

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АНАЛГЕЗІЇ З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД У ДІТЕЙ, ПРООПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ПУХЛИН ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ



Д.В. Дмитрієв

Адреса:

Дмитрієв Дмитро Валерійович
21050, Вінниця, вул. Грушевського, 21/15
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
Тел.: (067) 430-94-49, (043) 246-05-02
E-mail: respiratory@inbox.ru

Ключові слова: знеболення,
гіпералгезія, біопсія шкіри.

У статті описано морфологічні зміни шкіри в ділянці післяопераційної рани. Виявлено, що застосування фентанілу у високих дозах (10–20 мкг/кг/год) методом постійної інфузії для знеболення в ранній післяопераційний період у дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, може призводити до опіоїд-індукованої гіпералгезії, яка супроводжується морфологічними змінами в шкірі навколо післяопераційної рани із розвитком у її центрі некрозу з вираженими перифокальними реактивними процесами у вигляді значного запалення та суттєвих порушень мікроциркуляції, з формуванням на 14-ту добу дрібних нервових волокон. У свою чергу, при використанні ТАР-блоку та методу комбінованої спінально-епідуральної аналгезії відмічено незначний периневральний набряк, фрагментації нервових волокон не виявлено, що свідчить про відсутність розвитку післяопераційної гіпералгезії. Застосування інфузії кетаміну сприяло незначному периневральному набряку та зменшенню післяопераційної гіпералгезії.

ВСТУП

Неадекватна аналгезія в ранній післяопераційний період погіршує перебіг і прогноз захворювання у цей час у дітей і підвищує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіпералгезії. Гіпералгезія — це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції чи може бути індукований опіоїдними анальгетиками [1, 2, 4, 7]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку і асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю та, відповідно, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів і потребою у підвищенні доз [3, 5, 8]. Для діагностики гіпералгезії стандартно проводять визначення больового порогу за допомогою монофіламентів фон Фрея (Von Frey monofilaments) в зоні післяопераційної рани, використовуючи монофіламенти у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що сприймається досліджуваним як больове відчуття [4, 6, 9].

Метою нашого дослідження було встановити морфологічні зміни в ділянці шкіри післяопераційної рани та осо-

бливості розвитку гіпералгезії після застосування в ранній післяопераційний період різних схем знеболення у дітей з онкологічною патологією.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені у 47 дітей віком $13,4 \pm 2,4$ року, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини — 24 (51%) пацієнти та пухлин заочеревинного простору — 23 (49%). Залежно від методики знеболення пацієнти були поділені на 4 групи: 1-ша група — 12 дітей, які одержували знеболення безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу; 2-га група — 10 дітей, у яких застосовували знеболення методом комбінованого блоку поперечного простору живота (transversus abdominis plane block — ТАР-блок) бупівакаїном; 3-тя група — 13 пацієнтів, у яких проводили знеболення методом комбінованої спінально-епідуральної аналгезії (КСЕА); та 4-та група — 12 дітей, які отримували знеболення безперервною внутрішньовенною постійною інфузією кетаміну [2–4]. Усім хворим проводили комплексне інтенсивне лікування: інфузійна та трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом «Hamilton C2» — режим ASV за параметрами (FiO₂,

30%, РЕЕР 2 см H₂O, РІР 15–20 см H₂O), антибактеріальне лікування, посиндромна терапія. Пацієнту в ранній післяопераційний період визначали периметр мінімального больового порогу навколо післяопераційної рани. Проекцію лінії післяопераційної рани умовно розділяли на два рівні відрізки трьома точками, через які у 16 векторних напрямках, з кутом між ними 45°, за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів фон Фрея здійснювали тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4 г (39,216 мН) до 300 г (2941,176 мН) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA), притискаючи монофіламенти у зростаючому порядку до поверхні шкіри під кутом 90°, доки останній не зігнеться, на 1–1,5 с. Між дослідженнями витримували адаптаційний інтервал 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію пацієнта (>4 балів за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани. На 3-тню, 7-му та 14-ту добу хворим виконували біопсію рани — брали фрагменти шкіри з прилеглими тканинами в ділянці рани, відступаючи від меж на 0,5 см. Забраний матеріал фіксувався 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 год, потім його промивали проточною водою, у подальшому проводили зневоднення у системі багатоатомних спиртів і заливали в парафін за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 7–8 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозинном (основний метод забарвлення гістологічних препаратів) для оцінки патологічних змін і реакції тканин у процесі виникнення та загоєння ран (оцінка стану та склад тканин у краях і дні рани, наявність і характер патологічних та репаративних змін у ній), характеру порушень мікрогемодикуляції. Також гістологічні препарати, виготовлені зі шматочків тканин, узятих на 14-ту добу експерименту, окрім традиційного методу забарвлення гематоксиліном та еозинном, сріблили за методом Фута для визначення розвитку в тканинах процесі загоєння ран дрібних нервових закінчень і патологічних змін. Мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 із застосуванням збільшення у 40, 100, 200 та 400 разів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 1-й групі (12 пацієнтів) проводили знеболення безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 10–20 мкг/кг/год (середня доза 14,7±1,4 мкг/кг), 10 дітей 2-ї групи одержували знеболення методом комбінованого ТАР-блоку 0,375% розчином

бупівакаїну. У групі ТАР-блоку після застосованого наркозу 10–20 мл 0,375% бупівакаїну було введено в нейрон-фасціальний простір поперечного м'язу живота в ділянці трикутника Petit з обох боків. Пункцію виконували голкою для спінальної анестезії G22 (B. Braun). Для візуалізації структур і контролю просування голки використовували конвексний датчик 4–6 МГц (Logiq 100, GE, USA) [9]. У 3-й групі (13 пацієнтів) застосовували знеболення методом КСЕА бупівакаїном 0,5% у дозі 0,3–0,4 мкг/кг (середня доза 0,35±0,2 мкг/кг). КСЕА-анестезію проводили за стандартною методикою на рівні сегмента L₄-4-ту групу, до складу якої входили 12 дітей, забезпечували знеболенням безперервною внутрішньовенною постійною інфузією кетаміну в дозі 0,1–0,5 мкг/кг/год (середня доза 0,43±0,4 мкг/кг/год) [2–4].

Через 3 доби після введення фентанілу у хворих 1-ї групи відзначали морфологічні зміни у тканинах, які були більш вираженими, ніж у пацієнтів інших груп. Зона пошкодження була поширеною, без чітких меж, із розвитком у її центрі некрозу (товщина шару некротизованих тканин становила до 5 мм), з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін товщиною до 7 мм), мали місце суттєві порушення мікрогемодикуляції. У дітей цієї групи визначалася рана з глибоким дефектом тканин шкіри на глибину до ¼ її об'єму. Краї рани були нерівні через навислі кінці потовщеного пласта епідермісу. Таке потовщення зумовлене проліферацією клітин епідермісу по краю рани та поблизу неї. Це свідчить про високу мітотичну активність клітин базального шару епідермісу, що безпосередньо прилягає до рани (у зоні ширинною близько 1 мм). Пласт епідермісу в зоні ураження був із 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 густішим розташуванням ядер і дистрофічними змінами епітеліоцитів. Стінки рани практично не визначалися, краї безпосередньо переходили у дно. Це зумовлено вибуханням збереженої сполучної тканини дерми та розширенням прилеглої гіподерми внаслідок контракції рани. Дно рани при цьому досить рівне, додатки шкіри в ділянці дна відсутні. Дерма під епітелієм складалася зі спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі поза зоною запалення містилися додатки шкіри — волосяні фолікули, сальні та потові залози. Судини у дермі в зоні ураження навколо ранового каналу були паретично розширені, з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лей-

коцитів у них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначалися невеликі скупчення одноядерних клітин — лімфоцитів і клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів. Структура прилеглої гіподерми була порушена через вогнища некрозу та значну запально-клітинну інфільтрацію. У дермі та гіподермі відзначали накопичення набрякової рідини як один із проявів розладів мікрогемодикуляції з розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також траплялися одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, сегментоядерні лейкоцити у великій кількості (рис. 1).

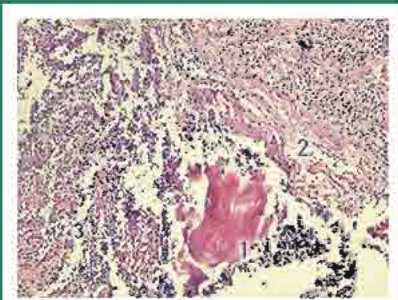


Рис. 1. Ділянка шкіри в зоні рани через 3 доби лікування (1-ша група): 1 — формування зони некрозу; 2 — набряк, розшарування дерми; 3 — значна лімфолейкоцитарна інфільтрація. Гематоксилін та еозин, ×200

Також на 14-ту добу у дітей 1-ї групи в зоні формування рубцевої тканини утворювалися дрібні нервові волокна, але в невеликій кількості. Виявлено виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з набряком, їх розшаруванням. Зафіксовано значний периневральний набряк, фрагментацію окремих нервових волокон (рис. 2).



Рис. 2. Ділянка шкіри в зоні рубця через 14 днів (1-ша група): 1 — епідерміс; 2 — додатки шкіри (волосяні фолікули); 3 — колагенові волокна; 4 — фрагментовані дрібні нервові закінчення в невеликій кількості, значний периневральний набряк. Сріблення за Футом, ×400

Таким чином, у 1-й групі дітей при застосуванні фентанілу в тканинах

у ділянці рани визначалися найбільш виражені альтеративні та запальні зміни зі значними розладами мікрогемодинаміки. У процесі загоєння рани утворюється майже повноцінний рубець, але з недостатнім розвитком нервових волокон і малою кількістю дериватів шкіри в ньому.

У дітей, у яких проводили знеболення методом комбінованого ТАР-блоку бупівакаїном, на 3-тю добу експерименту у тканинах виявлено рану з дефектом тканин шкіри на глибину до гіподерми. Її краї були рівні, утворені пластом епідермісу, що переходив на стінки рани. Стінки рани розташовані практично під кутом 90°, утворені тканинами власне шкіри. Дно рани було майже рівним. Зона пошкодження була тонкою, без чітких меж, із розвитком у її центрі некрозу з перифокальними реактивними змінами у вигляді помірного запалення та незначних порушень мікрогемодинаміки. Товщина зони некрозу становила 0,1 мм, зона реактивних змін — до 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 перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу були дещо потовщені, із густішим розташуванням ядер і дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалася зі спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі містилися додатки шкіри — волосяні фолікули, сальні та потові залози. Розлади мікрогемодинаміки були мало виражені порівняно з такими у хворих 1-ї експериментальної групи. Судини у дермі в зоні ураження були дещо розширені, з незначними дистрофічними змінами ендотелію, помірно повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів у деяких із них. Навколо додатків шкіри та периваскулярно визначалися поодинокі одноядерні 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 відбувалося незначне накопичення набрякової рідини (на відміну від дітей 1-ї групи) з невеликим розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також траплялися одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 3).

Також на 14-ту добу у дітей 2-ї групи в зоні формування рубцевої тканини відбувалося утворення дрібних нервових волокон у великій кількості. Відмічено виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з незначним набряком, їх розшаруван-

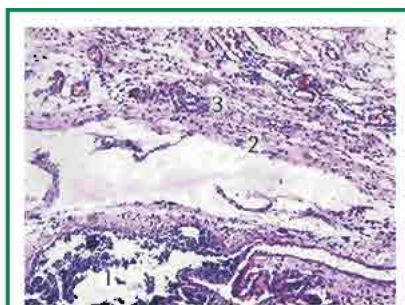


Рис. 3. Ділянка шкіри в зоні рани через 3 доби (2-га група): 1 — формування зони некрозу; 2 — помірний набряк, незначне розшарування дерми та гіподерми; 3 — повнокрів'я судин дерми з незначною периваскулярною лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією. Гематоксилін та еозин, $\times 200$

ням. Виявлено незначний периневральний набряк, фрагментації нервових волокон не спостерігали (рис. 4).



Рис. 4. Ділянка шкіри в зоні рубця через 14 діб (2-га група): 1 — додатки шкіри (сальні залози); 2 — колагенові волокна; 3 — дрібні нервові закінчення у великій кількості, незначний периневральний набряк. Сріблення за Футом, $\times 400$

Таким чином, відзначені зміни свідчать про повне усунення запалення та загоєння рани з формуванням сполучнотканинного рубця, в якому відбуваються процеси ремоделювання. У 3-ій групі дітей, які одержували знеболення методом КСЕА, у результаті купірування запалення утворюється повноцінний рубець з додатками шкіри без запальних змін і розладів мікрогемодинаміки з формуванням великої кількості дрібних нервових волокон без вираженого набряку та їх фрагментації. Патологічні та репаративні зміни мали той самий характер, що в 2-й групі (ТАР-блок).

У 4-й групі хворих дітей (знеболення із застосуванням кетаміну) у тканинах визначалися зміни, подібні до змін на 3-тю добу у дітей 1-ї групи (введення фентанілу), але вони також були менш вираженими. На 3-тю добу від початку експерименту у дітей 4-ї групи також була рана із зоною запалення тканин глибиною на всю товщу дерми до гіподерми та м'язової тканини, однак вона

була значно меншою порівняно із зоною запалення у хворих 1-ї групи (введення фентанілу). Її товщина становила 2–3 мм. У більш ранні терміни фіксували процеси проліферації, а саме розвиток грануляційної тканини з подальшим утворенням рубцевої тканини. Краї рани утворені потовщеним пластом епідермісу з підвищеною проліферацією клітин базального шару. Дно рани нерівне, припідняте за рахунок контракції рани та пошарово утворене вузьким шаром детриту (некротизована сполучна тканина дерми) та жировою клітковиною гіподерми. Зона некротизованих тканин тонка, відмежована демаркаційною лінією від зони реактивних змін у тканинах. Молода грануляційна тканина також вже утворилася до цього терміну. Вона практично не містила колагенових волокон, була інфільтрована сегментоядерними лейкоцитами та помірною кількістю лімфоцитів та моноцитарних елементів, містила незначну кількість молодих фіброblastів. У ній відзначали утворення великої кількості нових дрібних судин із розмноженням ендотеліальних клітин капілярів-ангіобластів, які спочатку утворювали клітинні тяжі, а потім з них формувалися судинні трубки, до яких поступала кров. У навколишні тканини з молодих новоутворених судин виходили формені елементи крові та набрякова рідина в незначній кількості. У гіподермі мала місце реактивна запальна інфільтрація. Клітинний склад інфільтрату переважно був представлений сегментоядерними нейтрофілами, серед яких визначалися невелика кількість лімфоцитів і клітини моноцитарного ряду (макрофаги, гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл). Судинна реакція була у вигляді помірного повнокров'я, набряку гіподерми та сітчастого шару дерми в зоні запалення. Також визначалися поодинокі пучки колагенових волокон щільної волокнистої оформлені сполучної тканини дерми з незначними дистрофічними змінами (рис. 5).

Також на 14-ту добу в зоні сформованої рубцевої тканини з великою кіль-

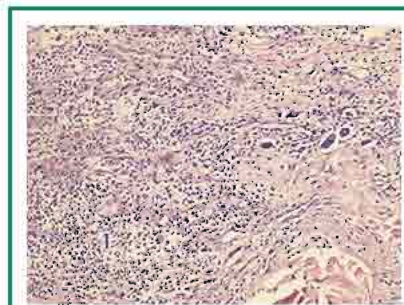


Рис. 5. Ділянка шкіри в зоні рани через 3 доби (4-та група): 1 — молода грануляційна тканина з незначним повнокров'ям судин, помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією та реакцією гігантських клітин сторонніх тіл. Гематоксилін та еозин, $\times 200$

кістю колагенових волокон визначалися численні дрібні нервові закінчення без їх фрагментації, лише з незначним периневральним набряком (рис. 6).

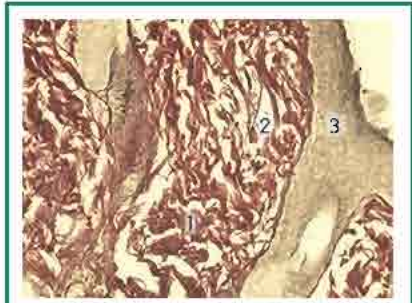


Рис. 6. Ділянка шкіри в зоні рубця на 14-ту добу (4-та група): 1 — колагенові волокна; 2 — дрібні нервові закінчення у великій кількості, незначний периневральний набряк; 3 — епідерміс. Сріблення за Футом, $\times 400$

Таким чином, зміни, що відбулися, свідчать про повне загоєння ран і купірування запалення з формуванням сполучнотканинного рубця, в якому відзначають процеси його ремоделювання. У 4-й групі хворих у результаті усунення запалення та загоєння рани також утворюється повноцінний рубець із додатками шкіри без запальних змін і розладів мікроциркуляції.

ВИСНОВКИ

Застосування фентанілу у високих дозах (10–20 мкг/кг/добу) методом постійної інфузії для знеболення в ранній післяопераційний період у дітей може призводити до опіоїд-індукованої гіпералгезії, що супроводжується морфологічними змінами у шкірі навколо післяопераційної рани.

