

УДК: 615.035.4

Дмитрієв Д.В.

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РЕГІОНАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРАЛЬГЕЗІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України

В дослідженні використано 40 нелінійних щурів. 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) в праву задню кінцівку тварини. Спостереження за розвитком простагландинового набряку у тварин обох статей проводили на 3-й годині (піку розвитку) після введення флогогену. Тварини були поділені на 3 групи. I – карагеніновий набряк без лікування (контроль), тваринам II групи внутрішньоочеревинно вводили, відповідно, фентаніл (5 мкг/кг), тваринам III групи вводили бупівакаїн (25 мг/кг, 1-2 мл) в перинеуральний простір. Використання високих доз фентанілу для знеболення у тварин може призводити до опіоїд-індукованої гіперальгезії, яка супроводжується морфологічними змінами в шкірі після введення карагеніну. На 3 годину після введення фентанілу спостерігались наступні морфологічні зміни - зона пошкодження була дуже поширеною, 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. Використання методів регіональної аналгезії з бупівакаїном практично повністю нівелює данні зміни.

Ключові слова: гіперальгезія, карагенін, набряк, регіональна аналгезія.

Вступ

Лікування болю, зокрема в післяопераційному періоді, традиційно включає опіоїдні [2, 4]. Неадекватна аналгезія 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, 8]. 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 [2, 4, 7].

Мета дослідження

Морфологічно обґрунтувати використання регіональної аналгезії в лікуванні гіперальгезії.

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні використано 40 нелінійних щурів 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) в праву задню кінцівку тварини [5]. Спостереження за розвитком простагландинового набряку у тварин обох статей проводили на 3-й годині (піку розвитку) після введення флогогену.

Тварини були поділені на 3 групи. I – карагеніновий набряк без лікування (контроль), тваринам II групи внутрішньоочеревинно вводили, відповідно, фентаніл (5 мкг/кг) [2-3], тваринам III групи вводили бупівакаїн (25 мг/кг, 1-2 мл) в перинеуральний простір [2]. Для проведення експерименту була напрацьована техніка проведення футлярної анестезії нижньої кінцівки у

щурів бупівакаїном. Для цього нижню кінцівку тварини розміщують у витягнутому положенні за віссю. Після обробки шкіри антисептиком (70% спирт), довгою голкою проходять по передньолатеральній 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, вводиться решта розчину анестетика. Через 2-3 хвилини настає знечуження нижньої кінцівки щура (рис.1).



Рис. 1. Топографічна точка введення анестетика.

Забраний матеріал фіксувався 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 годин, потім він промивався проточною водою, в подальшому проводилось його зневоднення у системі багатоатомних спиртів і заливка в парафін за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 7 – 8 мкм забарвлювались гематоксиліном і еозином (основний метод за-

барвлення гістологічних препаратів) для оцінки патологічних змін та реакцій тканин при розвитку в них асептичного запалення, порушень мікрогемоциркуляції у відповідь на введення флогогену. Також гістологічні препарати, виготовлені зі шматочків тканин, взятих на 3-4 годину та 7-14-ту добу експерименту, окрім традиційного методу забарвлення гематоксиліном та еозином, сріблились за методом Фута для визначення розвитку в тканинах у процесі розрешення 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 проводилась оцінка стану та складу тканин у вогнищі запалення, наявність патологічних і репаративних змін, їх характер.

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

Результати та їх обговорення

На 3 годину експерименту в першій групі тварин у тканинах визначались такі зміни. Зона некротизованих тканин була значною та складала 1,5 мм, також 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 некрозу 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, із 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 - волосяні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження були паретично розширені, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались невеликі скупчення одноядерних 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 мікрогемоциркуляції з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також зустрічались одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 2).

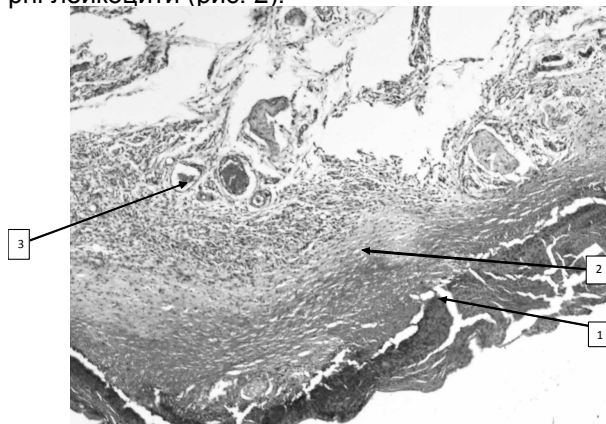


Рис.2. Ділянка шкіри в зоні запалення на 3 годину від початку експерименту, група карагеніну. Гематоксилін-еозин. $\times 100$.

