

УДК 616-089.168.1-009.7:616-001

КУЧИН Ю.Л.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

СТРЕСІНДУКОВАНА ГІПЕРАЛГЕЗІЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЄДНАНОЮ Й МНОЖИННОЮ ТРАВМОЮ

Резюме. Метою дослідження було визначення впливу травми та повторних оперативних втручань на розвиток гіпералгезії та інтенсивність післяопераційного больового синдрому в пацієнтів із множинною скелетною травмою. **Матеріали і методи.** 92 пацієнтам із множинною скелетною травмою проводили травматологічні оперативні втручання. Пацієнтів розділили на групи залежно від кількості та повторності оперативних втручань. Оцінку болю проводили за візуальною аналоговою шкалою. Для визначення механічного порогу болю використовували набір із 10 каліброваних монофіламентів фон Фрея. Для виявлення різниці між групами використовували критерій Манна — Уїтні та подвійний критерій Фішера. **Результати.** Вірогідно інтенсивнішим больовий синдром був у групі повторних оперативних втручань. Різниця у потребі в екстремому знеболюванні була також вірогідною ($p < 0,01$). Сила тиску монофіламентами фон Фрея, що спричиняв больові відчуття на передпліччі в 1-шу добу, вірогідно різнилася між групами дослідження. Больовий синдром у післяопераційному періоді був більш вираженим у пацієнтів у гострому періоді травми порівняно з хворими, яким проводили планові оперативні втручання з приводу видалення металоконструкцій. **Висновки.** У пацієнтів із множинною скелетною травмою після повторних оперативних втручань післяопераційний больовий синдром має більшу інтенсивність. Причиною цього є розвиток стресіндукованої гіпералгезії. Адекватне знеболювання в періопераційному періоді покращує результати лікування пацієнтів із поєднаною та множинною травмою.

Ключові слова: поєднана травма, періопераційне знеболювання, післяопераційний біль, стресіндукована гіпералгезія.

У літературі зустрічається багато публікацій з приводу того, що інтенсивний страх та стрес пригнічують відчуття болю. У тварин і людей цей природний пристосувальний ефект визначають як стресіндуковану аналгезію [1]. Він є необхідним захисним механізмом, що допомагає утримувати максимальну активність під час різноманітних ситуацій, що пов'язані з пошкодженням та є потенційно небезпечними для життя. Водночас відомо, що зі стресом асоціюється розвиток багатьох хронічних больових синдромів [2]. На тваринних моделях продемонстровано, що дія багатьох стресорних факторів, як фізичних (наприклад, повторні пошкодження), так і соціальних (поведінкові впливи в колективі), продукує гіпералгезію [3]. У той час як механізми стресіндукованої аналгезії добре відомі й пояснені, стресіндукована гіпералгезія лише останнім часом є предметом наукових досліджень. Наші попередні дослідження [4] показали, що множинна скелетна травма, повторні оперативні втручання та неадекватне знеболювання пацієнтів із множинними пошкодженнями є найбільш визначальними факторами ризику розвитку больового синдрому високої інтенсивності в післяопераційному періоді. Метою нашого дослідження було визначення впливу травми та повторних оперативних втручань на розвиток гіпералгезії та інтенсивність післяоперацій-

ного больового синдрому в пацієнтів із множинною скелетною травмою.

Матеріали і методи

У проспективне обсерваційне дослідження увійшли 92 пацієнти з множинною скелетною травмою, яким проводились оперативні втручання з метою стабілізації переломів кісток нижніх кінцівок методом інтрамедулярного остеосинтезу. Із них у 38 пацієнтів уже були оперативні втручання з приводу даного епізоду травми на інших сегментах скелета (1-ша група); у 30 пацієнтів операція інтрамедулярного остеосинтезу була першим та єдиним оперативним втручанням із приводу даного епізоду травми (2-га група); ще 24 пацієнти було включено до контрольної, 3-ї групи: їм виконували оперативні втручання з приводу видалення інтрамедулярних фіксаторів у віддаленому (11–32 місяці) післятравматичному періоді.

