

© Дмитрієв Д.В., Коноплицкий В.С.

УДК: 615. 214. 3: 616.8-009. 624

Дмитрієв Д.В., Коноплицкий В.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ У ЛІКУВАННІ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ

Резюме. У дослідженні використано 50 нелінійних щурів та 50 мишей масою 20-25 г. В якості моделі гіперальгезії використовували карагеніновий набряк (0,1 мл 1% р-н). Карагеніновий набряк відтворювали сублантарним введенням 0,05 мл 1% розчину карагеніну (Sigma, USA) вправу задню кінцівку тварини. Спростереження за розвитком простагландинового набряку у тварин обох статей проводили на 3-й годині (піку розвитку) після введення флогогену. Тварини були поділені на 4 груп. I - карагеніновий набряк без лікування (контроль), тваринам II групи в/оч вводили, відповідно, фентаніл (5 мг/кг), тваринам III групи вводили бупівакаїн (25 мг/кг, 1-2 мл) в периневральний простір, тваринам IV групи - кетамін. Використання високих доз фентанілу для знеболення у тварин може призводити до опіоїд-індукованої гіперальгезії, яка супроводжується морфологічними змінами у шкірі після введення карагеніну. На 3 годину після введення фентанілу спостерігали наступне: зона пошкодження була дуже поширеною, без чітких меж, із розвитком у її центрі некрозу (товщина шару некротизованих тканин складала до 5 мм) з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін товщиною до 7 мм), мали місце виражені порушення мікроциркуляції. Використання методів регіональної анальгезії з бупівакаїном практично повністю нівелює дані зміни, а використання для знеболення кетаміну у тканинах визначали зміни, подібні морфологічним змінам після введення фентанілу, але вони були менш виразними.

Ключові слова: гіперальгезія, карагенін, набряк, анальгезія.

Вступ

Проблема болю та анальгезії займає одне з центральних місць в сучасній медицині та є предметом широкомасштабного мультидисциплінарного дослідження. Лікування болю, зокрема, в післяопераційному періоді, традиційно включає опіоїдні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби. Ефективність їх застосування часто обмежується розвитком класо-специфічних побічних реакцій, тому проблема пошуку нових підходів в корекції гіперальгезії залишається актуальною.

Серед основних причин неадекватної анальгезії в післяопераційному періоді у дітей є: відсутність загальноновизнаних і простих методів оцінки важкості болювого синдрому в педіатрії; використання переважно наркотичних анальгетиків; неможливість або обмеження використання ефективних сучасних методів післяопераційної анальгезії та переконання частини лікарів, що такі діти є менш чутливими до болю [1, 3, 6]. Неадекватна анальгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей і збільшує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіперальгезії. Гіперальгезія - це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [7]. Гіперальгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку та асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю, та, відповідно, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів та потребою у підвищенні доз [3, 5, 7].

Мета: морфологічно обґрунтувати дію препаратів різних фармакологічних груп (опіоїдних та неопіоїдних анальгетиків, місцевих анестетиків) та їх комбінацій в лікуванні гіперальгезії.

Матеріали та методи

У дослідженні використано нелінійних щурів 50 мишей масою 20-25 г. В якості моделі гіперальгезії використовували карагеніновий набряк (0,1 мл 1% р-н). Карагеніновий набряк відтворювали сублантарним введенням 0,05 мл 1% розчину карагеніну (Sigma, USA) вправу задню кінцівку тварини (за методикою, описаною О.В.Стефановим у 2001 р). Спростереження за розвитком простагландинового набряку у тварин обох статей проводили на 3-й годині (піку розвитку) після введення флогогену.

Тварини були поділені на 4 групи: I - карагеніновий набряк без лікування (контроль), тваринам II групи в/оч вводили, відповідно, фентаніл (5 мг/кг) [2, 3, 4], тваринам III групи вводили бупівакаїн (25 мг/кг, 1-2 мл) у периневральний простір [3], тваринам IV групи - кетамін.

Для проведення експерименту була напрацьована техніка проведення футлярної анестезії нижньої кінцівки у щурів бупівакаїном. Для цього нижню кінцівку тварини розташовували у витягнутому положенні за віссю. Після обробки шкіри антисептиком (70% спирт), довгою голкою проходили по передньо-латеральній поверхні крізь м'які тканини паралельно стегновій кістці до верхньої її третини, поступово вводячи розчин анестетика. Досягнувши топографічної точки на межі верхньої та середньої третини стегна, вводили решту розчину анестетика. Через 2-3 хвилини настає знечудлення нижньої кінцівки щура (рис. 1).

