієнти, які мали протипоказання для проведення регіонарних або нейроаксіальних методів знеболювання. Статистично значимої різниці між групами за демографічними показниками не виявлено. Характеристика хворих наведена в табл. 2.

У роботі для оцінки збереження адаптаційно-компенсаторних метаболічних реакцій використовували показники рівня глюкози крові й інсуліну. Рівень інсуліну вимірювали до початку операції, через одну добу та на третю добу після операційного періоду. Рівень глікемії вимірювався частіше — до початку операції, через 4 години після оперативного втручання та на першу, другу і третю добу післяопераційного періоду вранці натще.

Рівень системної запальної відповіді організму на операційну травму ми оцінювали за динамікою ключового прозапального цитокіну IL-6 та білків гострої фази запалення — фібриногену і

C-реактивного протеїну. Як один із маркерів проти- запальної системної відповіді досліджувався загаль- ний рівень кортизолу плазми.

Рівні IL-6, фібриногену, C-реактивного протеїну та кортизолу вимірювали до початку операції, через одну добу та на третю добу післяопераційного пе- ріоду.

Для оцінки впливу різних методів знеболювання на формування хронічного болю ми проводили опи- тування хворих через 6 місяців після торакотомії. З кожної дослідної групи було опитано по 15 хворих.

Результати та обговорення

Вихідний рівень глікемії в усіх трьох групах був приблизно однаковий і становив $5,8 \pm 1,2$ ммоль/л у контрольній групі, $6,3 \pm 1,6$ ммоль/л — у групі ЕДА і $6,1 \pm 1,0$ ммоль/л — у групі ПВА. Через чотири годи- ни після закінчення операції відмічалось незначне зростання рівня глюкози в усіх трьох групах. Мак- симально в контрольній групі — $7,6 \pm 2,7$ ммоль/л, $6,9 \pm 1,8$ ммоль/л — у групі ЕДА і $7,3 \pm 2,6$ ммоль/л — у групі ПВА. Протягом наступних трьох діб рівень глікемії стабілізувався і становив $5,9 \pm 2,1$ ммоль/л у контрольній групі, $5,1 \pm 2,3$ ммоль/л — у групі ЕДА і $5,3 \pm 1,5$ ммоль/л — у групі ПВА (табл. 3).

Вихідний рівень інсуліну в крові пацієнтів усіх трьох груп був приблизно однаковим і становив $14,82 \pm 7,83$ мкМЕ/мл у контрольній групі, $21,02 \pm 4,59$ мкМЕ/мл — у групі ЕДА і $18,97 \pm 3,80$ мкМЕ/мл — у групі ПВА. Максимальне зрос- тання рівня інсуліну спостерігалось в контрольній групі на третю добу післяопераційного періоду — $62,54 \pm 5,56$ мкМЕ/мл. У дослідних групах рівень ін- суліну підвищився до $24,18 \pm 3,80$ мкМЕ/мл у групі ЕДА і $25,23 \pm 4,02$ мкМЕ/мл — у групі ПВА, але був значно нижче від контрольної групи (табл. 4).

Аналізуючи показники рівнів глікемії у хворих дослідних груп протягом трьох післяопераційних днів, можна констатувати, що у хворих усіх до- слідних груп протягом 72 годин післяопераційного періоду зберігалась нормоглікемія з коливаннями в контрольній групі від $5,8 \pm 1,2$ ммоль/л до $7,6 \pm 2,7$ ммоль/л, у групі ЕДА — від $5,1 \pm 2,3$ ммоль/л до $6,9 \pm 1,8$ ммоль/л, у групі ПВА — від $5,2 \pm 1,2$ ммоль/л до $7,3 \pm 2,6$ ммоль/л.

Відомо, що рівень глікемії в організмі контролю- ється двома гормонами — глюкагоном та інсуліном, дія яких направлена протилежно: глюкагон підви- щує концентрацію глюкози плазми, а інсулін по- низжує її та забезпечує транспорт глюкози в клітини

Таблиця 1. Методи післяопераційного знеболювання, застосовані в групах пацієнтів

Група	К-сть пацієнтів (n)	Післяопераційна аналгезія
Контрольна I	30	Внутрішньовенна контрольована пацієнтом аналгезія роз- чином морфіну (КПА)
Дослідна II	36	Пролонгована епідуральна аналгезія (ЕДА)
Дослідна III	19	Пролонгована паравертебральна аналгезія (ПВА)

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів (за статтю, віком, індексом маси тіла та ризиком за ASA)