Оцінку больового синдрому проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у спокої та при

Адреса для листування з автором:

Кучин Юрій Леонідович
E-mail: kuchyn2@gmail.com

© Кучин Ю.Л., 2015

© «Травма», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

активних рухах прооперованою кінцівкою. Також оцінювали частоту потреби в додатковому знеболюванні в післяопераційному періоді. Для визначення механічного порогу болю використовували набір із 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., США). Досліджуваного просили закрити очі та притискали монофіламент до верхньої шкіри під кутом 90°, доки останній не зігнеться, на 1–1,5 с. Монофіламенти використовували в зростаючому порядку. Між дослідженнями витримували інтервал у 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що сприймалася досліджуваним як больове відчуття. Визначення механічного больового порогу проводили на двох ділянках — передній поверхні передпліччя неушкодженої руки та на сегменті, де проводилось оперативне втручання. Усі дані збирали в 1-шу, на 3-тю й 5-ту післяопераційну добу.

Аналіз отриманих даних проводили в Statistica 8.0. Для виявлення різниці між групами використовували критерій Манна — Уїтні та подвійний критерій Фішера (результат вважали вірогідним за вірогідності помилки 1-го типу менше ніж 5%; $p < 0,05$).

Результати й дискусія

Пацієнти в групах дослідження були зіставні за віком, статтю та тяжкістю пошкоджень (1-ша й 2-га групи). Анестезіологічне забезпечення: спінальна (або спінально-епідуральна) анестезія в 32 пацієнтів (84%) у 1-й групі, 24 пацієнтів (80%) у 2-й групі та 17 пацієнтів (70%) у 3-й групі ($p > 0,05$ при порівнянні між групами дослідження та з контрольною групою); блокади периферичних нервів у 4 пацієнтів (10,5%) у 1-й групі, 5 пацієнтів (17%) у 2-й групі та 7 пацієнтів (30%) у 3-й групі ($p > 0,05$ при порівнянні між групами дослідження, $p < 0,05$ при порівнянні 1-ї та 2-ї груп дослідження з контрольною); загальна анестезія в 2 пацієнтів (5%) у 1-й групі, в 1 пацієнта (5%) у 2-й групі та в жодного пацієнта 3-ї групи ($p > 0,05$ при порівнянні між групами дослідження та з контрольною групою). У післяопераційному періоді в частини пацієнтів використовували методи подовженої регіонарної анестезії (епідуральна або подовжена блокада периферичних нервів): в 11 пацієнтів (30%) 1-ї групи, 10 пацієнтів (35%) 2-ї групи та 3 пацієнтів (10%) 3-ї групи ($p > 0,05$ при порівнянні між групами дослідження; $p < 0,05$ при порівнянні 1-ї та 2-ї груп дослідження з контрольною).

Отже, анестезіологічне забезпечення не мало відмінностей між групами дослідження. У контрольній групі в більшій частині пацієнтів використовували блокади периферичних нервів, що пов'язане з більш сприятливими технічними умовами в цих пацієнтів. У пацієнтів контрольної групи порівняно з 1-ю й 2-ю групами рідше використовували методи подовженої регіонарної анестезії відповідно до локальних протоколів та у зв'язку з прагненням до скорочення терміну госпіталізації.

Середні значення інтенсивності больового синдрому в спокої на 1-шу та 3-тю добу: у 1-й групі 3 ± 2 бали за ВАШ, у 2-й та 3-й групах — 2 ± 1 бал; на 5-ту добу: у 1-й групі 2 ± 1 бал та 1 ± 1 бал у 2-й та 3-й групах ($p > 0,05$ при порівнянні між групами дослідження та з контрольною групою).

Середні значення інтенсивності больового синдрому при рухах кінцівкою в 1-шу та 3-тю добу: у 1-й групі відповідно 6 ± 2 та 8 ± 2 бали за ВАШ, у 2-й групі — 5 ± 3 бали, у 3-й групі відповідно 5 ± 2 та 4 ± 2 бали; на 5-ту добу: у 1-й та 2-й групах 5 ± 2 бали та 3 ± 1 бал у 3-й групі. Вірогідно більш вираженим больовим синдромом був у 1-й групі порівняно з 2-ю й 3-ю групами на 3-тю добу. На 5-ту добу спостереження вірогідно менш інтенсивним був больовий синдром у 3-й групі (контрольній).