- 1- формування зони некрозу; 2- незначний набряк, розшарування дерми;
- 3-повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

На 3 годину після ведення фентанілу у тварин другої групи спостерігались наступні морфологічні зміни у тканинах. Вони були більш виражені, ніж у тварин другої групи. Зона пошкодження була поширеною, без чітких меж, із розвитком у центрі її некрозу (товщина шару некротизованих тканин складала 2,5 мм) з перифокальними реактивними змінами у вигляді запалення (зона реактивних змін товщиною до 5 мм), порушень мікроциркуляції. Епідерміс в 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 потовщені, із 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 - волосяні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження були паретично розширені, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались невеликі скупчення одноядерних клітин – лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів. У дермі та гіподермі спостерігалось накопичення набрякової рідини як один із проявів розладів мікрогемоциркуляції з розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також зустрічались одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 3).

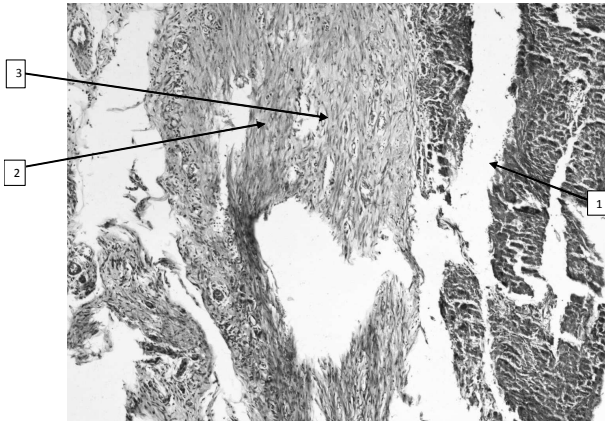


Рис.3. Ділянка шкіри в зоні запалення на 3 годину від початку експерименту, група фентанілу. Гематоксилін-еозин. x100.

1- формування зони некрозу; 2- набряк, розшарування дерми; 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-ю 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 в зоні ураження також був з незначними дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, балонної дистрофії окремих ядер, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу були дещо потовщені, із 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 - волосяні фолікули, сальні та потові залози. Розлади мікроциркуляції були мало виражені в порівнянні з такими у тварин третьої експериментальної групи. Судини у дермі в зоні ураження були дещо розширені, з незначними дистрофічними змінами ендотелію, помірно повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у деяких з них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначались поодинокі одноподібні клітини – лімфоцити та клітини моноцитарного ряду з домішкою поодиноких лейкоцитів. Це пояснюється впливом бупівакаїну на мікроциркуляторне русло, що сприяло покращенню мікроциркуляції. Завдяки цьому у дермі та гіподермі спостерігалось незначне накопичення набрякової рідини (на відміну від тварин другої та третьої групи) з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також зустрічались одноподібні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити. (Рис. 4.)

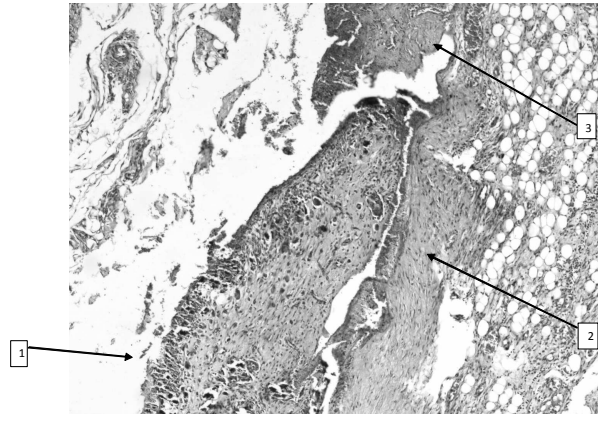


Рис.4. Ділянка шкіри в зоні запалення на 3 годину від початку експерименту, група регіональної аналгезії. Гематоксилін-еозин. x100.

1- формування зони некрозу; 2- помірний набряк, незначне розшарування дерми, та гіподерми; 3- повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфолейкоцитарною інфільтрацією.

Таким чином, дані зміни свідчать про повне розрешення запалення з формуванням сполучнотканинного рубця, в якому спостерігаються процеси його ремоделювання. У третій групі тварин в результаті розрешення запалення також утворюється повноцінний рубець з додатками шкіри без запальних змін та розладів мікрогемодинаміки. Найкращі результати відмічаються в групі піддослідних тварин, яким використовували знеболення методом регіональної аналгезії, найгірші – в групі фентанілу.

Висновки

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

2. На 3 годину після введення фентанілу спостерігались наступні морфологічні зміни у тканинах тварин: зона пошкодження була дуже поширеною, 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. В свою чергу, використання методів регіональної аналгезії з бупівакаїном практично повністю нівелює данні зміни.

