



DOI: 10.31636/pmjua.v6i1.4

Обґрунтування вибору аналгезії з метою профілактики гіпералгезії в післяопераційному періоді у дітей за даними морфологічного дослідження шкіри в ділянці післяопераційної рани

Дмитрієв Д. В., Марчук О. В., Ковальчук О. І.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. У статті відображено морфологічні зміни шкіри в ділянці післяопераційної рани. Виявлено, що використання високих доз фентанілу (10–20 мкг/кг/год) методом постійної інфузії для знеболення в ранньому післяопераційному періоді 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 центрі її некрозу з вираженими перифокальними реактивними змінами у вигляді значного запалення та суттєвих порушень мікроциркуляції, з формуванням на 14-ту добу утворення дрібних нервових волокон. У свою чергу, при використанні ТАР-блоку та методом комбінованої спінально-епідуральної аналгезії визначався незначний периневральний набряк, фрагментації нервових волокон не спостерігалось, що свідчить про відсутність розвитку післяопераційної гіпералгезії. Використання інфузії кетаміну призводило до незначного периневрального набряку та зменшення післяопераційної гіпералгезії.

Ключові слова: знеболення, гіпералгезія, біопсія шкіри.

Вступ

Неадекватна аналгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей і збільшує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіпералгезії. Гіпералгезія – це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [1, 2, 4, 7, 9]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку й 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, 8]. Для діагностики гіпералгезії стандартно виконують визначення больового порогу за допомогою монофіламентів фон Фрея в зоні післяопераційної рани, використовуючи монофіламенти у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що сприймається досліджуваним як больове відчуття [4, 6, 9].

Мета

Метою нашого дослідження було встановити морфологічні зміни в ділянці шкіри післяопераційної рани та розвитку гіпералгезії, після застосування в ранньо-

му післяопераційному періоді різних схем знеболення у дітей з онкологічною патологією.

Об'єкт та методи дослідження

Дослідження проведені у 47 дітей ($13,4 \pm 2,4$ років), прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини (24 дітей, 51%), пухлин заочеревинного простору (23 дітей, 49%). Залежно від методики знеболення пацієнти були поділені на дві групи: перша група – 12 дітей знеболювались безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу, 12 дітей 2 групи знеболювались методом комбінованої ТАР-блокади бупівакаїном; 3 група – 13 пацієнтів, які знеболювались методом комбінованої спінально-епідуральної аналгезії (КСМЕА), та четверта група – 12 дітей знеболювались безперервною внутрішньовенною постійною інфузією кетаміну [2, 3, 4]. Усім хворим проводилось комплексне інтенсивне лікування: інфузійна і трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом "Hamillton C2" – режим ASV за параметрами (FiO_2 , 30%, PEEP 2 см H_2O , PIP 15–20 см H_2O), антибактеріальне лікування, посиндромна терапія. Пацієнту в ранньому післяопераційному періоді визначали периметр мінімального порогу болю навколо післяопераційної рани. Проекція лінії післяопераційної рани умовно розділялась на два рівних відрізки трьома точками, через які у 16 векторних напрямках, з кутом між ними в 45° , за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів фон Фрея (VFMs), здійснювали тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4 г (39.216 mN) до 300 г (2941.176 mN) (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 сек. Між дослідженнями витримували адаптаційний інтервал в 10 сек. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію пацієнта (4 балів чи більше за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани. На 3-тю, 7-му та 14-ту добу хворим виконувалась біопсія ран – брались фрагменти шкіри з підлеглими тканинами в ділянці рани, відступаючи від його меж на 0,5 см. 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 забарвлення гістологічних препаратів) для оцінки патологічних змін та реакцій тканин у процесі виникнення і загоєння ран (оцінка стану і склад тканин у краях та дні рани, наявність і характер патологічних і репаративних змін у ній), характер порушень

мікрогемодикуляції. Також гістологічні препарати, виготовлені зі шматочків тканин, взятих на 14-ту добу експерименту, окрім традиційного методу забарвлення гематоксиліном та еозином, сріблились за методом Фути для визначення розвитку в тканинах у процесі загоєння ран 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.

