

DOI: 10.26693/jmbs03.02.060

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Долженко М. О.

ВПЛИВ РІЗНИХ СХЕМ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У GERONTOLOGIЧНИХ ХВОРИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

marina25doll@gmail.com

Мета дослідження – порівняння впливу різних схем післяопераційної аналгезії на рівень маркерів системної запальної відповіді та показники системи регуляції агрегатного стану крові у геронтологічних хворих з політравмою.

Всі пацієнти були розділені на 3 групи. В 1 групі вони отримували морфін по 10 мг, в 2 групі – налбуфін по 10 мг, в 3 групі – комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази інфулгана з ревомоксикамом. Дослідження проводилося на 1, 3, 5 та 7 добу після операції. Вивчали концентрацію медіаторів системної запальної відповіді і показників системи регуляції агрегатного стану крові.

У 3 групі на фоні терапії інгібіторами циклооксигенази рівень інтерлейкінів вже був достовірно нижчий, ніж в групах пацієнтів, що отримували опіати ($p < 0,02$). Вже в 1 добу після операції у хворих 3 групи рівень ендотеліна – 1 достовірно знизився, тоді як в 1 і 2 групі суттєвих змін в його концентрації не відбулося (при порівнянні 3 групи з 1 і 2 групою $p < 0,015$). Тільки на 5 добу тенденція до гіперкоагуляції в 1 і 2 групі стала знижуватися, причому більшою мірою – в 2 групі, так що статистично значущих відмінностей між 2 і 3 групами вже не спостерігалось, тоді як між 1 і 3 групою вони зберігалися.

Виявлені кореляційні залежності ілюструють етіологічне значення вираженості реакцій системної запальної відповіді в розвитку больового синдрому і підтверджують доцільність пригнічення цих реакцій при його лікуванні.

Ключові слова: аналгезія, геронтологічні пацієнти, політравма, системна запальна відповідь, система регуляції агрегатного стану крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконується на кафедрі медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вибір мето-

дів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № державної реєстрації 0116U005232.

Вступ. За даними багатьох дослідників в останні роки значно зростає доля геронтологічних хворих, що перебувають на лікуванні у стаціонарах, а за прогнозами ООН численність населення похилого й старечого віку в світі у 2020 році складатиме близько 15% всього населення [1]. В процесі старіння в організмі настають численні інволютивні зміни, які характеризуються пригніченням, а в ряді випадків – переключенням, обмінних процесів, зниженням функціональних можливостей органів і систем, реактивності й резистентності до стресорних впливів [2]. Все це обумовлює особливості анестезії та інтенсивної терапії у геронтологічних хворих на відміну від пацієнтів інших вікових груп.

Однією з найважливіших проблем й досі залишається післяопераційний больовий синдром взагалі й у геронтологічних хворих у тому числі [3, 4]. Больовий синдром обумовлює дихальну недостатність, надзвичайну активацію симпатoadреналової системи (САС), яка, в свою чергу, збільшує потребу міокарду в кисні та підвищує концентрацію катехоламінів-прокоагулянтів у плазмі, знижує моторику кишечника. Больовий синдром сам по собі, його наслідки та лікування у геронтологічних хворих перебігають на фоні вікових змін та супутньої патології, а політравма є одним з найсильніших ноцицептивних подразників [5, 6]. Все це вимагає поглибленого підходу до цих проблем.

Беручи до уваги існуючу класифікацію аналгетичних лікарських засобів, можна проаналізувати патогенетичну мотивацію вибору анальгетика у пацієнтів з травматичною хворобою (ТХ) у післяопераційному періоді [7, 8]. Так як трансдукція, тобто етап формування імпульсу в больових рецепторах з активацією комплексу медіаторів запалення, що грають значну роль у розвитку системної запальної відповіді, є точкою докладання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), їх призначення

Таблиця 1 – Розподіл обстежених хворих по групах

Група	Схема післяопераційного знеболення	Вік, роки (M ± σ)	Маса тіла, кг (M ± σ)	Чоловіки	Жінки	Всього
1 (n = 31)	Морфін	70,3 ± 8,2	76,3 ± 7,6	17	14	31
2 (n = 31)	Налбуфін	68,4 ± 11,3	79,4 ± 7,9	16	15	31
3 (n = 32)	Інфулган + мелоксикам	69,6 ± 10,3	76,1 ± 9,7	16	16	32
Всього (n = 94)		69,4 ± 9,9	77,3 ± 8,5	49	45	94

рекомендується ВООЗ в якості першого кроку після операційного знеболювання [9, 10].