Забраний матеріал фіксували 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 годин, потім промивали проточною водою. У подальшому зневоднювали у системі багатоатомних спиртів і заливали у парафін за стандартною схемою. Напівтонкі зрізи товщиною 7-8 мкм забарвлювали гематоксиліном і еози-



Рис. 1. Топографічна точка введення анестетика.

ном (основний метод забарвлення гістологічних препаратів) для оцінки патологічних змін та реакцій тканин при розвитку в них асептичного запалення, порушень мікрогемодинаміки у відповідь на введення флогогену. Гістологічні препарати, виготовлені зі шматочків тканин, забраних на 3-4 годину та 7-14 добу експерименту, окрім традиційного метода забарвлення гематоксилином та еозином, срібляли за методом Фута для визначення розвитку запалення дрібних нервових закінчень та патологічних їх змін. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. При мікроскопії оцінювали стан та склад тканин у вогнищі запалення, наявність патологічних і репаративних змін, їх характер.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми "Statistica 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім.М.І.Пирогова, ліцензійний №АХХR910A374605FA). Оцінювали та визначали середні значення, стандартні відхилення та похибки середнього. Вірогідність різниць значень між кількісними величинами у разі відповідності розподілів нормальному визначали критеріями Ст'юдента та Фішера. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

На 3 годину експерименту в першій групі тварин зона некротизованих тканин була значною та складала 1,5 мм, мала місце зона реактивних змін в оточуючих тканинах, її поширеність складала 2,5-3 мм, значними були вираженість запалення, набряку, порушень мікроциркуляції.

Зона пошкодження була без чітких меж, із розвитком у центрі її некроза з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення, порушень мікроциркуляції. Епідерміс в зоні ураження був з дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, їх балонної дистрофії, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу дещо потовщені, з більш густим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри - волосні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження були паретично розширеними, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались невеликі скупчення одноподібних клітин - лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів. У дермі та гіподермі спостерігалось незначне накопичення набрякової рідини на відміну від тварин другої групи як один із проявів розладів мікрогемодинаміки з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині зустрічались поодинокі сегментоядерні лейкоцити та одноподібні клітини типу моноцитів крові та лімфоцитів (рис. 2).

На 3 годину після введення фентанілу у тварин другої групи морфологічні зміни у тканинах були більш вираженими: зона пошкодження була поширеною, без чітких меж, із розвитком некрозу в її центрі (товщина шару некротизованих тканин складала 2,5 мм) з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення (зона реактивних змін товщиною до 5 мм) та порушення мікроциркуляції. Епідерміс у зоні ураження був з вираженими дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, їх балонної дистрофії; деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу дещо потовщеними, з більш густим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри - волосні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження були паретично розширеними, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровними, з крайовим стоянням лейкоцитів. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались невеликі скупчення одноподібних клітин - лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів. У дермі та гіподермі спостерігали накопичення набрякової рідини як одного із проявів розладів мікрогемодинаміки з розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також зустрічались одноподібні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 3).

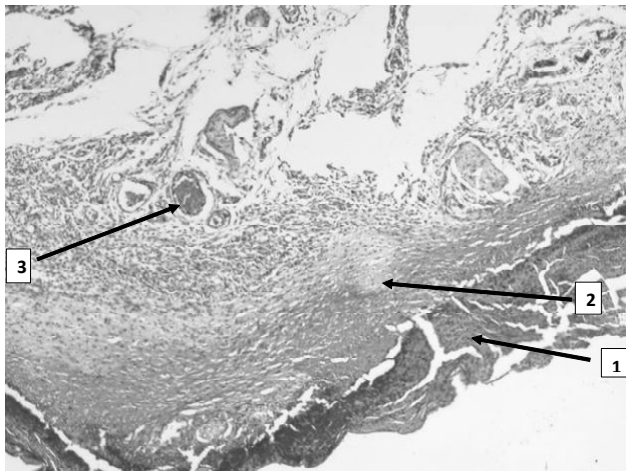


Рис. 2. Ділянка шкіри в зоні запалення через 1 добу від початку експеримента, друга група. Гематоксилін-еозин. x100. 1 - формування зони некрозу; 2 - незначний набряк, розшарування дерми; 3 - повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