Результати та їх обговорення

Перша група – 12 пацієнтів – знеболювались безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 10–20 мкг/кг/год (середня доза $14,7 \pm 1,4$ мкг/кг), 10 дітей 2 групи, які знеболювались методом комбінованої ТАР-блокади бупівакаїном 0,375% (Лонгокаїн, Юрія-Фарм). В групі ТАР-блоку після введеного наркозу 10–20 мл 0,375% бупівакаїну було введено в нейрон-фасціальний простір поперечного м'яза живота в ділянці трикутника Petit з обох сторін. Пункція виконувалась голкою для спінальної анестезії G22 (B. Braun). Для візуалізації структур і контролю просування голки використовувався конвексний датчик 4–6 МГц (Logiq 100, GE, USA) [9]. 3 група – 13 пацієнтів, які знеболювались методом комбінованої спінально-епідуральної аналгезії (КСМЕА) бупівакаїном 0,5% (Лонгокаїн, Юрія-Фарм) у дозі 0,3–0,4 мкг/кг (середня доза $0,35 \pm 0,2$ мкг/кг). КСМЕА-анестезію проводили за стандартною методикою на рівні сегмента L1. Четверта група – 12 дітей знеболювались безперервною внутрішньовенною постійною інфузією кетаміну в дозі 0,1–0,5 мкг/кг/год (середня доза $0,43 \pm 0,4$ мкг/кг/год) [2, 3, 4].

Через 3 доби після ведення фентанілу у хворих другої групи спостерігались наступні морфологічні зміни у тканинах. Вони були найбільш виражені порівняно з хворими інших груп. 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. У дітей даної групи визначалась рана з глибоким дефектом тканин шкіри на глибину до $\frac{3}{4}$ її товщини. Краї рани були нерівні через навіслі кінці потовщеного пласта епідермісу. Таке потовщення зумовлене проліферацією клітин епідермісу по краю рани та поблизу від неї. Це свідчить про високу мітотичну активність клітин базального шару епідермісу, що безпосередньо прилягає до рани (у зоні шириною близько 1 мм). Пласт епідермісу в зоні ураження був з вираженими дистрофічними змінами у вигляді нерівномірного забарвлення ядер, балонної дистро-

фії їх, деякі епітеліоцити по самому краю перебували у стані некробіозу. Крайові відділи епідермісу дещо потовщені, з густішим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Стінки рани практично не визначались, краї безпосередньо переходили в дно. Це зумовлено випинанням збереженої сполучної тканини дерми та розширенням підлеглої гіподерми внаслідок контракції рани. Дно рани при цьому досить рівне, придатки шкіри в ділянці дна відсутні. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі поза зоною запалення розташовувались придатки 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 лейкоцитів у них. Навколо придатків шкіри та периваскулярно визначались невеликі скупчення одноядерних клітин – лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з наявністю поодиноких лейкоцитів. Структура підлеглої гіподерми була порушена через вогнища некрозу і значну запальноклітинну інфільтрацію. У дермі та гіподермі спостерігалось накопичення набрякової рідини як один із проявів розладів мікрогемодинаміки з розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також зустрічались одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, сегментоядерні лейкоцити у великій кількості. На 14-ту добу у дітей першої групи в зоні формування рубцевої тканини відбувалось утворення дрібних нервових во-

локон, але в невеликій кількості. Мав місце виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з набряком, розшаруванням їх. Визначався значний периневральний набряк, фрагментація окремих нервових волокон (рис. 1).

Таким чином, у другій групі дітей при застосуванні фентанілу в тканинах у ділянці ран визначались найбільш виражені альтеративні та запальні зміни із значними розладами мікрогемодинаміки. В процесі загоєння рани утворюється майже повноцінний рубець, але з недостатнім розвитком нервових волокон та малою кількістю дериватів шкіри в ньому.

У дітей, які знеболювались методом комбінованої ТАР-блокади бупівакаїном, на 3-тю добу експерименту в тканинах спостерігались такі патологічні зміни. Визначалась рана з дефектом тканин шкіри на глибину до гіподерми. Краї рани 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 центрі її некрозу з перифокальними реактивними змінами у вигляді помірної запалення та незначних порушень мікроциркуляції. Товщина зони некрозу складала 0,1 мм, зона реактивних змін – до 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 по-

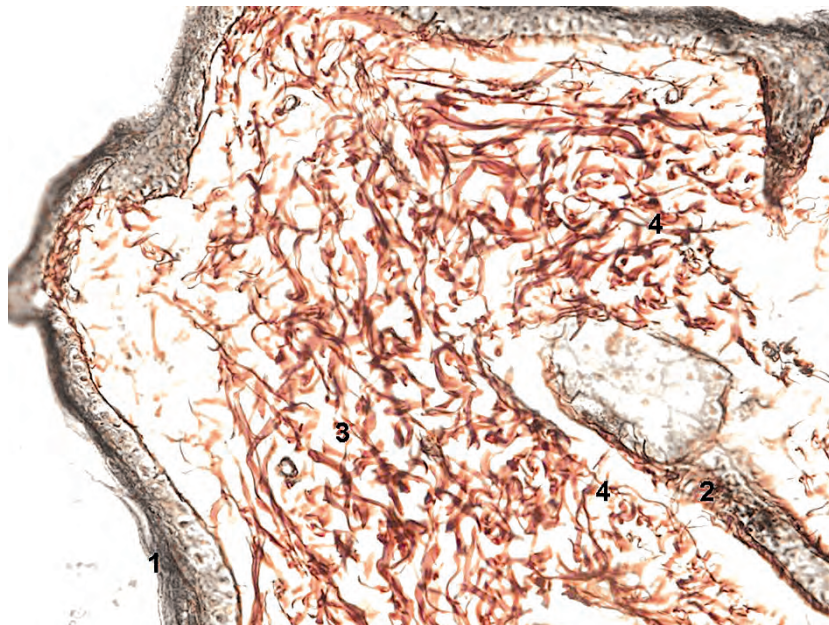


Рис. 1. Ділянка шкіри в зоні рубця через 21 добу. Друга група. Сріблення за Футом, $\times 400$.

1 – епідерміс; 2 – придатки шкіри (волосяні фолікули); 3 – колагенові волокна; 4 – фрагментовані дрібні нервові закінчення у невеликій кількості, значний периневральний набряк

товщені, з густішим розташуванням ядер та дистрофічними змінами епітеліоцитів. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались придатки шкіри – волосяні фолікули, сальні та потові залози. Розлади мікроциркуляції були мало виражені порівняно з такими у хворих другої 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 придатків шкіри та периваскулярно визначались 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 спостерігалось незначне накопичення набрякової рідини (на відміну від дітей другої групи) з незначним розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. У набряковій рідині також зустрічались одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити.

Також на 14-ту добу у дітей другої групи в зоні формування рубцевої тканини відбувалось утворення дрібних нервових волокон у великій кількості. Мав місце виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон із незначним набряком, розшаруванням їх. Визначався незначний перинев-

ральний набряк, фрагментації нервових волокон не спостерігалось (рис. 2).

Таким чином, дані зміни свідчать про повне розрешення запалення та загоєння рани з формуванням сполучнотканинного рубця, в якому спостерігаються процеси ремоделювання його. У даній групі дітей в результаті розрешення запалення утворюється повноцінний рубець з придатками шкіри без запальних змін та розладів мікрогемодинаміки з утворенням великої кількості дрібних нервових волокон без вираженого набряку та їх фрагментації. Третя група дітей знеболували методом комбінованої спінально-епідуральної аналгезії (КСМЕА). Патологічні та репаративні зміни носили той самий характер, що в другій групі (ТАР-блок). У четвертій групі хворих дітей (знеболення із застосуванням кетаміну) у тканинах визначались зміни, подібні до змін на 3-тю добу у дітей першої групи (введення фентанілу), але вони також були менш вираженими. На 3-тю добу від початку експерименту у дітей четвертої групи також визначалась рана із зоною запалення тканин глибиною на всю товщу дерми до гіподерми та м'язової тканини, однак вона була значно меншою, на відміну від такої у хворих другої групи (введення фентанілу). Її товщина складала 2–3 мм. Також у більш ранні терміни спостерігались 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

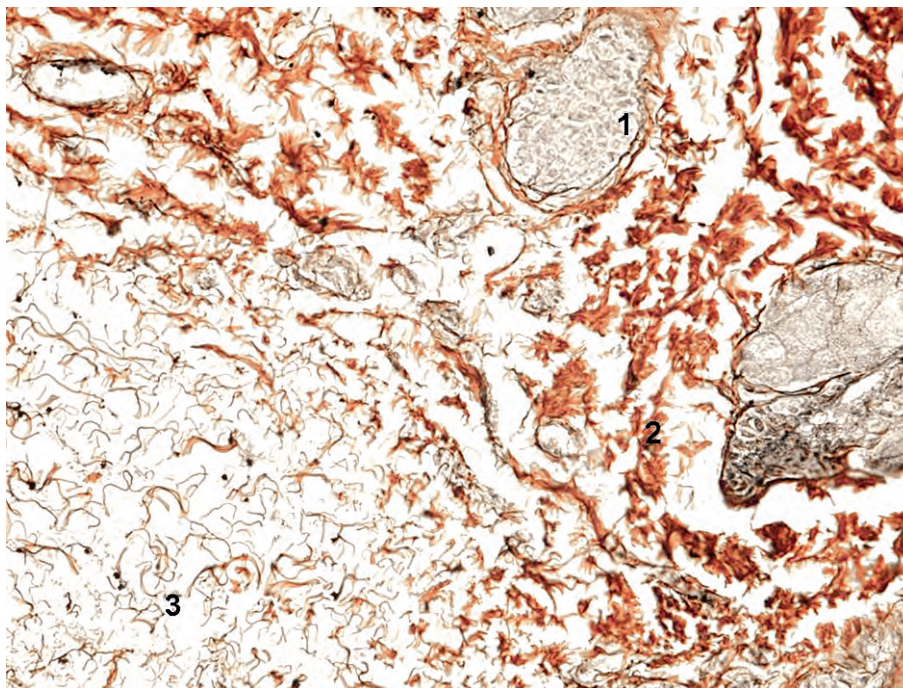


Рис. 2. Ділянка шкіри в зоні рубця через 21 добу. Третя група, перша підгрупа. Сріблення за Футом, $\times 400$.

1 – придатки шкіри (сальні залози); 2 – колагенові волокна; 3 – дрібні нервові закінчення у великій кількості, незначний периневральний набряк

нерівне, припідняте за рахунок контракції рани і пошарово утворене вузьким шаром детриту (некротизована сполучна тканина дерми) та жировою клітковиною гіподерми. Зона некротизованих тканин була тонка, відмежована демаркаційною лінією від зони реактивних змін у тканинах. Молода грануляційна тканина також вже утворилась до даного терміну. Вона практично не містила колагенових волокон, була інфільтрована сегментоядерними лейкоцитами та помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів, містила незначну кількість молодих фібробластів. У ній спостерігалось утворення великої кількості нових дрібних судин з розмноженням ендотеліальних клітин капілярів – ангіобластів, які спочатку утворювали клітинні тяжі, а потім з них формувалися судинні трубки, до яких поступала кров. В оточуючі тканини з молодих новоутворених судин виходили формені елементи крові та набрякова рідина в незначній кількості. В гіподермі мала місце реактивна запальна інфільтрація. Клітинний склад інфільтрату переважно був представлений сегментоядерними нейтрофілами, серед яких визначалась невелика кількість лімфоцитів та 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 визначались поодинокі пучки колагенових волокон щільної волокнистої оформленої сполучної тканини дерми з незначними дистрофічними змінами.

Також на 14-ту добу в зоні сформованої рубцевої тканини з великою кількістю колагенових волокон визначались численні дрібні нервові закінчення без їхньої фрагментації, лише спостерігався незначний периневральний набряк (рис. 3).

Таким чином, дані зміни свідчать про повне загоєння ран та розрішення запалення з формуванням сполучнотканинного рубця, в якому спостерігаються процеси ремоделювання його. У четвертій групі хворих в результаті розрішення запалення та загоєння рани також утворюється повноцінний рубець з додатками шкіри без запальних змін та розладів мікрогеоциркуляції.

Висновки

1. Використання високих доз фентанілу (10–20 мкг/кг/добу) методом постійної інфузії для знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей може призводити до опіод-індукованої гіпералгезії, яка супроводжується морфологічними змінами в шкірі навколо післяопераційної рани.
2. На 14-ту добу на фоні використання фентанілу в зоні формування рубцевої тканини відбувалось утворення дрібних нервових волокон. Мав місце виражений фіброз дерми з утворенням великої кількості колагенових волокон з набряком, розширенням їх. Визначався значний периневральний набряк, фрагментація окремих нервових волокон,

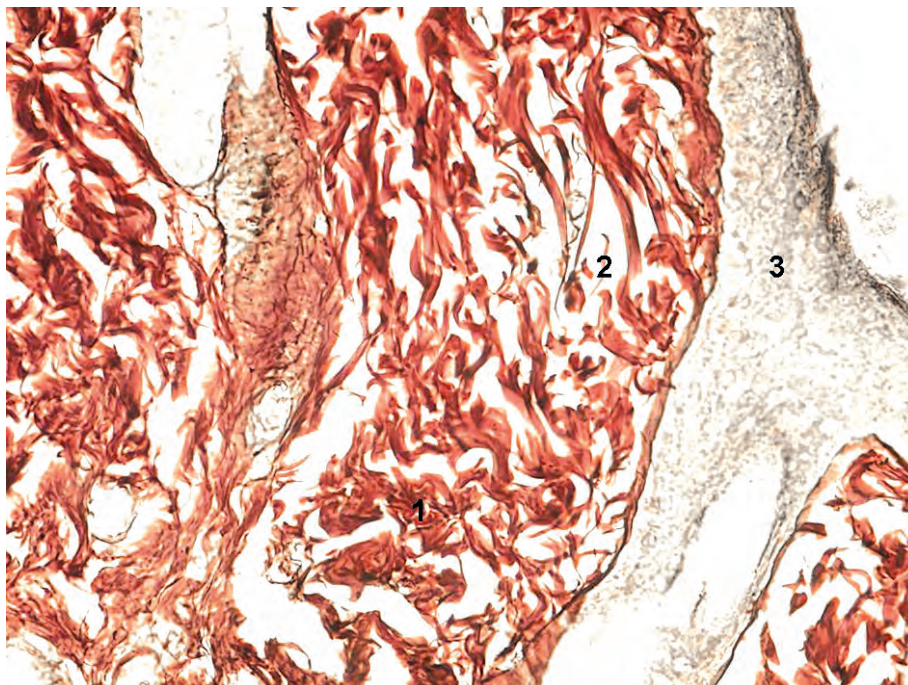


Рис. 3. Ділянка шкіри в зоні рубця на 14 добу. Четверта група. Сріблення за Футом. х 400.
1 – колагенові волокна; 2 – дрібні нервові закінчення у великій кількості, незначний периневральний набряк; 3 – епідерміс

а при використанні ТАР-блоку та методом комбінованої спінально-епідуральної аналгезії визначався незначний периневральний набряк, фрагментації нервових волокон не спостерігалось, що свідчить про відсутність розвитку післяопераційної гіпералгезії. Використання інфузії кетаміну призводило до незначного периневрального набряку та зменшення післяопераційної гіпералгезії.