Далі, на етапі передачі імпульсу або трансмісії, стоїть завдання перервати цю саму передачу на якомусь з етапів від тканин до спинного мозку з метою недопущення надходження інформації про біль в центральній нервовій системі (ЦНС) і запобігання формуванню в ЦНС больових центрів. І тут точкою впливу є місцеві анестетики.

На етап сприйняття болю, або перцепцію, впливають психотропні препарати і опіоїдні анальгетики [11, 12].

Отже, враховуючи різноманітність методів знеболення і засобів анальгезії, питання усунення больового фактору як одного з провідних під час перебігу ТХ у геронтологічних хворих з політравмою на сучасному етапі залишається досить актуальним і потребує подальшого вивчення.

Метою дослідження було порівняння впливу різних схем післяопераційної анальгезії на рівень маркерів системної запальної відповіді (СЗВ) та показники системи регуляція агрегатного стану крові (РАСК) у геронтологічних хворих з політравмою.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі відділення політравми комунальної установи «Харківська міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної медичної допомоги» ім. проф. А. І. Мещанінова.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини

(1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Всі пацієнти залежно від застосованої схеми післяопераційного знеболення були розділені на 3 групи (табл. 1).

У 1 групу був включений 31 хворий (17 чоловіків і 14 жінок) у віці $70,3 \pm 8,2$ років з масою тіла $76,3 \pm 7,6$ кг. Середній час з моменту отримання травми – $2,02 \pm 0,64$ години.

До 2 групи увійшов 31 пацієнт (16 чоловіків і 15 жінок) у віці $68,4 \pm 11,3$ років з масою тіла $79,4 \pm 7,9$ кг. Середній час з моменту отримання травми – $2,01 \pm 0,65$ години.

У 3 групі обстежено 32 пацієнти у віці $69,6 \pm 10,3$ років з масою тіла $77,3 \pm 8,5$ кг. Середній час з моменту отримання травми – $2,02 \pm 0,68$ години.

Всі групи обстежених пацієнтів не мали достовірних відмінностей за представленими показниками і даними анамнезу. Всі пацієнти одержували однаковий комплекс інтенсивної терапії, що включав інфузійну терапію, ентеральне і парентеральне харчування, антибіотикотерапію, антиоксиданти, антигіпоксанти, дезагреганти, антикоагулянти, противиразкові препарати, вітаміни.

Групи хворих розрізнялися по схемі післяопераційного знеболення. Знеболення у всіх пацієнтів проводили таким чином, щоб інтенсивність