У 34 пацієнтів 1-ї групи (90%), 18 пацієнтів 2-ї групи (60%) та 7 пацієнтів 3-ї групи (30%) протягом періоду спостереження була потреба в повторних позапланових знеболюваннях із використанням опіатних анальгетиків. Різниця за потребою в екстреному знеболюванні була вірогідною при порівнянні 1-ї та 2-ї груп дослідження з контрольною (відповідно $p < 0,01$ та $p = 0,23$), також є вірогідна різниця між цим показником у 1-й та 2-й групах ($p < 0,01$).

Сила тиску монофіламентами фон Фрея, що спричиняє больові відчуття на передпліччі, в 1-шу добу вірогідно різнилася між 1-ю й 2-ю групами дослідження та порівняно з контрольною групою: відповідно 60 ± 20 , 90 ± 26 та 180 ± 80 г. Така сама різниця спостерігалась на 3-тю добу дослідження: відповідно 30 ± 20 , 90 ± 26 та 160 ± 80 г ($p < 0,01$). На 5-ту добу не відзначалась різниця між 2-ю та 3-ю групами, у той час як у 1-й групі показники гіпералгезії були суттєво більшими порівняно як з 2-ю групою, так і з 3-ю: 60 ± 20 , 180 ± 60 та 180 ± 80 г відповідно.

Значно менша сила тиску викликала больові відчуття на прооперованій кінцівці. При цьому показники в 2-й та 3-й групі не мали суттєвих відмінностей протягом усього періоду спостереження (у 1-шу, на 3-тю та 5-ту добу): відповідно 60 ± 20 , 30 ± 18 та 60 ± 20 г ($p > 0,05$). У 1-й групі значення тиску були вірогідно меншими порівняно з 2-ю й 3-ю групами: 16 ± 8 г в 1-шу та на 5-ту добу та 8 ± 4 г на 3-тю добу.

Отже, больовий синдром у післяопераційному періоді був більш вираженим у пацієнтів у гострому періоді травми порівняно з особами, яким проводили планові оперативні втручання з приводу видалення металоконструкцій. Крім того, більша інтенсивність болю спостерігалась при оперативних втручаннях у пацієнтів, яким попередньо вже виконувались такі. Ураховуючи отримані результати оцінки гіперчутливості в групах дослідження, ймовірно причиною цих відмінностей може бути гіпералгезія, пов'язана зі стресорними впливами як самої травми (що пояснює меншу гіпералгезію та біль у контрольній групі порівняно з групами дослідження), так і попередніх оперативних втручань (що пояснює різницю між групами дослідження).

Стресіндукована гіпералгезія в останні роки досить детально вивчалась на доклінічних моделях. В