Вік, роки	Контрольна група (n = 30)		Група ЕДА (n = 36)		Група ПВА (n = 19)	
	Абс.	% ± m%	Абс.	% ± m%	Абс.	% ± m%
Стать (ч/ж)	19/11	63,3/36,7 ± 8,8	26/10	72,2/27,8 ± 7,5	14/5	73,7/26,3 ± 10,1
≤ 44	8	26,7 ± 8,1	12	33,3 ± 7,9	1	5,3 ± 5,1
45–54	8	26,7 ± 8,1	4	11,4 ± 5,2	3	15,8 ± 8,4
55–64	7	23,3 ± 7,7	8	22,2 ± 6,9	6	31,6 ± 10,7
65–74	6	20 ± 7,3	10	27,8 ± 7,5	4	21,1 ± 9,4
≥ 75	1	3,3 ± 3,3	2	5,6 ± 3,8	5	26,3 ± 10,1
Середній вік, роки	52,90 ± 13,38*		52,3 ± 18,7*		62,9 ± 13,8*	
Маса тіла, кг	89,5 ± 17		89,8 ± 15,5		90,9 ± 16	
Індекс маси тіла	31,9 ± 4,1		31,5 ± 3,7		32,2 ± 3,8	
Зріст, см	167 ± 10		169 ± 11		168 ± 12	
ASA I	6	20	5	13,9	2	10,5
ASA II	14	46,7	15	41,7	9	47,4
ASA III	10	33,3	16	44,4	8	42,1

Примітка: * — ранговий дисперсійний аналіз Краскела — Уолліса.

організму, де глюкоза використовується як енергетичний субстрат. Таким чином, інсулін відповідає в організмі за енергетичне забезпечення тканин.

Якщо порівняти рівні глікемії з рівнями інсулінемії у хворих різних дослідних груп на одних і тих самих етапах дослідження, то можна стверджувати наступне. Через 24 години після закінчення оперативного втручання на фоні різних видів післяопераційного знеболювання у хворих контрольної групи рівень глікемії $6,2 \pm 1,9$ ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові $14,74 \pm 5,54$ мкМЕ/мл, що практично відповідало доопераційному рівню глікемії ($5,8 \pm 1,2$ ммоль/л за концентрації інсуліну в крові $14,82 \pm 7,83$ мкМЕ/мл). На цьому ж етапі дослідження у хворих групи ЕДА рівень глікемії $6,1 \pm 1,8$ ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові $24,70 \pm 3,37$ мкМЕ/мл, яка несуттєво перевищувала передопераційний рівень, коли рівень глікемії $6,3 \pm 1,6$ ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну $21,02 \pm 4,59$ мкМЕ/мл, що може свідчити про незначне навантаження на підшлункову залозу, ніж до операції, та про хороший антистресорний захист епідуральної анестезії.

У хворих групи ПВА на цьому ж етапі дослідження рівень глікемії $5,9 \pm 1,1$ ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові $25,21 \pm 3,46$ мкМЕ/мл, яка також була несуттєво більше: до операції рівень глікемії у хворих цієї дослідної групи $6,1 \pm 1,0$ ммоль/л забезпечувався концентрацією інсуліну в крові $18,97 \pm 3,80$ мкМЕ/мл.

Таким чином, за результатами наших досліджень можна зробити висновок, що через 24 години після закінчення операційного втручання на грудній клітці і легенях найкращий метаболічний ефект, пов'язаний з підтримкою нормоглікемії і секрецією інсуліну, спостерігався у хворих груп ЕДА і ПВА.

Така ж тенденція зафіксована і у хворих контрольної групи.

Через 72 години картина кардинально змінюється. Тепер для підтримки нормоглікемії $5,9 \pm 2,1$ ммоль/л у хворих контрольної групи секреція і, відповідно, концентрація інсуліну в крові збільшується в 4,2 раза порівняно з доопераційним рівнем, тоді як для підтримки приблизно такого ж рівня глікемії, а саме $5,3 \pm 2,3$ ммоль/л, у хворих групи ЕДА зафіксовано збільшення концентрації інсуліну в крові в 1,15 раза, а у хворих групи ПВА нормоглікемія $5,3 \pm 1,5$ ммоль/л забезпечувалася збільшенням концентрації (секреції) інсуліну в 1,32 раза відносно доопераційної концентрації. Отже, на третю добу післяопераційного періоду на фоні післяопераційного знеболювання внутрішньовенним введенням морфіну методом ПКА для підтримки нормоглікемії необхідне 4-разове збільшення секреції інсуліну порівняно з доопераційним рівнем. На фоні післяопераційного знеболювання методом ЕДА підтримка нормоглікемії забезпечується збільшенням секреції інсуліну в 1,15 раза, а на фоні післяопераційного знеболювання методом ПВА — збільшенням секреції інсуліну в 1,32 раза. Таким чином, за впливом на обмін вуглеводів і секрецію інсуліну за результатами наших досліджень серед досліджуваних методів післяопераційного знеболювання пріоритет мають епідуральна і паравертебральна аналгезія.