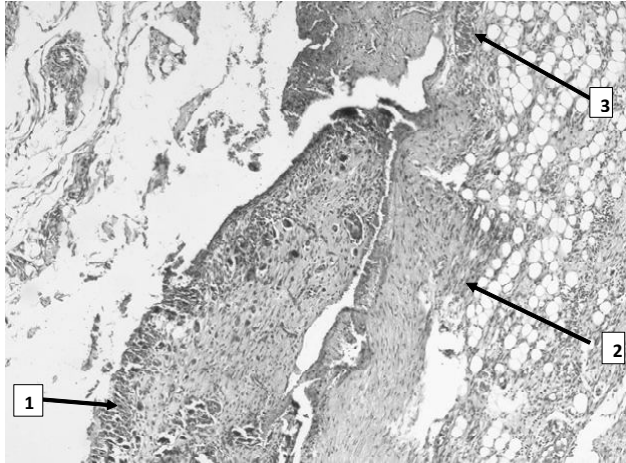


Рис. 4. Ділянка шкіри в зоні запалення через 1 добу від початку експеримента, четверта група. Гематоксилін-еозин. x100. 1 - формування зони некрозу; 2 - помірний набряк, незначне розшарування дерми, та гіподерми; 3 - повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

Таким чином, через 3 години після введення фентаніла в уражених тканинах спостерігаються ранні стадії запального процесу у вигляді ознак альтерації, що переважають, та визначаються початкові ознаки ексудативного процесу.

На 3 годину експерименту в третій групі тварин у тканинах визначались такі патологічні зміни. Зона пошкодження була тонкою, без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення та незначних порушень мікроциркуляції. Товщина зони некрозу складала 0,02 мм, зона реактивних змін - 2 мм. Епідерміс у зоні ураження також був з незначними дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, балонної дистрофії окремих ядер, деякі епітеліоцити по самому краю пере-

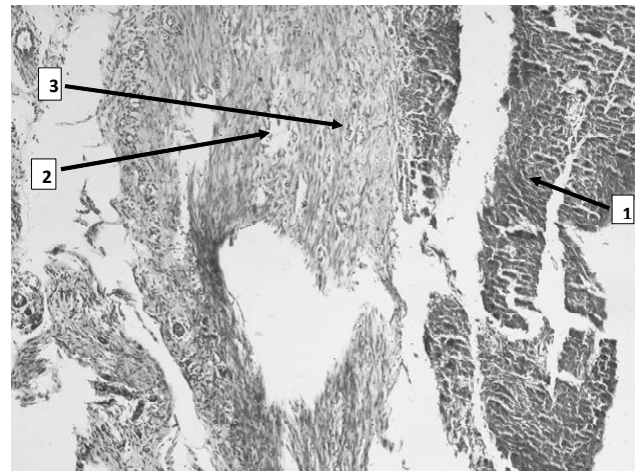


Рис. 3. Ділянка шкіри в зоні запалення через 1 добу від початку експеримента, третя група. Гематоксилін-еозин. x100. 1 - формування зони некрозу; 2 - набряк, розшарування дерми; 3 - повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

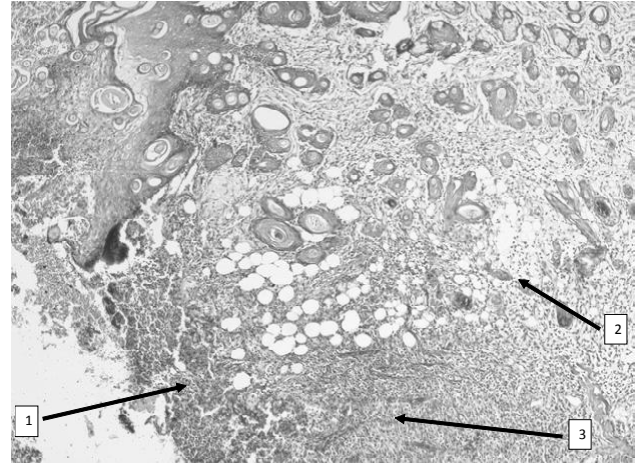


Рис. 5. Ділянка шкіри в зоні запалення через 1 добу від початку експеримента, п'ята група. Гематоксилін-еозин. x100. 1 - формування зони некрозу; 2 - помірний набряк, незначне розшарування дерми, та гіподерми; 3 - повнокрів'я судин дерми; значна лімфолейкоцитарна інфільтрація.

бували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу були дещо потовщеними, з більш густим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась зі спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри - волосяні фолікули, сальні та потові залози. Розлади мікроциркуляції були мало вираженими у порівнянні з такими у тварин третьої експериментальної групи. Судини у дермі в зоні ураження були дещо розширеними, з незначними дистрофічними змінами ендотелію, помірно повнокровними, з крайовим стоянням лейкоцитів у деяких з них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались поодинокі одноядерні клітини - лімфоцити та клітини моноцитарного ряду з домішкою поодиноких лей-

коцитів. Це пояснюється впливом бупівакаїну на мікроциркуляторне русло, що сприяло покращенню мікроциркуляції. Завдяки цьому у дермі та гіподермі спостерігали незначне накопичення набрякової рідини (на відміну від тварин другої та третьої групи) з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також зустрічались одноподібні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 4.)

На 3 годину експерименту в четвертій групі тварин у тканинах визначались зміни, подібні до змін на 3 годину у тварин другої групи (введення фентанілу), але вони були менш вираженими. Зона пошкодження була тонкою, без чітких меж, з розвитком у центрі її некрозу з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення та незначних порушень мікроциркуляції. Товщина зони некрозу складала 0,04 мм, зона реактивних змін - 2,5 мм. Епідерміс у зоні ураження також був з незначними дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, балонної дистрофії окремих ядер. Крайові відділи епідермісу були дещо потовщені, з більш густим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась зі спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри - волосні фолікули, сальні та потові залози. Розлади мікроциркуляції були менш вираженими у порівнянні з такими у тварин третьої експериментальної групи. Судини у дермі в зоні ураження були дещо розширеними, з незначними дистрофічними змінами ендотелію, помірно повнокровними, з крайовим стоянням лейкоцитів у деяких з них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались поодинокі одноподібні клітини - лімфоцити та клітини моноцитар-

ного ряду з домішкою поодиноких лейкоцитів. У набряковій рідині також зустрічались одноподібні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 5).

Таким чином, дані зміни свідчать про повне розривлення запалення з формуванням сполучнотканинного рубця, в якому спостерігаються процеси його ремоделювання. У п'ятій групі тварин також утворюється повноцінний рубець з додатками шкіри без запальних змін та розладів мікрогеоциркуляції. Найкращі результати відмічаються в 3 групі піддослідних тварин, найгірші - у 2.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Використання високих доз фентанілу для знеболення у тварин може призводити до опіоїд-індукованої гіпералгезії, яка супроводжується морфологічними змінами в шкірі після введення карагенину.

2. На 3 годину після введення фентанілу у тканинах тварин спостерігали наступні морфологічні зміни: зона пошкодження була розширена, без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу (товщина шару некротизованих тканин складала до 5 мм) з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін товщиною до 7 мм), мали місце суттєві порушення мікроциркуляції.

3. Використання методів регіональної аналгезії з бупівакаїном практично повністю нівелює дані зміни, а використання для знеболення кетаміну визначали подібні морфологічні зміни після введення фентанілу, але вони також були менш виразними.

Мультимодальна аналгезія у подальшому дозволить зменшити прояви післяопераційної гіпералгезії у ранньому післяопераційному періоді.

Список літератури

1. Региональная анестезия в педиатрии /В.Л.Айзенберг, Г.Э.Ульрих, Л.Е.-Цыпин [и др.]- Синтез Бук, 2012.- 304с.
2. Опіоїд-індукована гіпералгезія під час анальгоседації у пацієнтів з черепно-мозковою травмою /Ю.Л.Кучин, Ф.С.Глумчер, К.Ю.Белка //Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.- 2012.- №1Д.- С.254-257.
3. Кучин Ю.Л. Стрес-індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою /Ю.Л.Кучин //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 //Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаява.- 2012.- Т.13, №3.- С.26-32.
5. Angst M.S. Opioid-induced hyperalgesia /M.S.Angst, J.D.Clark //Anesthesiology.- 2006.- Vol.104.- P.570-587.
6. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance /O.H.Wilder-Smith, L.Arendt-Nielsen //Anesthesiology.- 2006.- Vol.104(3).- P.601-607.
7. Lavand'homme P. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery /P.Lavand'homme, De Kock, M.Waterloos.Anesthesiology, 2005. 103(4): p. 813-20.

Дмитриев Д.В., Коноплицкий В.С.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАЛГЕЗИИ

Резюме. В исследовании использовано 50 нелинейных крыс и 50 мышей массой 20-25 г. В качестве модели гипералгезии использовали карагениновый отёк (0,1 мл 1% р-ра). Карагениновый отёк воспроизводили сублантарным введением 0,05 мл 1% р-ра карагенина (Sigma, USA) в правую заднюю конечность животного. Наблюдения за развитием простогландинового отёка у животных обеих полов проводили на 3-ем часе (пике развития) после введения флоггена. Животные были разделены на 4 группы. I - карагениновый отёк без лечения (контроль), животным II группы в/брюшинно вводили, соответственно, фентанил (5 мкг/кг), животным III группы вводили бупивакаин (25 мг/кг, 1-2 мл) в периневральное пространство, животным IV группы - кетамин. Использование высоких доз фентанила для обезболивания у животных может приводить к опиоид-индуцированной гипералгезии, которая сопровождается морфологическими изменениями в коже после введения карагенина. На 3-ем часе после введения фентанила наблюдали следующее: зона повреждения была очень расширенной, без четких границ, с развитием в центре её некроза (толщина слоя некротизированных тканей составляла

до 5 мм) с выраженными перифокальными реактивными изменениями в виде значительного воспаления) зона реактивных изменений толщиной до 7 мм), имели место существенные нарушения микроциркуляции. Использование методов региональной анальгезии с бупивакаином практически полностью нивелирует данные изменения, а использование для обезболивания кетамина в тканях вызывает изменения, подобные морфологическим изменениям после введения фентанила, но они менее выражены.

Ключевые слова: гипералгезия, карагенин, отёк, анальгезия.

Dmytriiev D.V., Konoplitskiy V.S.

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIAL OF MULTIMODAL ANALGESIA IN HYPERALGESIA TREATMENT

Summary. In study 50 non-linear rats and 50 mice with weight of 20-25 g was used. As a model of hyperalgesia carrageenan edema was used (0,1 ml, 1% sol.). Carrageenan edema was modeled by subplantar injection of 0,05ml 1% carrageenan solution (Sigma, USA) in the animal's right hind limb. Observation of the prostaglandin edema development in animals of both sexes was conducted at the 3rd hour (development pick) after the flogogen injection. Animals was divided into 4 groups. I - carrageenan edema without treatment (control group), animals of the II group was injected fentanyl (5 mcg/kg) intraperitoneally, animals of the III group was injected bupivacaine (25 mcg/kg, 1-2ml) in the perineural space, animals of the IV group was injected ketamine. Using of fentanyl in high doses in animals can lead to opioid-induced hyperalgesia, which is accompanied by skin morphological changes after carrageenan injection. On the 3rd hour after fentanyl injection next morphological changes was observed - alteration zone was very spread, without clear borders, with the necrosis development in it's center (thickness of necrosis tissue was under 5 mm) with expressed perifocal reactive changes in the form of significant inflammation (reactive changes zone thickness under 7 mm), significant microcirculation violations took place. Using of local analgesia methods with bupivacaine almost completely negates this changes, and while ketamine using in tissue was observed changes similar to morphological changes after fentanyl infusion, but they were less expressed.

Key words: hyperalgesia, Carrageenan, edema, analgesia.

Рецензент: д.мед.н., професор Волощук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 12.10.2015р.

Дмитрієв Дмитро Валерійович - к. мед. н., доцент курсу анестезіології та реаніматології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; respiratory@inbox.ru

Коноплицкий Віктор Сергійович - д. мед. н., доцент кафедри хірургії дитячого віку ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 55-20-49

© Тихолаз В.О.

УДК: 611.818 - 053.13:616.81.013

Тихолаз В.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра анатомії людини (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЯДЕР ДОВГАСТОГО МОЗКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 34-35 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Резюме. В роботі представлені результати дослідження морфометричних параметрів і структури довгастого мозку у плодів людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Визначені розміри ядер довгастого мозку, а також форма і ступінь диференціювання нейронів.

Ключові слова: морфометричні параметри, довгастий мозок, ядра довгастого мозку, пренатальний онтогенез.

Вступ

Вивчення особливостей структурної організації різних органів та їх систем у пренатальному періоді онтогенезу людини має важливе значення для вирішення цілого ряду практичних питань медицини, пов'язаних з встановленням нормального перебігу гісто- та органогенезу та пошуку причин їх можливих відхилень, які лежать в основі формування вроджених аномалій розвитку [2].

Адекватне проведення та інтерпретація результатів сучасних діагностичних досліджень, виконання хірургічних операцій на органах плода в утробі матері повинно ґрунтуватись на об'єктивних анатомічних даних та враховувати вікові особливості організму плода на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку [1].

В доступній науковій літературі описаний розвиток

ядер довгастого мозку в пренатальному онтогенезі на ранніх термінах гестації, проте недостатньо вивченими залишаються питання диференціювання нервових клітин та формування ядер на пізніх термінах внутрішньоутробного розвитку плода.

Метою даної наукової роботи є встановлення морфометричних параметрів довгастого мозку плодів людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку, а саме поздовжніх, поперечних розмірів довгастого мозку, розмірів та площі ядер та окремих нейронів.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 14 плодах людини, у віці 34-35 тижнів пренатального онтогенезу, мертворождалих, які загинули від причин, не пов'язаних із зах-