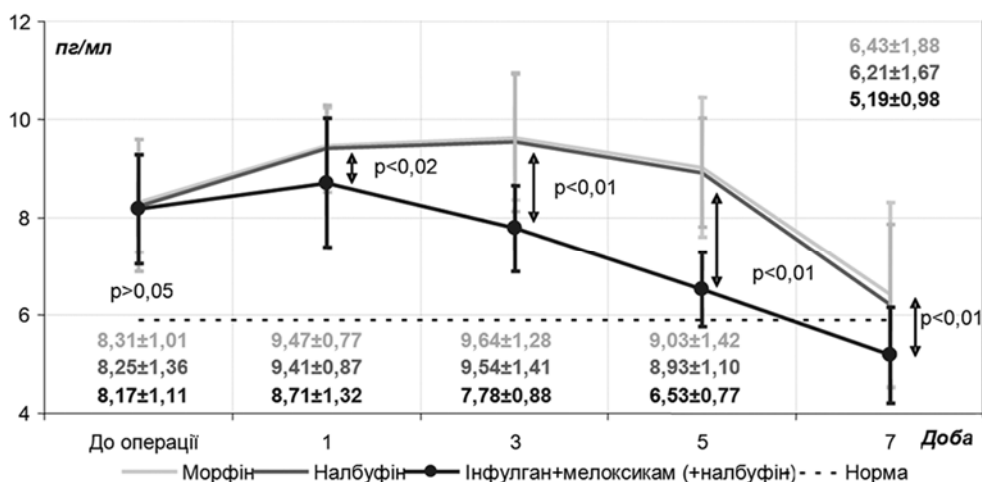


Рис. 1. Динаміка рівня інтерлейкіна-6 в обстежених групах хворих

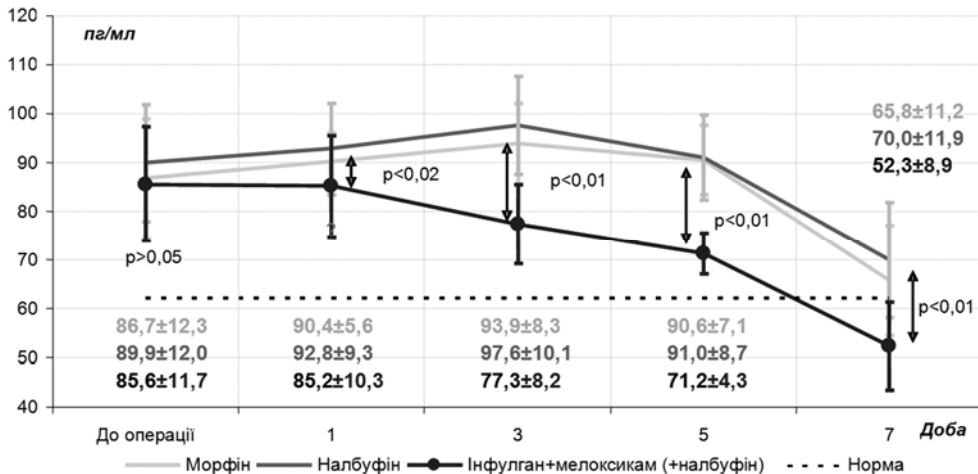


Рис. 2. Динаміка рівня інтерлейкіна-8 в обстежених групах хворих

больових відчуттів не перевищувала 30 балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). При цьому в 1 групі для післяопераційної анальгезії пацієнти отримували морфін по 10 мг з частотою, необхідною для ефективного знеболення, в 2 групі – налбуфін по 10 мг, в 3 групі – комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази (ЦОГ) інфулгана з периферичним інгібітором ЦОГ мелоксикамом. Знеболення інфулганом починали на етапі ввідної анестезії (інфузія 1 г препарату протягом 15 хв.). Наступне введення інфулгана виконували після закінчення загальної анестезії на фоні залишкової дії опіатів, введених під час операції. Тоді ж внутрішньом'язово вводили 15 мг мелоксикама. Надалі інфузію інфулгана по 1 г призначали кожні 8 годин протягом 3 діб, ін'єкції мелоксикама по 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу також протягом 3 діб. При посиленні болю понад 30 балів за ВАШ додатково вводили 10 мг налбуфіну.

Дослідження проводилися на наступних етапах: 1) момент надходження; 2) 1 доба після опе-

рації; 3) 3 доба після операції; 4) 5 доба після операції; 5) 7 доба після операції. На цих етапах для контролю СЗВ вивчали концентрацію медіаторів СЗВ (інтерлейкіна 6 (IL-6), інтерлейкіна 8 (IL-8), ендотеліна – 1 (ET-1) і таких показників системи РАСК, як розчинний фібрин-мономерний комплекс (РФМК) і антитромбін III (АТ-III), а також взаємозв'язки між отриманими показниками.

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень маркерів системної запальної відповіді в післяопераційному періоді у геронтологічних хворих з політравою при застосуванні вивчених схем знеболювання.

Концентрація інтерлейкінів в 1 добу після операції була закономірно підвищена у хворих 1 і 2 група без достовірних відмінностей між ними (рис. 1, 2). У 3 групі на фоні терапії інгібіторами ЦОГ рівень IL вже був достовірно нижчий, ніж в групах пацієнтів, що отримували опіати ($p < 0,02$).

У 3 добу в 1 і 2 групі концентрація інтерлейкінів залишалася на тому ж рівні, тоді як в 3 групі вона