На 3-тю добу після введення фентанілу відзначали морфологічні зміни у тканинах. Зона пошкодження була дуже поширеною, без чітких меж, із розвитком у її центрі некрозу (товщина шару некротизованих тканин становила до 5 мм) з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення (зона реактивних змін товщиною до 7 мм), мали місце суттєві порушення мікроциркуляції. У свою чергу, використання методів анальгезії у вигляді ТАР-блоку та методу КСЕА практично повністю нівелює ці зміни, а при застосуванні для знеболення кетаміну у тканинах визначалися морфологічні зміни, подібні тим, що відбувалися після введення фентанілу, але вони також були менш вираженими.

На 14-ту добу на фоні застосування фентанілу в зоні формування рубцевої тканини утворювалися дрібні нервові волокна. Зафіксовано виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон із набряком, їх розшаруванням. Виявлено значний периневральний набряк, фрагментацію окремих

нервових волокон, а при використанні ТАР-блоку та методу КСЕА розвинувся невеликий периневральний набряк, фрагментації нервових волокон не відмічено, що свідчить про відсутність розвитку післяопераційної гіпералгезії. Застосування інфузії кетаміну сприяло незначному периневральному набряку та зменшенню післяопераційної гіпералгезії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Айзенберг В.Л., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е., Заболотский Д.В. (2012) Регионарная анестезия в педиатрии. Синтез Бук, Спб., 304 с.
2. Кучин Ю.Л. (2013) Стресс-индуцирована гіпералгезія у пацієнтів з м'язовою травмою. Біль, знеболювання та інтенсивна терапія, 2(Д): 262–266.
3. Лесной И.И., Черный В.И., Белка К.Ю. (2012) Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Моксаєва, 13(3): 26–32.
4. Поталов А.Л., Кобеляцкий Ю.Ю. (2011) Обезболивание после объемных открытых абдоминальных операций — опиаты или эпидуральная анальгезия? Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 4: 39–42.
5. Ceterier E., Gonzalez J.R., Maldonado R. (2008) Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. Anesthesiology, 104(3): 546–555.
6. Wilder-Smith O.H., Arendt-Nielsen L. (2006) Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. Anesthesiology, 104(3): 601–607.
7. Lavand'homme P., De Kock M., Waterloos H. (2005) Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology, 103(4): 813–820.
8. Lee M., Silverman S., Hansen H., Patel V., Manchikanti L. (2012) A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician, 4(2): 145–161.

Морфологическое обоснование выбора анальгезии с целью профилактики гипералгезии в послеоперационный период у детей, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости

Д.В. Дмитриев

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

Резюме. В статье отображены морфологические изменения кожи в области послеоперационной раны. Выявлено, что применение фентанила в высоких дозах (10–20 мкг/кг/ч) методом постоянной инфузии для обезболивания в ранний послеоперационный период у детей, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости, может приводить к опиид-индуцированной гипералгезии, которая сопровождается морфологическими изменениями в коже вокруг послеоперационной раны с развитием в ее центре некроза с выраженными перифокальными реактивными процессами в виде значительного воспаления и существенных нарушений микроциркуляции, с формированием на 14-е сутки мелких нервных волокон. В свою очередь, при использовании ТАР-блока и метода комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии определялся незначительный периневральный отек, фрагментации нервных волокон не отмечено, что свидетельствует об отсутствии развития послеоперационной гипералгезии. Применение инфузии кетамина способствовало незначительному периневральному отеку и уменьшению послеоперационной гипералгезии.

Ключевые слова: обезболивание, гипералгезия, биопсия кожи.

Morphological justification of analgesia with the aim of hyperalgesia prevention in postoperative period in children operated on for tumors of abdominal cavity

D.V. Dmytriyev

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University

Summary. In the article morphological changes of skin in the area of postoperative wound are displayed. Was discovered, that using of high fentanyl doses (10–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) by continuous infusion method for analgesia in the early postoperative period in children operated on for tumors of abdominal cavity, can result into opioid-induced hyperalgesia, which is followed by skin morphological changes around the postoperative wound with the development of necrosis in its center with expressed perifocal reactive changes in the form of severe inflammation and significant violations of microcirculation with the formation on the 14th day of small nerve fibers. In its turn by using of TAP-block and combined spinal-epidural analgesia method small perineural edema was determined, fragmentation of nerve fibers was not determined, which indicates the absence of development of postoperative period. Using of ketamine infusion results into negligible perineural edema and reduction of postoperative hyperalgesia.

Key words: analgesia, hyperalgesia, skin biopsy.