одному з досліджень цього феномену [5] продемонстровано, що стресіндукована гіпералгезія може реалізовуватись через симпатичні еферентні механізми, пов'язані зі стимуляцією адренорецепторів. Гіпералгезія може бути асоційована з потенціюванням адренергічної чутливості первинних аферентних волокон у результаті нисхідної регуляції альфа-2-адренорецепторів і поширенням нейрогенного запалення на альфа-1-адренорецептори. Отже, при стресі гіпералгезія пов'язана з активацією симпатичної нервової системи. У цьому ж дослідженні показано, що норадреналін призводить до підвищення чутливості ноцицепторів при стресі [5]. Крім того, дослідження демонструє, як симпатичні постгангліонарні нерви можуть підвищувати больову гіперчутливість через альфа-1-адренорецептори. На прикладі лінії мишей з редукованими альфа-2-рецепторами та при застосуванні альфа-2-адреноблокаторів показано значно менше виділення норадреналіну у відповідь на стрес, що підкреслює важливість саме цього механізму. Отже, найбільш імовірним поясненням стресіндукованої гіпералгезії є дисрегуляція й порушення вивільнення норадреналіну з симпатичних постгангліонарних нервів, що веде до значимої сенситизації нейронів до вхідних аферентних імпульсів. Але цей механізм не є єдиним, що пояснює стресіндуковану гіпералгезію. Адреналін також показано як один із факторів, що беруть участь у розвитку гіпералгезії. Інші автори [6] припустили, що зміни в чутливості альфа-2-адренорецепторів та тривала циркуляція адреналіну в адренергічних синапсах може індукувати й підтримувати механізми гіпералгезії. Крім того, залучення нисхідного ноцицептивного шляху до розвитку стресіндукованої гіпералгезії було показано на моделі щурів і доведено вплив соціального стресу на розвиток гіпералгезії [7]. У всіх цих базових дослідженнях тварини не мали попередньо ні пошкоджень, ні досвіду вживання опіатів, що відрізняє їх від пацієнтів із хронічним болем або травмою. Деякі дослідження показали, що ендогенні опіатні системи можуть парадоксально включати механізми стресіндукованої гіпералгезії [8]. У той час як стресорний вплив призводив до стресіндукованої аналгезії у нативних щурів, такий самий стрес спричиняв розвиток стресіндукованої гіпералгезії в щурів, що мали попередній досвід ноцицепції або вживання опіоїдів [9]. Саме розвиток центральної сенситизації внаслідок травми, болю та вживання опіатів може пояснювати подальше виникнення хронічного болю [8].

У клінічній практиці більшість пацієнтів із хронічним болем також мають депресивні або інші поведінкові розлади, лікування яких є важливою частиною терапії болю. Крім того, поганий настрій і налаштованість пацієнта можуть значно впливати на його комплайнс із лікарем [10]. Саме в таких пацієнтів стресіндукована аналгезія може швидко трансформуватися в стресіндуковану гіпералгезію [11].

Отже, травма та хірургічні втручання, що з нею пов'язані, особливо повторні, відіграють визначаль-

ну роль у розвитку стресіндукованої гіпералгезії, що призводить до розвитку більш інтенсивного больового синдрому в післяопераційному періоді та пов'язаних із цим ускладнень.

Висновки

1. У пацієнтів із множинною скелетною травмою після повторних оперативних втручань післяопераційний больовий синдром має більшу інтенсивність.

2. Причиною больового синдрому більшої інтенсивності у таких хворих є стресіндукована гіпералгезія.

3. Заходи, спрямовані на попередження розвитку гіпералгезії, — адекватне знеболювання в перед- та періопераційному періоді, планування ранніх та одномоментних оперативних втручань — потенційно можуть вплинути на інтенсивність болю й результати лікування пацієнтів із множинною скелетною травмою.

Список літератури

1. Lewis J., Cannon J., Liebeskind J. Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia // *Science*. — 1980. — 208. — P. 623-625.
2. Adler G., Manfredsdottir V., Creskoff K. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia // *Curr. Pain Headache Rep.* — 2002. — Vol. 6. — P. 289-298.
3. Vidal C., Jacob J. Hyperalgesia induced by non-noxious stress in the rat // *Neurosci. Lett.* — 1982. — Vol. 32. — P. 75-80.
4. Кучин Ю.Л. Послеоперационная боль высокой интенсивности у пациентов с политравмой // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можасєва*. — 2013. — Т. 14, № 2. — С. 38-42.
5. Donello J., Guan Y. et al. A peripheral adrenoceptor-mediated sympathetic mechanism can transform stress-induced analgesia into hyperalgesia // *Anesthesiology*. — 2010. — 114. — P. 1403-1416.
6. Khasar S., Dina O. et al. Sound stress-induced long-term enhancement of mechanical hyperalgesia in rats is maintained by sympathoadrenal catecholamines // *J. Pain*. — 2009. — № 10. — P. 1073-1077.
7. Rivat C., Becker C. et al. Chronic stress induces transient spinal neuroinflammation, triggering sensory hypersensitivity and long-lasting anxiety-induced hyperalgesia // *Pain*. — 2010. — 150. — P. 358-368.
8. Kehlet H., Jensen T., Woolf C. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention // *Lancet*. — 2006. — 367. — P. 1618-1625.
9. Rivat C., Emilie Laboueyras E. et al. Non-Nociceptive Environmental Stress Induces Hyperalgesia, Not Analgesia, in Pain and Opioid-Experienced Rats // *Neuropsychopharmacology*. — 2007. — № 32. — P. 2217-2228.
10. Bair M., Robinson L. et al. Depression and pain comorbidity: A literature review // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — № 163. — P. 2433-2445.
11. Eisenach J. Preventing chronic pain after surgery: Who, how and when? // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2006. — № 31. — P. 1-3.