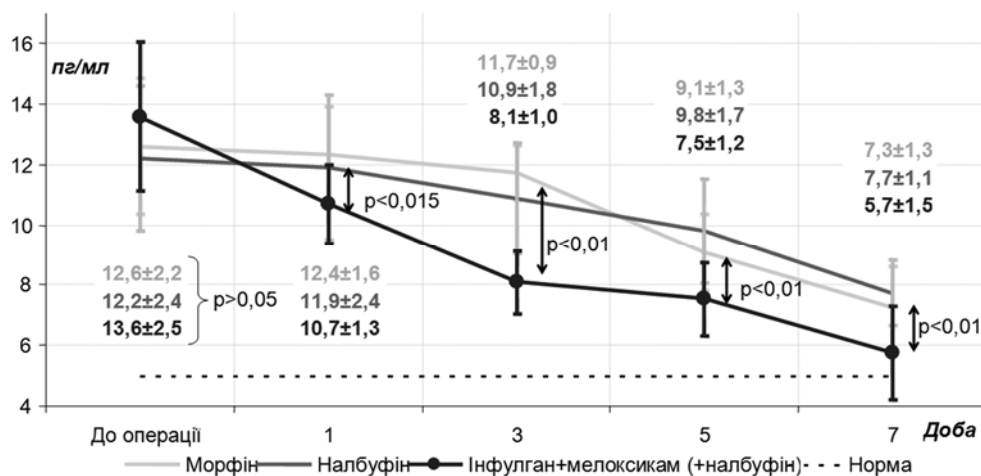


Рис. 3. Динаміка рівня ендотеліну-1 в обстежених групах хворих

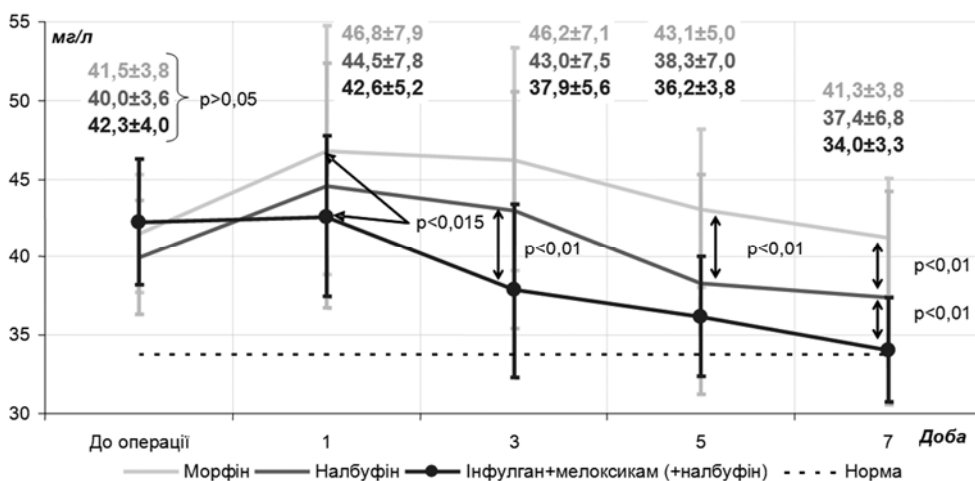


Рис. 4. Динаміка рівня РФМК в обстежених групах хворих

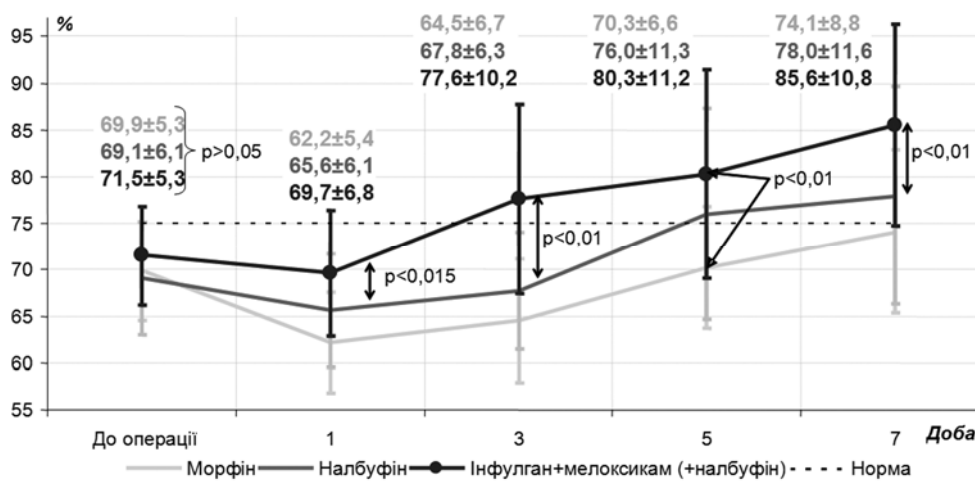


Рис. 5. Динаміка рівня АТ-III у обстежених групах хворих

продовжувала достовірно знижуватися, як і в подальшому до кінця дослідження аж до нормальних значень. У 2 і 3 групах достовірно зниження рівня інтерлейкінів відбулося тільки на 7 добу після операції, причому нормалізація їх концентрації відбулася тільки у половини пацієнтів, тоді як в 3 групі у всіх пацієнтів рівень інтерлейкінів був або в нормі або перевищував її не більше, ніж на 10%.