References

1. Eisenberg WL, Ulrich GE, Tsylin LE. Regional anesthesia in pediatrics [Rehyonalnaia anesteziya v pedyatryi]. Synthesis of Beech; 2012. [In Russian].
2. Kuchin YuL. Stress-induced hyperalgesia in patients with multiple trauma. Pain, anesthesia and intensive care. 2013;2:262-266. [In Russian].
3. Lisnyy II, Chernyy VI, Belka KY. The prevention of postsurgical chronic pain syndrome at surgical patients. Ukrainian Journal of Extreme Medicine. 2012;13(3):26-32. [In Russian].
4. Potapov AL, Kobeliatsky YuYu. Anesthesia after volumetric open abdominal surgery - opiates or epidural analgesia? Pain, analgesia and intensive care; 2011; 4:39-42. [In Russian].
5. Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L. Postoperative Hyperalgesia. Anesthesiology [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2006 Mar 1;104(3):601-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00028>.
6. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative Epidural Analgesia Combined with Ketamine Provides Effective Preventive Analgesia in Patients Undergoing Major Digestive Surgery. Anesthesiology [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Oct 1;103(4):813-20. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200510000-00020>.
7. Lee MO. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. March 2011 [Internet]. American Society of Interventional Pain Physicians; 2011 Mar 14;3;14(2;3):145-61. Available from: <https://doi.org/10.36076/ppj.2011/14/145>.
8. Célérier E, González JR, Maldonado R, Cabañero D, Puig MM. Opioid-induced Hyperalgesia in a Murine Model of Postoperative Pain. Anesthesiology [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2006 Mar 1;104(3):546-55. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00023>.

Обоснование выбора анальгезии с целью профилактики гипералгезии в послеоперационном периоде у детей по данным морфологического исследования кожи в области послеоперационной раны

Дмитриев Д. В., Марчук О. В., Ковальчук Е. И.

Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова, Винница, Украина

Резюме: в статье отображены морфологические изменения кожи в области послеоперационной раны. Обнаружено, что использование высоких доз фентанила (10–20 мкг/кг/час) методом постоянной инфузии для обезболивания в раннем послеоперационном периоде у детей, прооперированных по поводу опухолей брюшной полости, может приводить к опиоид-индуцированной гипералгезии, которая сопровождается морфологическими изменениями в коже вокруг послеоперационной раны с развитием в центре её некроза с выраженными перифокальными реактивными изменениями в виде значительного воспаления и существенных нарушений микроциркуляции, с формированием на 14-е сутки образования мелких нервных волокон. В свою очередь, при использовании ТАР-блока и метода комбинированной спинально-эпидуральной аналгезии определялся незначительный периневральный отёк, фрагментации нервных волокон не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии развития послеоперационной гипералгезии. Использование инфузии кетамина приводило к незначительному периневральному отёку и уменьшению послеоперационной гипералгезии.

Ключевые слова: обезболивание, гипералгезия, биопсия кожи.

Rationale for analgesia to prevent postoperative hyperalgesia in children, according to the morphological study of skin in the wound

Dmytriiev D. V., Marchuk O. V., Kovalchuk O. I.

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Винница, Україна

Abstract: In the article, morphological changes of skin in the area of postoperative wound are displayed. It was discovered that continuous infusion of high-dose fentanyl (10–20 mcg/kg/h) 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 of small nerve fibers on day 14. In its turn, using TAP-block and combined spinal-epidural analgesia showed small perineural edema. The fragmentation of nerve fibers was not determined, which indicates the absence of development of postoperative hyperalgesia. Ketamine infusion results into negligible perineural edema and reduction of postoperative hyperalgesia.

Key words: analgesia, hyperalgesia, skin biopsy.