Література

1. Кучин Ю.Л. 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. – №1 (Д). – С. 254 –257.
2. 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.
3. 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. Можаява. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 28 – 32.
4. Региональная анестезия в педиатрии [Айзенберг В.П., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е. и др.]. – СПб.: Синтез Бук, 2012. – 304 с.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – Київ, 2001. – С. 77 – 95.
6. Angst M.S. Opioid-induced hyperalgesia / M.S. Angst, J.D. Clark // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 570–587.
7. Lavand'homme P. K. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. D. Kock, H. Waterloos // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103 (4). – P. 813–820.
8. Wilder-Smith O.H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O.H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104 (3). – P. 601–607.
3. Lesnoj I. I. Preduprezhdenie razvitiya hronicheskogo posleoperacionnogo sindroma u hirurgicheskikh bol'nyh / I. I. Lesnoj, V. I. Chernij, K. Ju. Belka // *Ukraïns'kij zhurnal ekstremal'noï medicini im. G. O. Mozhaeva*. – 2012. – T. 13, № 3. – S. 26 – 32.
4. Regional'naja anesteziya v pediatrii [Ajzenberg V.L., Ul'rih G.Je., Cypin L.E. i dr.]. – SPb.: Sintez Buk, 2012. – 304 s.
5. Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv / O. V. Stefanov. – Kiïv, 2001. – S. 77 – 95.
6. Angst M.S. Opioid-induced hyperalgesia / M.S. Angst, J.D. Clark // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 570–587.
7. Lavand'homme P. K. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. D. Kock, H. Waterloos // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103 (4). – P. 813–820.
8. Wilder-Smith O.H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O.H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104 (3). – P. 601–607.

References

1. Kuchin Ju.L. Opioid-indukovana giperalghezija pid chas anal'gosedacii u pacientiv z cherepno-mozkovoju travmoju / Ju.L. Kuchin, F.S. Glumcher, K.Ju. Belka // *Bil', zneboljuvannja ta intensivna terapija*. – 2012. – №1 (D). – S. 254–257.
2. Kuchin Ju.L. Stres-indukovana giperalghezija u pacientiv z mnozhinnoju travmoju / Ju.L. Kuchin // *Bil', zneboljuvannja ta intensivna terapija*. – 2013. – №2 (D). – S. 262–266.
3. Lesnoj I. I. Preduprezhdenie razvitiya hronicheskogo posleoperacionnogo sindroma u hirurgicheskikh bol'nyh / I. I. Lesnoj, V. I. Chernij, K. Ju. Belka // *Ukraïns'kij zhurnal ekstremal'noï medicini im. G. O. Mozhaeva*. – 2012. – T. 13, № 3. – S. 26 – 32.
4. Regional'naja anesteziya v pediatrii [Ajzenberg V.L., Ul'rih G.Je., Cypin L.E. i dr.]. – SPb.: Sintez Buk, 2012. – 304 s.
5. Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv / O. V. Stefanov. – Kiïv, 2001. – S. 77 – 95.
6. Angst M.S. Opioid-induced hyperalgesia / M.S. Angst, J.D. Clark // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 570–587.
7. Lavand'homme P. K. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / P. Lavand'homme, M. D. Kock, H. Waterloos // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103 (4). – P. 813–820.
8. Wilder-Smith O.H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance / O.H. Wilder-Smith, L. Arendt-Nielsen // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104 (3). – P. 601–607.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАЛГЕЗИИ

Дмитриев Д.В.

Ключевые слова: гипералгезия, карагенин, отёк, региональная аналгезия.

В исследовании использовано 40 нелинейных крыс. 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 часу (пике развития) после введения флогогена. Животные были поделены на 3 группы. I – карагениновый отёк без лечения (контроль), животным II группы внутривентриально вводили, соответственно, фентанил (5 мкг/кг), животным III группы вводили бупивакаин (25 мг/кг, 1-2мл) в перинеуральное пространство. 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 часу после введения фентанила наблюдались следующие морфологические изменения: зона повреждения была очень распространена, без четких границ, с развитием в центре неё некроза (толщина слоя некротизированных тканей составляла до 5 мм) с выраженными перифокальными реактивными изменениями в виде значительного воспаления) зона реактивных изменений толщиной до 7мм), имели место существенные нарушения микроциркуляции. Использование методов региональной аналгезии с бупивакаином практически полностью нивелирует данные.

Summary

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF FIELD BLOCK ANALGESIA IN HYPERALGESIA TREATMENT

Dmytriiev D.V.

Key words: hyperalgesia, carrageenan, edema, regional analgesia.

The study involved 40 non-linear rats. As a model of hyperalgesia we used carrageenan-induced edema (0,1 ml, 1% sol.). Carrageenan edema was modelled by sublantar injection of 0,05 ml of 1% carrageenan solution (Sigma, USA) in the animal's right hind limb. Observation of the prostaglandin edema development in the animals of both sexes was conducted at the 3rd hour (development pick) after the flogogen injection. Animals were divided into 3 groups: I group involved animals with carrageenan edema without any treatment (control group), animals of the II group were injected fentanyl (5 mcg/kg) intraperitoneally, the animals of the III group were injected bupivacaine (25 mcg/kg, 1-2 ml) in the perineural area. 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 were observed: alteration zone was very spread, without clear borders, with the necrosis development in its centre (thickness of necrosis tissue was under 5 mm) with expressed perifocal reactive changes in the form of marked inflammation (reactive changes zone thickness under 7 mm), significant microcirculation disturbances were noticed as well. Using local analgesia methods with bupivacaine almost completely reduces these changes.