Рівень ЕТ-1 до операції (рис. 3) був підвищений у пацієнтів всіх груп однаковою мірою, але

вже в 1 добу після операції у хворих 3 групи він достовірно знизився, тоді як в 1 і 2 групі суттєвих змін в його концентрації не відбулося (при порівнянні 3 групи з 1 і 2 групою $p < 0,015$). На 3 добу після операції вміст ЕТ-1 у 1 і 2 групі також не зазнав статистично значущих змін, тоді як в 3 групі він продовжував знижуватися. Тільки на 5 добу рівень ЕТ-1 у 1 і 2 групі почав достовірно знижуватися, але він все одно був достовірно вищий, ніж в 3 групі ($p < 0,01$). Ця ситуація збереглася до кінця

Таблиця 2 – Кореляція між рівнем інтерлейкінів і якістю знеболення ($r \pm m$)

Показник	Медіатор	IL-6		IL-8		ЕТ-1		
		Група	1	2	1	2	1	2
Тривалість анальгезії	1		-0,58 ± 0,12	-0,57 ± 0,12	-0,62 ± 0,11	-0,44 ± 0,15	-0,82 ± 0,06	-0,76 ± 0,07
	3		-0,53 ± 0,13	-0,71 ± 0,09	-0,49 ± 0,14	-0,35 ± 0,16	-0,75 ± 0,05	-0,70 ± 0,05
Доза опіата	1		0,66 ± 0,10	0,39 ± 0,15	0,75 ± 0,08	0,37 ± 0,16	0,74 ± 0,09	0,69 ± 0,09
	3		0,70 ± 0,09	0,31 ± 0,16	0,56 ± 0,12	0,24 ± 0,17	0,67 ± 0,11	0,63 ± 0,11

дослідження, при цьому у переважної більшості пацієнтів 3 групи концентрація ЕТ-1 нормалізувалася, на відміну від хворих, що отримували опіати.

Показники системи РАСК в післяопераційному періоді у геронтологічних хворих з політравмою при застосуванні вивчених схем знеболювання.

Перед операцією у всіх обстежених пацієнтів спостерігалася тенденція до гіперкоагуляції, про що свідчили підвищений рівень РФМК і знижений рівень АТ-III (рис. 4, 5). У 1 добу після операції в 1 і 2 групі тенденція до гіперкоагуляції посилилася, що підтверджується достовірним підвищенням рівня РФМК і достовірним зниженням активності АТ-III у хворих цих груп. У 3 групі на фоні введення інгібіторів ЦОГ ці показники статистично значущо не змінилися і стали достовірно відрізнятися від показників 1 групи ($p < 0,015$). До 3 доби дані показники в 1 і 2 групі статистично значущо не змінилися, а в 3 групі концентрація РФМК продовжувала знижуватися, а активність АТ-III – підвищуватися (при порівнянні 3 групи з 1 і 2 групою $p < 0,01$).

Тільки на 5 добу тенденція до гіперкоагуляції в 1 і 2 групі стала знижуватися, причому більшою мірою – в 2 групі, так що статистично значущих відмінностей між 2 і 3 групами вже не спостерігалось, тоді як між 1 і 3 групою вони зберігалися.

До 7 доби досліджені показники системи РАСК в 3 групі практично нормалізувалися, найгіршими вони залишалися в 1 групі. Відмінності по рівню РФМК були статистично значущими між всіма групами, активність же АТ-III у 1 і 2 групі достовірно не розрізнялися.