Отримано 29.12.14 ■

Кучин Ю.Л.
Национальный медицинский университет имени
А.А. Богомольца, г. Киев

СТРЕССИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ И МНОЖЕСТВЕННОЙ ТРАВМОЙ

Резюме. Целью исследования было определение влияния травмы и повторных оперативных вмешательств на развитие гипералгезии и интенсивность послеоперационного болевого синдрома у пациентов с множественной скелетной травмой. **Материалы и методы.** 92 пациентам с множественной скелетной травмой проводили травматологические оперативные вмешательства. Пациентов разделили на группы в зависимости от количества и повторности оперативных вмешательств. Оценку боли проводили по визуальной аналоговой шкале. Для определения механического порога боли использовали набор из 10 калиброванных монофиламентов фон Фрея. Для выявления различий между группами использовали критерий Манна — Уитни и двойной критерий Фишера. **Результаты.** Достоверно интенсивнее болевой синдром был в группе повторных оперативных вмешательств. Разница в необходимости в экстренном обезболивании была также достоверной ($p < 0,01$). Сила давления монофиламентами фон Фрея, которое вызывало болевые ощущения на предплечье, в 1-е сутки достоверно отличалась между группами исследования, болевой синдром в послеоперационном периоде был более выражен у пациентов в остром периоде травмы по сравнению с больными, которым проводили плановые оперативные вмешательства по поводу удаления металлоконструкций. **Выводы.** У пациентов с множественной скелетной травмой после повторных оперативных вмешательств послеоперационный болевой синдром имеет большую интенсивность. Причиной этого является развитие стрессиндуцированной гипералгезии. Адекватное обезбоживание в периоперационном периоде улучшает результаты лечения пациентов с сочетанной и множественной травмой.

Ключевые слова: сочетанная травма, периоперационное обезбоживание, послеоперационная боль, стрессиндуцированная гипералгезия.

Kuchyn I.L.
National Medical University named after O.O. Bohomolets,
Kyiv, Ukraine

STRESS-INDUCED HYPERALGESIA IN PATIENTS WITH COMBINED AND MULTIPLE TRAUMA

Summary. The aim of the study was to determine the effect of trauma and repeated surgical interventions on the development of hyperalgesia and intensity of postoperative pain in patients with multiple skeletal trauma. **Materials and methods.** 92 patients with multiple trauma were undergone an orthopedic surgery. Patients were divided into groups depending on the surgery number and replication. Pain assessment was carried out with visual analogue scale. To determine the mechanical pain threshold a set of 10-calibrated Von Frey monofilaments was used. To detect a difference between groups Mann — Whitney test and Fisher dual criterion were used. **Results.** Significantly more intensive pain was observed in the group of repeated surgeries. The difference in required emergency analgesia was also significant ($p < 0.01$). The pressure by Von Frey monofilaments, causing pain in the forearm in 1st day varied significantly between the studied groups, pain in the postoperative period was stronger in patients in acute trauma compared with patients underwent routine surgery on removing hardware. **Conclusions.** In patients with multiple or combined trauma after repeated surgery postoperative pain was of a higher intensity due to the development of stress-induced hyperalgesia. Adequate perioperative analgesia improves treatment outcomes in patients with associated and multiple trauma.

Key words: combined trauma, perioperative analgesia, postoperative pain, stress-induced hyperalgesia.