Вихідний рівень ІЛ-6 в крові пацієнтів трьох дослідних груп становив $5,78 \pm 0,98$ пг/мл у контрольній групі, $12,21 \pm 2,50$ пг/мл — у групі ЕДА і $22,66 \pm 11,69$ пг/мл — у групі ПВА. Максимальний підйом рівня ІЛ-6 спостерігався на першу добу післяопераційного періоду у всіх трьох групах і був наступним: у контрольній групі — $81,63 \pm 38,40$ пг/мл, у групах нейроаксіальної (ЕДА) і регіонарної (ПВА) аналгезії.

Таблиця 3. Динаміка рівня глікемії до операції, через 4, 24, 36 і 72 години після операції в порівнюваних групах пацієнтів ($Me \pm m$)

Глюкоза, ммоль/л	Контрольна група (n = 30)	Група ЕДА (n = 36)	Група ПВА (n = 19)	P
До операції	$5,8 \pm 1,2$	$6,3 \pm 1,6$	$6,1 \pm 1,0$	< 0,05
Через 4 год	$7,6 \pm 2,7$	$6,9 \pm 1,8$	$7,3 \pm 2,6$	< 0,05
Через 24 год	$6,2 \pm 1,9$	$6,1 \pm 1,8$	$5,9 \pm 1,1$	< 0,05
Через 48 год	$6,0 \pm 1,8$	$5,4 \pm 1,8$	$5,2 \pm 1,2$	< 0,05
Через 72 год	$5,9 \pm 2,1$	$5,1 \pm 2,3$	$5,3 \pm 1,5$	< 0,05

Примітка: однофакторний дисперсійний аналіз.

Таблиця 4. Динаміка рівня інсуліну до операції, на першу і третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів ($Me \pm m$)

Інсулін, мкМЕ/мл	Контрольна група (n = 30)	Група ЕДА (n = 36)	Група ПВА (n = 19)	P
До операції	$14,82 \pm 7,83$	$21,02 \pm 4,59$	$18,97 \pm 3,80$	< 0,05
Через 24 год	$14,74 \pm 5,54$	$24,70 \pm 3,37$	$25,21 \pm 3,46$	< 0,05
Через 72 год	$62,54 \pm 5,56$	$24,18 \pm 3,80$	$25,23 \pm 4,02$	< 0,05

Примітка: однофакторний дисперсійний аналіз.

Таблиця 5. Динаміка рівня ІЛ-6 до операції, на першу і третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів ($Me \pm m$)

ІЛ-6, пг/мл	Контрольна група (n = 30)	Група ЕДА (n = 36)	Група ПВА (n = 19)	P
До операції	5,78 ± 0,98	17,29 ± 8,98	22,66 ± 11,69	< 0,05
Через 24 год	81,63 ± 38,30	70,69 ± 27,29	80,12 ± 25,14	< 0,05
Через 72 год	23,13 ± 9,13	28,00 ± 10,54	33,98 ± 12,71	< 0,05

Примітка: однофакторний дисперсійний аналіз.

Таблиця 6. Динаміка рівня С-реактивного протеїну до операції, на першу і третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів ($Me \pm m$)

С-реактивний протеїн, мг/дл	Контрольна група (n = 30)	Група ЕДА (n = 36)	Група ПВА (n = 19)	P
До операції	0,05 ± 0,02	0,38 ± 0,23	0,32 ± 0,16	< 0,05
Через 24 год	0,49 ± 0,20	1,10 ± 0,41	1,04 ± 0,19	< 0,05
Через 72 год	1,59 ± 0,60	2,34 ± 0,84	2,14 ± 0,95	< 0,05

Примітка: однофакторний дисперсійний аналіз.

зії — 70,69 ± 27,29 пг/мл і 80,12 ± 25,14 пг/мл відповідно. На третю добу спостереження рівень ІЛ-6 знижувався і був приблизно однаковий у всіх трьох групах дослідження: 23,13 ± 9,13 пг/мл — у контрольній групі, 28,00 ± 10,54 пг/мл — у групі ЕДА і 33,98 ± 12,71 пг/мл — у групі ПВА (табл. 5).

До початку операції рівень С-реактивного протеїну у трьох групах був наступним: 0,05 ± 0,02 мг/дл — у контрольній групі, 0,38 ± 0,23 мг/дл — у групі ЕДА та 0,32 ± 0,16 мг/дл — у групі ПВА (табл. 6). Наприкінці першої та третьої доби післяопераційного періоду спостерігалось зростання рівня С-реактивного протеїну в усіх трьох групах. Але при порівнянні темпів зростання відносно вихідних значень максимальне збільшення спостерігалось в контрольній групі, де рівень С-реактивного протеїну зріс в 31,8 раза — з 0,05 ± 0,02 мг/дл до 1,53 ± 0,60 мг/дл. У групі ЕДА рівень С-реактивного протеїну збільшився в 6,1 раза — з 0,38 ± 0,23 мг/дл до 2,34 ± 0,84 мг/дл. У групі ПВА відбулося збільшення в 6,68 раза — з 0,32 ± 0,16 мг/дл до 2,14 ± 0,95 мг/дл.

У хворих усіх трьох дослідних груп спостерігалось зростання концентрації фібриногену протягом усього періоду дослідження. Так, у хворих контрольної групи через 24 години після закінчення операції концентрація фібриногену зростала в середньому на 0,5 г/л, а через 48 годин — на 1,8 г/л порівняно з вихідним рівнем. У хворих групи ЕДА подібне зростання цього показника становило: через 24 години після закінчення операції — в середньому на 0,9 г/л, а через 48 годин — в середньому на 2,7 г/л порівняно з вихідними показниками (табл. 7). У хворих групи ПВА зафіксоване зростання концентрації фібриногену плазми через 24 години після закінчення операції в середньому на 1 г/л, а через 48 годин — на 2,9 г/л порівняно з доопераційною концентрацією. Статистично вірогідної різниці в ступені зростання концентрації фібриногену плазми між дослідними

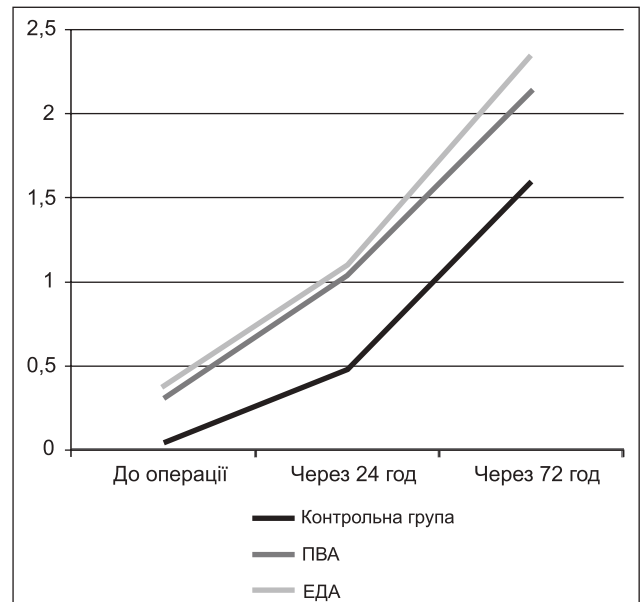


Рисунок 1. Динаміка рівня С-реактивного протеїну (мг/дл) до операції, на першу та третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів

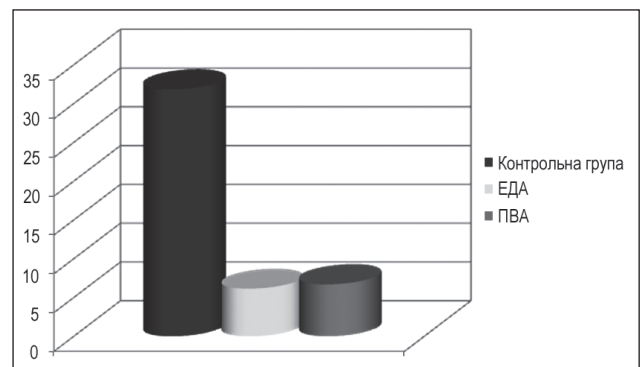


Рисунок 2. Порівняння темпів зростання С-реактивного протеїну на третю добу післяопераційного періоду відносно вихідних значень

Таблиця 7. Динаміка фібриногену до операції та протягом 72 годин після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів ($Me \pm m$)

Фібриноген, г/л	Контрольна група (n = 30)	Група ЕДА (n = 36)	Група ПВА (n = 19)	P
До операції	3,7 ± 1,8	3,5 ± 1,7	3,3 ± 1,1	< 0,05
Через 24 год	4,2 ± 1,7	4,4 ± 1,4	4,3 ± 1,4	< 0,05
Через 72 год	5,5 ± 1,4	6,2 ± 1,1	6,2 ± 2,4	< 0,05

Примітка: ранговий дисперсійний аналіз Краскела — Уолліса.

Таблиця 8. Динаміка рівня кортизолу до операції, на першу і третю добу післяопераційного періоду в порівнюваних групах пацієнтів ($Me \pm m$)

Кортизол, мкг/дл	Контрольна група (n = 30)	Група ЕДА (n = 36)	Група ПВА (n = 19)	P
До операції	20,54 ± 2,85	22,27 ± 2,02	16,80 ± 2,33	< 0,05
Через 24 год	20,59 ± 2,70	22,79 ± 2,60	27,76 ± 7,92	< 0,05
Через 72 год	23,64 ± 3,01	23,26 ± 3,06	25,95 ± 7,87	< 0,05

Примітка: однофакторний дисперсійний аналіз.

групами не виявлено ($P = 0,179-0,823$). Однак слід зазначити, що найнижчі показники концентрації фібриногену плазми були зафіксовані у хворих контрольної групи, тоді як у хворих дослідних груп ЕДА і ПВА ці показники на третю добу післяопераційного періоду були однаковими.

Аналізуючи отримані результати дослідження основного протизапального гормону кортизолу в плазмі крові пацієнтів 3 дослідних груп у відповідь на операційну травму, можна стверджувати наступне. Через 24 години після закінчення операції найбільш виражена протизапальна реакція спостерігалась в групі хворих, де для післяопераційного знеболювання використовувалась методика регіонарної анестезії/аналгезії — ПВА. Рівень кортизолу в цій групі збільшився більш ніж в 1,5 раза (на 10,98 мкг/дл) — з 16,80 ± 2,33 мкг/дл до 27,78 ± 7,92 мкг/дл (табл. 8). Слід відмітити, що в 2 інших дослідних групах — контрольній та групі ЕДА — через 24 години після операції рівень протизапального гормону кортизолу в плазмі залишався практично незмінним. Збільшення кортизолу було статистично незначним: на 0,05 мкг/дл — у контрольній групі (з 20,54 ± 2,85 мкг/дл до 20,59 ± 2,70 мкг/дл) і на 0,52 мкг/дл — у групі ЕДА (з 22,27 ± 2,02 мкг/дл до 22,79 ± 2,60 мкг/дл). Через 72 години післяопераційного періоду найбільш виражена протизапальна реакція зберігалась в групі ПВА, де рівень кортизолу становив 25,95 ± 7,87 мкг/дл і практично не змінився порівняно з другим етапом дослідження (27,78 ± 7,92 мкг/дл). У контрольній і групі ЕДА через 72 години після операції активізувалась протизапальна відповідь організму, але за інтенсивністю реакції не досягала рівня, який був зафіксований в групі регіонарної аналгезії. Так, рівень кортизолу плазми на третю добу дослідження в контрольній групі збільшився на 3,10 мкг/дл порівняно з вихідним рівнем і становив 23,64 ± 3,01 мкг/дл, але на 2,31 мкг/дл був меншим від групи ПВА. У групі ЕДА була помітна

схожа тенденція. Рівень кортизолу плазми збільшився на 0,99 мкг/дл порівняно з вихідним рівнем і становив 23,26 ± 3,06 мкг/дл, але на 2,69 мкг/дл був меншим від групи ПВА. Таким чином, найбільш виражена протизапальна реакція організму спостерігалась у хворих, у яких для післяопераційного знеболювання використовувалась регіонарна анестезія/аналгезія. Більш високий рівень кортизолу в групі ПВА зберігав адаптаційну реакцію організму на більш високому рівні, оскільки не буває одужання без запалення, а пригнічення протизапальних ферментів призводить до хронізації болю.

Для оцінки кількості випадків хронічного болю через 6 місяців після операції з кожної дослідної групи було відібрано по 15 хворих. Найбільша кількість хворих — 8 (53 %), які скаржилися на біль в ділянці післяопераційної рани, були в групі знеболювання розчином морфіну. Із них 1 хворий (6,5 %) відмічав біль як сильний, 3 хворих (20 %) — як помірний і 4 хворих (26,5 %) — як слабкий (табл. 9).

У групах, в яких для знеболювання було застосовано нейроаксіальну (ЕДА) або регіонарну (ПВА) методику, випадків розвитку хронічного болю відмічено менше. Так, в групі ЕДА через 6 місяців після операції хронічний біль в ділянці післяопераційного рубця турбував 5 хворих (33,3 %), 2 хворих (13,3 %) розцінили біль як середньої інтенсивності, 3 (20 %) — як слабкий. Сильний біль не турбував жодного з хворих.

Найменша кількість хворих — 3 (20 %), яких турбував біль в ділянці післяопераційного рубця через 6 місяців після операції, відмічена в групі, в якій для знеболювання застосовували регіонарну (паравертебральну) аналгезію. Це на 13,3 % менше, ніж в групі, в якій для знеболювання застосовували нейроаксіальну (епідуральну) аналгезію, і на 33 % менше від групи, в якій для знеболювання застосовували внутрішньовенну інфузію розчину морфіну. При цьому сильний біль хворі

Таблиця 9. Динаміка інтенсивності болю в ділянці післяопераційного рубця через 6 місяців після оперативного втручання в порівнюваних групах пацієнтів ($Me \pm m$), n (%)

Інтенсивність болю	Контрольна група (n = 15)	Група ЕДА (n = 15)	Група ПВА (n = 15)	P
Загальна кількість	8 (53)	5 (33,3)	3 (20)	< 0,05
Сильна	1 (6,5)	–	–	< 0,05
Помірна	3 (20)	2 (13,3)	1 (6,6)	< 0,05
Слабка	4 (26,5)	3 (20)	2 (3,3)	< 0,05

не відчували взагалі, 1 хворий (6,6 %) скаржився на помірний біль, 2 хворих (13,6 %) відмічали біль як слабкий.

Обговорення

У всіх трьох групах спостерігалися стабільні показники глікемії, але при дослідженні рівня інсуліну було помітно, що в контрольній групі його рівень був значно вищим, що свідчило про напруження компенсаторних можливостей організму. В двох дослідних групах застосування нейроаксіальної та регіонарної аналгезії забезпечувало кращу стрес-протективну дію, але пріоритет залишався за епідуральною аналгезією.

При дослідженні прозапальної реакції в 3 групах дослідження було отримано контраверсійні дані, але при вивченні протизапального гормону кортизолу найбільш виражена системна протизапальна реакція спостерігалась в групі з використанням регіонарної аналгезії (ПВА). Даний метод аналгезії, на нашу думку, створював найбільш сприятливі умови для загоєння операційної рани та одужання організму в цілому.

У нашій роботі помітний певний зв'язок між частотою виникнення хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді та якістю знеболювання і рівнем кортизолу плазми крові в ранньому післяопераційному періоді. У групі хворих, у яких для знеболювання застосовували пролонговану паравертебральну блокаду, рівень кортизолу був вищим, а інтенсивність болю в ранньому післяопераційному періоді і частота випадків хронічного больового синдрому у віддаленому післяопераційному періоді — меншими.

Кортизол є сильною ендогенною речовиною. За рахунок стабілізації лізосомальних мембран гальмується вивільнення протеолітичних ферментів, які пошкоджують тканини і викликають запалення. Ганс Сельє у своїй роботі «Стрес без дистресу» [13] звернув увагу на те, що захисні гормони (особливо кортикоїди) збільшують опірність великої кількості хвороботворних агентів. Він увів поняття «гетеростазис», основна мета якого полягає в тому, щоб спонукати організм збільшити виробництво своїх власних неспецифічних або багатоцільових засобів і переключити «термостат опору» на більш високе навантаження завдяки медичному втручанням. Власне це ми спостерігали в нашому дослідженні. Саме пролонгована

паравертебральна блокада спонукала збільшення продукції кортизолу, який зменшував запалення, пошкодження тканин і, як наслідок, запобігав розвитку хронічного больового синдрому. Такий ефект, на нашу думку, зумовлений збереженням на фоні паравертебральної анестезії протективних компенсаторних реакцій організму на опір стресу, що реалізується через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи з активацією протизапальної системної реакції організму.

Висновки

Вважаємо за доцільне виконання пролонгованої паравертебральної блокади в комплексі мульти-модальної аналгезії у ранньому післяопераційному періоді після проведення оперативного втручання із виконанням торакотомії, зважаючи на її ефективну стрес-протективну дію.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Bugada D., Lavand'homme P., Ambrosoli A.L., Klersy C., Braschi A., Fanelli G., Saccani Jotti G.M., Allegri M.; SIMPAR group. Effect of postoperative analgesia on acute and persistent postherniotomy pain: a randomized study. *J. Clin. Anesth.* 2015 Dec. 27(8). 658-64.
2. Cooper S.A., Desjardins P.J., Turk D.C., Dworkin R.H., Katz N.P., Kehlet H. et al. Research design considerations for single-dose analgesic clinical trials in acute pain: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2016 Feb. 157(2). 288-301.
3. De Cosmo G., Congedo E., Lai C., Primieri P., Dot-tarelli A., Aceto P. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin. J. Pain.* 2008. 24(5). 399-405.
4. De Oliveira G.S. Jr, Agarwal D., Benzon H.T. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth. Analg.* 2012 Feb. 114(2). 424-33.
5. Gilron I., Kehlet H. Prevention of chronic pain after surgery: new insights for future research and patient care. *Can. J. Anaesth.* 2014 Feb. 61(2). 101-11.
6. Humble S.R., Dalton A.J., Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur. J. Pain.* 2015 Apr. 19(4). 451-65.

7. Kampe S., Geismann B., Weinreich G., Stamatis G., Ebmeyer U., Gerbershagen H.J. The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy—A Prospective Cohort Study. *Pain Med.* 2016 Sep 20. pii: pnw230.

8. Maier C., Nestler N., Richter H., Hardinghaus W., Pogatzki-Zahn E., Zinz M., Osterbrink J. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010 Sep. 107(36). 607-14.

9. Martin F., Martinez V., Mazoit J.X., Bouhassira D., Cherif K., Gentili M.E., Piriou P., Chauvin M., Fletcher D. Anti-inflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology.* 2008 Sep. 109(3). 484-90.

10. Merskey H., Bogduk H. *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* 2nd ed. Seattle: IASP Press. 1994. 143-144.

11. Sheeran P., Hall G.M. Cytokines in anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1997. 78. 201-19.

12. Wallace A., Wallace M. Postmastectomy and postthoracotomy pain. *Anesthesiol. Clin. North Am.* 1997. 15(2). 353-370.

13. Селье Г. *Стресс без дистресса.* Москва: Прогресс, 1982. 49-50.

Отримано/Received 01.07.2019

Рецензовано/Revised 12.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2019 ■

Синицын М.Н.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Влияние уровня противовоспалительного гормона кортизола в сыворотке крови на частоту возникновения хронического болевого синдрома у больных после торакотомии в зависимости от использованных методов послеоперационного обезболивания

Резюме. *Актуальность.* При торакотомии повреждение тканей сопровождается повышением в крови маркеров воспаления, которые влияют на развитие хронического болевого синдрома. *Цель исследования:* изучить влияние различных методов послеоперационного обезболивания на состояние гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы (гормонов стресса) и иммуноцитокинный статус у больных после торакотомии. *Материалы и методы.* 85 больных после торакотомии были распределены на три группы. Обезболивание проводили с помощью пролонгированной паравертебральной анальгезии (ПВА) (n = 19) и пролонгированной эпидуральной анальгезии (ЭДА) (n = 36) 0,2% раствором ропивакаина, в контрольной группе (n = 30) — внутривенной контролируемой пациентом анальгезией (КПА) раствором морфина. В течение трех суток после операции исследовали уровни глюкозы крови, инсулина, интерлейкина (ИЛ)-6, кортизола, фибриногена и С-реактивного протеина. Для оценки влияния различных методов обезболивания на формирование хронической боли проводили опрос больных через 6 месяцев после торакотомии. *Результаты.* У больных всех исследуемых групп в течение 72 часов послеоперационного периода сохранялась нормогликемия. Максимальный рост уровня инсулина наблюдался в контрольной группе на третьи сутки послеоперационного периода и составлял $62,54 \pm 5,56$ мкМЕ/мл. В опытных группах уровень инсулина также повысился, но был значительно ниже контрольной группы. Максимальный подъем уровня ИЛ-6 наблюдался в первые сутки послеоперационного периода во всех трех группах и был следующим: в контрольной группе — $81,63 \pm 38,40$ пг/мл, в группе ЭДА — $70,69 \pm 27,29$ пг/мл,

в группе ПВА — $80,12 \pm 25,14$ пг/мл. На третьи сутки уровень ИЛ-6 снижался и был примерно одинаковым во всех группах. Максимальное увеличение С-реактивного протеина наблюдалось в контрольной группе — с $0,05 \pm 0,02$ мг/дл до $1,53 \pm 0,60$ мг/дл. В группе ЭДА — с $0,38 \pm 0,23$ мг/дл до $2,34 \pm 0,84$ мг/дл, в группе ПВА — с $0,32 \pm 0,16$ мг/дл до $2,14 \pm 0,95$ мг/дл. Уровень кортизола в группе ПВА через 24 часа после операции увеличился с $16,80 \pm 2,33$ мкг/дл до $27,78 \pm 7,92$ мкг/дл. В других исследуемых группах уровень кортизола оставался практически неизменным. Через 72 часа послеоперационного периода наиболее выраженная противовоспалительная реакция сохранялась в группе ПВА, где уровень кортизола составил $25,95 \pm 7,87$ мкг/дл (в контрольной группе — $23,64 \pm 3,01$ мкг/дл; в группе ЭДА — $23,26 \pm 3,06$ мкг/дл). В контрольной группе хроническая боль развилась через 6 мес. у 8 больных (53%); в группе ЭДА — у 5 больных (33,3%); в группе ПВА — у 3 больных (20%). *Выводы.* Во всех группах наблюдались стабильные показатели гликемии. Уровень инсулина в контрольной группе был значительно выше. Применение ПВА и ЭДА обеспечивало лучшее стресс-протективное действие, но приоритет оставался за ЭДА. Динамика уровня кортизола показала, что наиболее выраженная системная противовоспалительная реакция наблюдалась в группе ПВА. Отмечена заметная связь между частотой возникновения хронического болевого синдрома, качеством обезболивания и уровнем кортизола плазмы крови в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: торакотомия; пролонгированная паравертебральная анальгезия; пролонгированная эпидуральная анальгезия; гликемия; инсулин; кортизол; медиаторы воспаления

М.М. Synytsyn

Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Influence of anti-inflammatory hormone cortisol level on the incidence of chronic pain syndrome in patients after thoracotomy depending on the methods of postoperative analgesia used

Abstract. *Background.* Thoracotomy is one of the most traumatic surgeries with severe acute pain and the development of chronic pain syndrome. Tissue damage is associated with increased blood levels of inflammatory markers that lead to the

development of chronic pain syndrome. The purpose was to study the effect of various methods of postoperative analgesia on the levels of the hormones of the pituitary-adrenal system (stress hormones) and immunocytokine status in patients after

thoracotomy and to identify the relationship between the dynamics of changes in these parameters with the incidence of chronic pain in the long-term postoperative period in different study groups. **Materials and methods.** Eighty-five patients after thoracotomy were divided into three study groups. Pain management was performed using prolonged paravertebral analgesia (PVA) (n = 19) and prolonged epidural analgesia (EDA) (n = 36) with a 0.2% ropivacaine solution and 6 ml/h infusion rate (in the paravertebral or epidural space). In the control group (n = 30), the patient-controlled analgesia with intravenous administration of morphine solution was used. In all three study groups, the non-steroidal anti-inflammatory drug ketorolac tromethamine was used intramuscularly as an adjuvant analgesic. We used blood glucose and insulin levels to assess the maintenance of body's compensatory-adaptive metabolic reactions. The level of systemic inflammatory response to surgical trauma was evaluated by the dynamics of changes in the main pro-inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6), and inflammatory proteins — fibrinogen and C-reactive protein. Total serum cortisol levels were investigated as one of the markers of the systemic anti-inflammatory response. The evaluation was performed during three days after surgery. To evaluate the impact of different analgesia methods on the development of chronic pain, we interviewed patients 6 months after thoracotomy. Fifteen patients from each study group were interviewed. **Results.** In all study groups, normoglycemia was observed within 72 postoperative hours, and varied in the control group from 5.8 ± 1.2 mmol/l to 7.6 ± 2.7 mmol/l, in the EDA group — from 5.1 ± 2.3 mmol/l to 6.9 ± 1.8 mmol/l, in the PVA group — from 5.2 ± 1.2 mmol/l to 7.3 ± 2.6 mmol/l. Patients from all three groups had approximately the same baseline blood insulin levels: 14.82 ± 7.83 μ IU/ml in the control group, 21.02 ± 4.59 μ IU/ml in the EDA group and 18.97 ± 3.80 μ IU/ml in the PVA group. The maximum increase in the insulin level was observed in the control group on the third day of the postoperative period, and it was 62.54 ± 5.56 μ IU/ml. In the experimental groups, insulin levels increased to 24.18 ± 3.80 μ IU/ml in the EDA group and to 25.23 ± 4.02 μ IU/ml in the PVA group, but were significantly lower than in the control group. Baseline blood IL-6 levels in the three study groups were 5.78 ± 0.98 pg/ml in the control group, 12.21 ± 2.50 pg/ml in the EDA group and 22.66 ± 11.69 pg/ml in the PVA group. The maximum increase of IL-6 in all three groups was observed on the first postoperative day, and

its levels were 81.63 ± 38.40 pg/ml in the control group, 70.69 ± 27.29 pg/ml and 80.12 ± 25.14 pg/ml in the groups of neuroaxial (EDA) and regional (PVA) analgesia, respectively. IL-6 levels decreased on the third follow-up day and were approximately the same in all three study groups: 23.13 ± 9.13 pg/ml in the control group, 28.00 ± 10.54 pg/ml in the EDA group and 33.98 ± 12.71 pg/ml in the PVA group. When comparing the increasing levels of C-reactive protein with baseline values, the maximum elevation was observed in the control group — by 31.8 times, from 0.05 ± 0.02 mg/dl to 1.53 ± 0.60 mg/dl. In the EDA group, the level of C-reactive protein increased 6.1-fold, from 0.38 ± 0.23 mg/dl to 2.34 ± 0.84 mg/dl. In the PVA group, 6.68-fold increase from 0.32 ± 0.16 mg/dl to 2.14 ± 0.95 mg/dl was observed. Following 24 hours after surgery, cortisol level in the PVA group increased more than 1.5-fold (by 10.98 μ g/dl), from 16.80 ± 2.33 μ g/dl to 27.78 ± 7.92 μ g/dl. In 2 other study groups (control and EDA), the cortisol levels remained almost unchanged. Following 72 hours of postoperative period, the most pronounced anti-inflammatory reaction maintained in the PVA group, where the cortisol level was 25.95 ± 7.87 μ g/dl. In the control group, it was 23.64 ± 3.01 μ g/dl and in the EDA group — 23.26 ± 3.06 μ g/dl. Fifteen patients were selected from each study group to assess the number of cases of chronic pain development during 6 months after surgery. In the control group, chronic pain occurred in 8 patients (53 %); in the EDA group — in 5 persons (33.3 %); in the PVA group — in 3 (20 %). **Conclusions.** In all groups, stable glycemia values were observed. Insulin level was significantly higher in the control group. The use of neuroaxial and regional analgesia provided better stress-protective effects in both experimental groups, but epidural analgesia still had advantages. Controversial data were obtained during investigation of the pro-inflammatory reactions in 3 study groups, but in the context of anti-inflammatory hormone cortisol, the most pronounced systemic anti-inflammatory reaction was observed in the regional analgesia (PVA) group. This method of analgesia provided the most favorable conditions for surgical wound healing and patient's convalescence in general. Also, certain correlation was found in our study between the incidence of chronic pain syndrome in the long-term postoperative period and the quality of anesthesia and serum cortisol level in the early postoperative period. **Keywords:** thoracotomy; prolonged paravertebral analgesia; prolonged epidural analgesia; glycemia; insulin; cortisol; inflammatory mediators