Таблиця 3 – Кореляція між рівнями РФМК і АТ-III і якістю знеболення ($r \pm m$)

Показник	Група Доба	РФМК		АТ-III	
		1	2	1	2
Тривалість анальгезії	1	-0,65 ± 0,11	-0,64 ± 0,11	0,68 ± 0,11	0,64 ± 0,11
	3	-0,58 ± 0,12	-0,56 ± 0,12	0,60 ± 0,11	0,58 ± 0,12
Доза опіата	1	0,70 ± 0,09	0,67 ± 0,11	-0,72 ± 0,09	-0,69 ± 0,09
	3	0,64 ± 0,11	0,59 ± 0,13	-0,68 ± 0,11	-0,60 ± 0,11

У пацієнтів 1 і 2 група була виявлена залежність тривалості анальгезії після введення анальгетика і потреби в опіатах від рівня медіаторів СЗВ, яку можна прослідкувати до 3 доби після операції (табл. 2).

Більшою мірою на тривалість анальгезії і потреба в опіатах рівень інтерлейкінів і ЕТ-1 впливав в 1 групі, що можна пояснити меншою тривалістю дії морфіну в порівнянні з налбуфіном.

Така ж залежність в тих же групах була відмічена і від вивчених показників системи РАСК (табл. 3).

Висновки. Виявлені кореляційні залежності ілюструють етіологічне значення вираженості реакції СЗВ в розвитку больового синдрому і підтверджують доцільність пригнічення цих реакцій при його лікуванні.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується порівняння ефективності та безпечності післяопераційної анальгезії у геронтологічних хворих з політравмою шляхом визначення напруженості стресорних реакцій (концентрація маркерів стресу), врахування добової потреби в анальгетиках, частоти їх введення, побічних ефектів препаратів для знеболення, тривалості ефективної анальгезії, а також взаємозв'язків між отриманими показниками.

References

1. Chekman IS, Maksymchuk OO, Horchakova IO. Pokhidni yantarnoyi kysloty yak likars'ki zasoby: herontologichnyy aspekt. *Ratsional'na farmakoterapiya v heriatriyi: materialy nauk-prakt konf. 13 zhovtnya, 2009*. K, 2009. p 65. [Ukrainian].
2. Chepkiy LP, Usenko LV. *Heriatrychna anesteziolohiya ta reanimatsiya*. K: Zdorov'ya, 1994. 256 p. [Ukrainian].
3. Volikov. I.A. Sravnitel'naya otsenka razlichnykh variantov uprezhdayushchey analgezii pri operatsiyakh u gerontologicheskikh bolnykh. *Bil zneboluyannya i intensivna terapiya*. 2008; 1: 48-53. [Russian].
4. Viktorov AP, Maltsev VI, Matveyeva EV, Logvina IA. Pobochnyye deystviya lekarstv v pozhilom i starcheskom vozraste. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2007; 3 (04): 42-55. [Russian].
5. Chepkiy LP, Usenko LV. *Heriatrychna anesteziolohiya ta reanimatsiya*. K: Zdorov'ya, 1994. 256 p. [Ukrainian].
6. Korkushko OV, Lishnevskaya VYu, Duzhak GV, Pisaruk AV, Asanov EO, Chebotarev ND, Chizhova VP. Vozrastnyye izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi i funktsionalnogo sostoyaniya endotelii pod vliyaniyem normobaricheskoy gipoksii. *Zhurn AMN Ukraïni*. 2009; 15 (3): 488-99. [Russian].
7. Korkushko OV. Vozrastnyye izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy pri starenii: materialy Kh Nats. kongresu kardiologiv Ukraïni (Kіiv. 23-25 veresnya. 2009). *Ukr kardiolog zhurnal*. 2009; 1: 233-7. [Russian].
8. Puntmann VO, Taylor PC, Mayr M. Coupling Vascular and Myocardial Inflammatory Injury into a Common Phenotype of Cardiovascular Dysfunction: Systemic Inflammation and Aging – A Mini-Review. *Gerontology*. 2011; 57 (4): 295-303. PMID: 20551624. DOI: 10.1159/000316577.
9. Camici GG, Shi Y, Cosentino F, Francia P, Lüscher TF. Anti-Aging Medicine: Molecular Basis for Endothelial Cell-Targeted Strategies – A Mini-Review. *Gerontology*. 2011; 57 (2): 101-8. PMID: 20431281. DOI: 10.1159/000314227.

10. Zara S, Rapino M, Centurione L, di Giacomo V, Petruccelli G, Cataldi A. Apoptotic Pathway in Hypoxic and Aged Rat Hearts. *Gerontology*. 2010; 56 (6): 544-52. PMID: 20299780. DOI: 10.1159/000299105.
11. Weskler ME. Handbook on Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Applications. *Gerontology*. 2010; 56 (3): 359-60. <https://doi.org/10.1159/000295788>.
12. Christy RM, Baskurt OK, Gass GC, Gray AB, Marshall-Gradisnik SM. Erythrocyte Aggregation and Neutrophil Function in an Aging Population. *Gerontology*. 2010; 56 (2): 175-80. PMID: 19776557. DOI: 10.1159/000242461.

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ НА УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Долженко М. А.

Резюме. Цель исследования – сравнение влияния различных схем послеоперационной анальгезии на уровень маркеров системного воспалительного ответа и показателей системы регуляция агрегатного состояния крови у геронтологических больных с политравмой.

Материалы и методы. Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группе они получали морфин по 10 мг, во 2 группе – налбуфин по 10 мг, в 3 группе – комбинацию центрального ингибитора циклооксигеназы инфулгана с ревмоксикамом. Исследование проводилось на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции. Изучали концентрацию медиаторов системного воспалительного ответа и показателей системы регуляция агрегатного состояния крови.

Результаты и обсуждение. В 3 группе на фоне терапии ингибиторами циклооксигеназы уровень интерлейкинов был достоверно ниже, чем в группах пациентов, получавших опиаты ($p < 0,02$). Уже в 1 сутки после операции у больных 3 группы уровень эндотелина-1 достоверно снизился, тогда как в 1 и 2 группе существенных изменений в его концентрации не произошло (при сравнении 3 группы с 1 и 2 группой $p < 0,015$). Только на 5 сутки тенденция к гиперкоагуляции в 1 и 2 группе стала снижаться, причем в большей степени – в 2 группе, так что статистически значимых различий между 2 и 3 группами уже не наблюдалось, тогда как между 1 и 3 группой они хранились.

Выводы. Выявленные корреляционные зависимости иллюстрируют этиологическое значение выраженности реакций системного воспалительного ответа в развитии болевого синдрома и подтверждают целесообразность подавления этих реакций при его лечении.

Ключевые слова: анальгезия, геронтологические пациенты, политравма, системный воспалительный ответ, система регуляции агрегатного состояния крови.

UDC 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Influence of Various Postoperative Analgesia Regimens on the Level of Markers of the Systemic Inflammatory Response and System of Regulating the Aggregate State of Blood in Geriatric Patients with Polytrauma

Dolzhenko M. O.

Abstract. The aim of the study was to compare the effect of various postoperative analgesia regimens on the level of the markers of the systemic inflammatory response and the system parameters of regulating the blood aggregate state in geriatric patients with polytrauma.

Materials and methods. All patients were divided into 3 groups. In group 1, they received morphine 10 mg, in the 2nd group – nalbuphine 10 mg, in the 3rd group – combination of the central inhibitor cyclooxygenase infulgan with rheumoxicam. The study was conducted on the 1st, 3rd, 5th and 7th days after surgery. The concentration of mediators of systemic inflammatory response and indicators of the system of regulating the blood aggregate state was studied.

Results and discussion. In group 3, with the cyclooxygenase inhibitor therapy, the interleukins level was significantly lower than in the groups of patients receiving opioids ($p < 0.02$). On the 1st day after the operation, the endothelin – 1 level significantly decreased in patients of group 3, whereas there were no significant changes in its concentration (when group 3 was compared with groups 1 and 2 $p < 0.015$) in groups 1 and 2. Only on the 5th day the tendency for hypercoagulability in groups 1 and 2 began to decrease. It was fixed in group 2 to a greater extent, so that there were no statistically significant differences observed between groups 2 and 3, whereas between groups 1 and 3 they were stored.

We also checked the level of markers of the systemic inflammatory response in the postoperative period in geriatric patients with polytrauma in the application of the studied anesthetic regimens.

Concentration of interleukins on the 1st day after operation was naturally elevated in patients of the 1st and the 2nd groups without any significant differences between them. In group 3, with the cyclooxygenase inhibitor therapy, IL levels were already significantly lower than in opiate groups ($p < 0.02$).

Conclusions. The revealed correlation dependences illustrate the etiological significance of the severity of the inflammatory response reactions in the development of the pain syndrome and confirm the expediency of suppressing these reactions during its treatment.

Keywords: analgesia, geriatric patients, polytrauma, systemic inflammatory response, system of regulating the aggregate state of the blood.

Стаття надійшла 18.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування