



Бабіна Ю.М.¹, Дмитрієв Д.В.¹, Назарчук О.А.¹,
Фаустова М.О.²

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ CCL2/MCP-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ЯК МАРКЕРА АДЕКВАТНОСТІ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ

¹ Вінницький Національний Медичний Університет ім. М.І. Пирогова

² Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

ВСТУП. Хірургічне лікування призводить до розвитку післяопераційного болю у 80% випадків. Тому швидке та ефективне лікування болю є одним із ключових пріоритетів для медичних працівників.

Мета дослідження – визначити рівень CCL2/MCP-1 у сироватці хворих у післяопераційному періоді при різних методах знеболення. Оцінити зв'язок прояву запальної відповіді з больовою реакцією за допомогою Візуально-аналогової шкали (ВАШ).

Матеріали та методи. У дослідженні брало участь 30 педіатричних хворих з гострими хірургічними патологіями черевної порожнини. Пацієнти були розділені на 3 групи відповідно до обраних методів інтраопераційної анестезії: 1 група включала 12 пацієнтів, які отримували стандартну загальну анестезію, 2 група (10 пацієнтів) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани 0,5% бупівакаїном, 3 група (8 дітей), які отримували загальну анестезію та інфільтрацію рани 0,5% бупівакаїном плюс ад'ювант (дексаметазон – 4 мг). За годину до операції та в післяопераційному періоді (через 3 та 12 годин після операції) пацієнтів просили заповнити щоденник болю та візуальну аналогову шкалу (VAS). Швидкість запальної реакції оцінювали за допомогою monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2 / MCP-1).

РЕЗУЛЬТАТИ. Ми виявили, що рівень CCL2 / MCP-1 у плазмі крові пацієнтів до операції в середньому становив $17,25 \pm 7,8$ пг / мл; ($p < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи спостерігалось підвищення рівня CCL2 / MCP-1 у плазмі крові (у 2,3 рази) через 3 години після операції, $p < 0,05$ та через 12 годин після операції, рівень досліджуваного хемокіну збільшився у 6,7 рази порівняно з результатами, отриманими до операції ($p < 0,05$). У пацієнтів другої групи не спостерігалось збільшення запальних маркерів через 3 години, але через 12 годин після операції рівень CCL2 / MCP-1 у плазмі крові значно збільшився у 2,2 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів 3 групи рівень CCL2 / MCP-1 у плазмі крові статистично не змінювався через 3 години та 12 годин після операції, хоча в середньому він зменшувався кількісно. У передопераційному періоді інтенсивність болю за шкалою VAS становила в середньому 7,8 балів і майже не відрізнялася у всіх досліджуваних групах, але в післяопераційному періоді ступінь інтенсивності болю була кількісно найнижчою у групі 3, порівняно з дослідженнями 1 та 2 групи.

ВИСНОВОК. Динаміка рівнів CCL2 / MCP-1 у плазмі крові пацієнтів відображує розвиток загального адаптаційного синдрому у відповідь на травму. На рівень CCL2 / MCP-1 суттєво впливає тип анестезії. Мультимодальний підхід до лікування болю вважається найбільш ефективним та оптимальним методом у періопераційній допомозі пацієнтам.

Ключові слова. Біль, знеболення, періопераційний період, CCL2 / MCP-1, візуально-аналогова шкала.

ВСТУП

Близько 250 мільйонам людей у світі проводять хірургічні втручання щороку [1]. В свою чергу, хірургічне лікування призводить до розвитку післяопераційного болю у 80 % випадків [2]. Саме тому основною метою лікарів є швидке та ефективне його полегшення, що безпосередньо впли-

ватиме як на загальне самопочуття хворого, так і на процеси загоєння післяопераційної рани та подальшої реабілітації пацієнта [3]. Частота виникнення післяопераційного болю у хворих хірургічних відділень вказує на низьку ефективність його лікування та профілактики в клініці [1, 4]. Більше того, у хворих з гострим післяопераційним болем

Для кореспонденції:

БАБІНА Юліана Миколаївна – аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ulianababina1989@gmail.com ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4399-5178>.

майже у 50% випадків розвивається хронічний післяопераційний біль, що, імовірно за все, є наслідком несвоєчасної та некоректної терапії [1, 5]. Це створює передумови для детального перегляду механізмів фізіології болю та імплементації отри-маних результатів у клінічну практику.

Ряд сучасних досліджень з вивчення потенцій-них біомаркерів гострого та хронічного болю вка-зують на наявність стійкої залежності між інтен-сивністю болю та рівнем прозапальних медіаторів у сироватці як тварин, так і людини [6-8]. Так, доведено підвищення monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) при різних моделях невропатичного болю, включаючи пошкодження перифе-ричних нервів. І навпаки, зниження інтенсивності невропатичного болю після пошкодження нерву сприяло блокуванню вивільнення MCP-1 [9, 10]. Оскільки MCP-1 відіграє важливу роль хемоатрак-танта для макрофагів та моноцитів у місці пошкод-ження, участь даного хемокіну у розвитку післяо-пераційного болю за рахунок клітин запалення є вірогідною і потребує подальшого дослідження.

Мета дослідження – визначити рівень CCL2/ MCP-1 у сироватці хворих у післяопераційному періоді при різних методах знеболення. Оцінити зв'язок прояву запальної відповіді з больовою ре-акцією за допомогою Візуально-аналогової шкали (ВАШ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні прийняли участь 30 пацієнтів дитячого віку (12 ± 5 років) з гострими хірургіч-ними патологіями, які знаходились на лікуванні у КНП ВОДКЛ ВОР м. Вінниця протягом 2019 – 2020 років. Пацієнти з хронічними захворювання-ми серцево-судинної системи, цукровим діабетом, вродженими та набутими імунodefіцитами, захво-рюваннями ЦНС були виключені з дослідження. Хворі були розподілені на 3 групи в залежності від обраних методів інтраопераційного знеболення: 1 група – 12 пацієнтів, яким було проведено загальне знеболення за стандартними методами (TIVA + в/в інфузія опіоїдного анальгетика фентанілу 0,005%), 2 група – 10 хворих, які мали загальне знеболення та інфільтраційну анестезію рани місцевим ане-стетиком бупівакаїном 0,5% та 3 група – 8 осіб, яким проводили загальне знеболення та інфіль-траційну анестезію рани місцевим анестетиком бу-павакаїном 0,5% з ад'ювантом (дексаметазон 4 мг). Дослідження виконані згідно Гельсінської де-кларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю люди-ни [9]. Протокол дослідження був затверджений комітетом з питань біоетики Вінницького націо-нального медичного університету ім. М.І. Пирого-ва, Вінниця, Україна. Кожен суб'єкт дослідження

(повнолітні опікуни пацієнтів) перед початком під-писав деталізовану форму інформованої згоди на проведення досліджень.

З метою визначення рівня CCL2/ MCP-1 у па-цієнтів проводили забір венозної крові у вакутай-нери з EDTA за 1 годину до оперативного втручан-ня, через 3 години після операції та через 12 годин після оперативного втручання. Плазму отримували з відібраних зразків крові шляхом центрифугування на низьких обертах з наступним заморо-жуванням та зберіганням при температурі $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до моменту використання. Рівень CCL2/ MCP-1 у плазмі пацієнтів визначали з використанням на-бору для специфічного імуоферментного аналізу (ІФА), виробництва Elabscience, США, відповідно до протоколу виробника. Результати оцінювали за ступенем поглинання досліджуваних зразків за до-помогою microplate reader Humareader (Німеччина) з довжиною хвилі 450 нм. Мінімальна концентра-ція, яка могла бути визначена (minimum detectable concentrations) – 1 пг/мл.

Оцінку ефективності знеболення проводили на основі моніторингу гемодинамічних показників, динамічної оцінки маркерів стрес-реакції. За 1 го-дину до хірургічного втручання та в післяопера-ційний період (через 3 та 12 годин після операції) пацієнти заповнювали щоденник больових відчу-тів, де їм пропонувалось дати характеристику бо-льового синдрому за допомогою візуально-анало-гової шкали (ВАШ), оцінити в динаміці наявність та ступінь больових відчуттів.

Дані, отримані від трьох груп дослідження, піддавали статистичній обробці з використанням стандартної програми SPSS 16.0 software (IBM, Armonk, NY, USA) і виражали як середню ариф-метичну (M) та середню похибки середнього арифметичного ($\pm m$). Наявність відмінностей між показниками досліджуваних груп пацієнтів оціню-вали за t-критерієм Ст'юдента. Результати вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Встановлено, що рівень CCL2/MCP-1 у плазмі хворих перед операцією в середньому становив $17,25 \pm 7,8$ пг/мл. При розподілі на групи даний показник у пацієнтів 1 групи знаходився в межах $16,96 \pm 11,4$ пг/мл, 2 групи – $18,40 \pm 9,6$ пг/мл та 3 групи – $16,25 \pm 11,2$ пг/мл, статистично значущої різниці між показниками у групах не виявили ($p < 0,05$). Тобто, на початку дослідження вихідний рівень CCL2/MCP-1 у плазмі хворих усіх груп спо-стереження був однаковим.

За результатами досліджень виявлено підви-щення рівня CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів пер-шої групи спостереження (в 2,3 рази) через 3 год. після проведення хірургічного втручання, порівня-

но з показником цієї групи до операції ($p < 0,05$, (рис. 1). Більше того, через 12 год. після хірургічного лікування пацієнтів з використанням стандартних методик загального знеболення рівень досліджуваного хемокіну достовірно зростав у 6,7 разів щодо даних, отриманих до операції ($p < 0,05$).

В свою чергу, у пацієнтів другої групи спостереження не виявлено достовірних кількісних змін рівня CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів через 3 год після хірургічного втручання, у порівнянні з даним показником у групі до операції (рис. 2). Однак, на 12 годину після проведеного хірургічного лікування показник CCL2/MCP-1 достовірно зростав у 2,2 рази в порівнянні зі значеннями досліджуваного хемокіну до початку операції ($p < 0,05$).

Варто зауважити, що при загальному знеболенні та інфільтраційній анестезії рани місцевим анестетиком бупівакаїном 0,5% з ад'ювантом у пацієнтів третьої групи рівень CCL2/MCP-1 у плазмі статистично не змінювався як через 3 год., так і 12 год. після операції, хоча в середньому кількісно зменшувався (рис.3).

При вивченні динаміки больового синдрому було встановлено, що в передопераційний період рівень болю за шкалою ВАШ в середньому складав 7,8 балів та майже не відрізнявся у досліджуваних групах. Більша частина пацієнтів відмічали сильний біль (43,3 %), частина дітей – помірний (33%) та дуже сильний (23,3 %) біль, який супроводжувався в'ялістю, порушенням сну, вираженим неспокоєм. Через 3 год. післяопераційного періоду 14 пацієнтів (46,6%) відчували помірний біль, який негативно впливав на настрій, тривожність та порушував сон, 3 пацієнтів (6,6%) з першої досліджуваної групи відчували сильний біль, який потребував введення опіоїдних анальгетиків та спричиняв сильний дискомфорт. Через 12 год. у трьох досліджуваних групах пацієнти відчували слабкий біль різної інтенсивності, який не потребував додаткового введення знеболення та 2 пацієнтів (6,6%) першої групи мали помірний біль, який впливав на загальний настрій та сон (рис. 4).

У післяопераційному періоді в першій групі ($n = 12$), де пацієнти отримували загальні методи знеболення (TIVA з в/в інфузією опіоїдного анальгетика фентанілу 0,005%) через 3 год. після хірургічного втручання рівень болю за ВАШ складав в середньому 6,5 балів, що прирівнюється до болю помірної інтенсивності, який турбував, порушував сон та потребував додаткового знеболення (опіоїдні та неопіоїдні анальгетики в залежності від інтенсивності болю). Через 12 год. після хірургічного втручання пацієнти відмітили біль, рівень інтенсивності якого за ВАШ досягав 3,5 бали, при якому сон не порушений, а пацієнти потребували

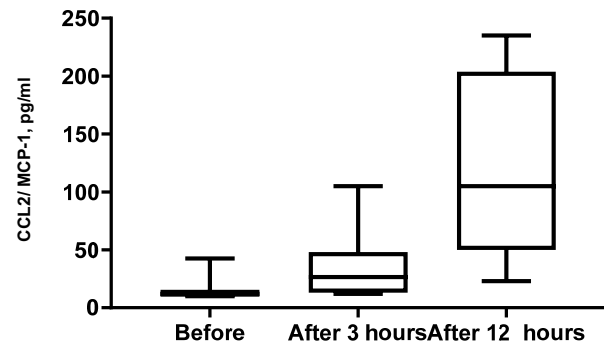


Рис 1. Рівень CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів першої групи спостереження.



Рис 2. Рівень CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів другої групи спостереження.

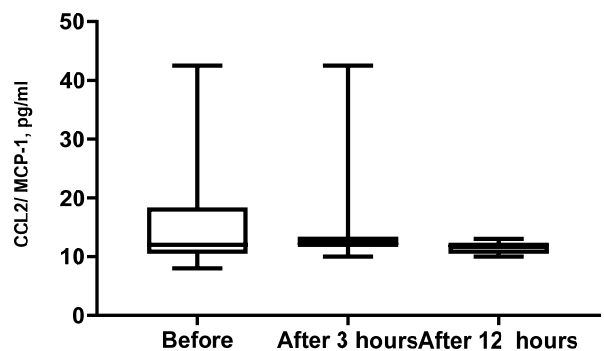


Рис 3. Рівень CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів третьої групи спостереження.

планового призначення ненаркотичних анальгетиків кожні 6 год. (рис.5).

У другій дослідній групі ($n = 10$) після проведення загального знеболення та інфільтраційної анестезії рани місцевим анестетиком бупівакаїном 0,5 % рівень болю за ВАШ через 3 год. складав 4,4, що прирівнювалось до помірної болю, який не турбував, але міг порушувати нічний сон та періодично потребував додаткового введення ненаркотичних

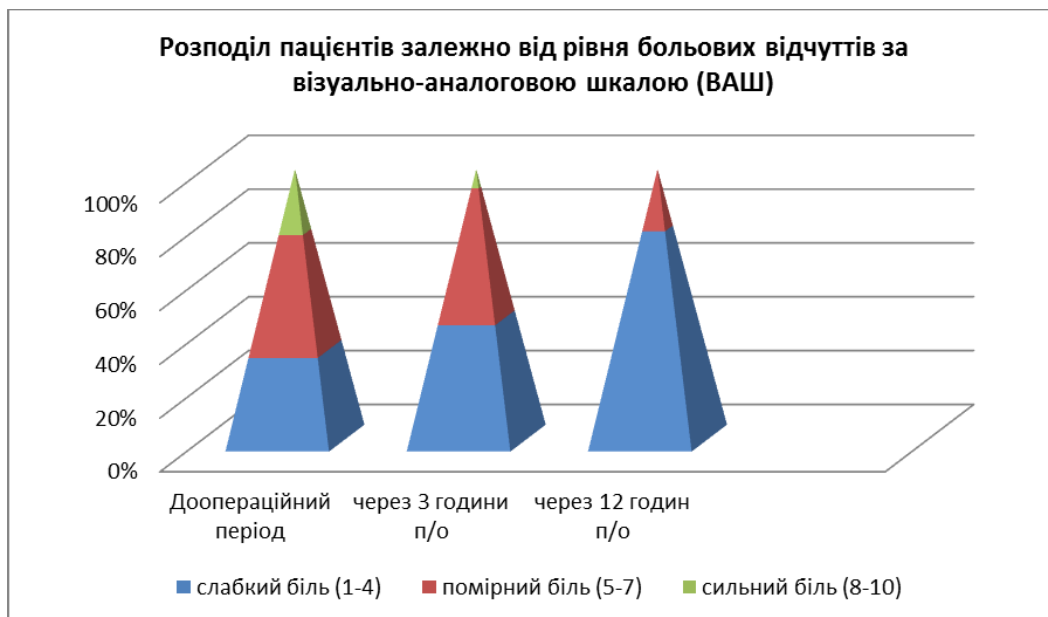


Рис. 4. Розподіл пацієнтів залежно від рівня больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

анальгетиків. Через 12 год. після хірургічного втручання пацієнти відмітили за шкалою ВАШ біль на рівні 2,4 бали, при якому біль відчувався у вигляді легкого дискомфорту, відсутності порушень сну та потреби у додатковому призначенні знеболення пацієнтам (рис.6).

При проведенні загального знеболення та інфільтраційної анестезії рани місцевим анестетиком бупівакаїном 0,5% з додаванням ад'юванта рівень больової реакції при ВАШ складав 4,1 бали через 3 год. після операції та 2,6 бали – через 12

год., що в цілому майже не відрізнявся від 2 групи спостереження, хоча кількісно був найнижчий в порівнянні з 1 та 2 групою спостереження (рис.7).

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні вивчено біомаркери запалення у пацієнтів дитячого віку, які перенесли хірургічні втручання з приводу гострих хірургічних патологій, та оцінювали ефективність різних режимів анальгезії. Одержано важливі дані, які засвідчили виражену запальну реакцію у хворих

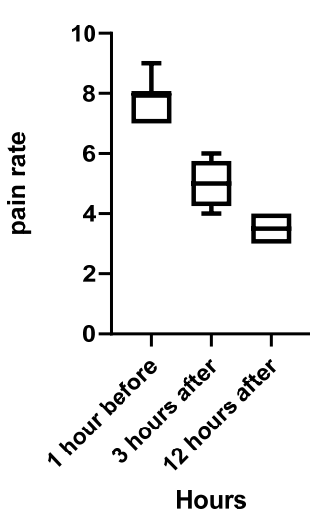


Рис. 5. Інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) у пацієнтів першої групи спостереження.

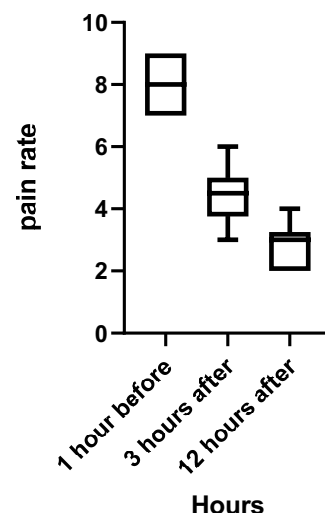


Рис. 6. Інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) у пацієнтів другої групи спостереження.

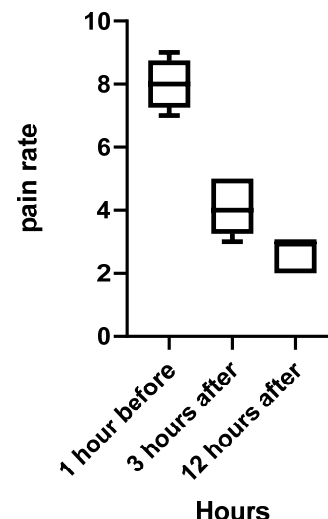


Рис. 7. Інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) у пацієнтів третьої групи спостереження.

всіх груп дослідження до хірургічного втручання, що по різному корелювала у післяопераційному періоді. Ці зміни були певною мірою модифіковані різною тактикою анестезії. Як показали результати, значно вищі рівні MCP-1 були характерні для пацієнтів групи, в якій проводили стандартні методи загального знеболення, а найнижчі відповідні показники були встановлені у пацієнтів, у яких застосовували комбінацію загального знеболення з інфільтраційною анестезією рани місцевим анестетиком бупівакаїном 0,5 % з ад'ювантом дексаметазоном.

Згідно даних медичної літератури доведена роль біомаркера MCP-1 при патогенезі таких патологій як псоріаз, ревматоїдний артрит, атеросклероз. Відомо, що цей маркер залучений в нейрозапальні процеси та приймає участь в онкогенезі, в запальних процесах сечо-статевої системи, бронхіальної астми, туберкульозу, СНІДу, ішемічної хвороби серця, фіброзу печінки [12]. Актуальним є дослідження участі MCP-1 в механізмах розвитку інших патологічних процесів. Вивчення рівня CCL2/MCP-1 у сироватці хворих після операції при різних методах знеболення в вітчизняній літературі не проводились [12].

Цитокіни беруть участь у запальних каскадних реакціях, пов'язаних з травмою тканин, і було показано, що вони є предикторами післяопераційного больового синдрому [13]. Ключовим моментом у дослідженні було майже однакове значення MCP-1 ($17,25 \pm 7,8$ пг/мл) у всіх досліджуваних когортах до хірургічного втручання та модифікація цих показників при виборі різних методів знеболення. Ми спостерігали більш високі рівні біомаркера запалення після операції, в порівнянні з доопераційними значеннями. Загальновідомо, що хірургічне втручання впливає на вироблення цитокінів та запалення в цілому і що тяжкість хірургічної травми може впливати на відповідь [14]. Проте найвищі показники спостерігали у 1-групі з використанням стандартних методів знеболення. За результатами досліджень виявлено підвищення в 2,3 рази рівня CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів через 3 години після проведення хірургічного втручання, а через 12 год. після хірургічного лікування пацієнтів з використанням стандартних методик загального знеболення рівень досліджуваного хемокину достовірно зростав у 6,7 рази щодо даних, отриманих до операції ($p < 0,05$). На відміну від результатів у 2-й та 3-й групі дослідження, де рівень CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів через 3 години після операції був нижчий від передопераційного. У пацієнтів, яким проводили загальне знеболення та інфільтраційну анестезію рани місцевим анестетиком бупавакаїном 0,5% було характерним незначне підвищення рівня CCL2/MCP-1 у

2,2 рази щодо значень досліджуваного хемокину до початку операції ($p < 0,05$), що у двічі менше, ніж в першій групі. А в 3-й групі дослідження рівень CCL2/MCP-1 у плазмі статистично не змінився через 3 год. та 12 год. після операції, та в середньому кількісно зменшувався.

Отже результатом цього наукового дослідження став наступний діагностичний критерій: високі рівні CCL2/MCP-1 у сироватці крові у періопераційному періоді є показником вираженого запального процесу та нейроендокринного стресу, внаслідок активації вегетативної нервової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Іноземні вчені, а саме Cruz FF (2017) [13] вивчали вплив загального та місцевого знеболення на запальні процеси у періопераційному періоді та було вивчено, що при концентраціях, які застосовуються клінічно, різні анестетики по-різному пригнічують функції запальної реакції. Вплив анестетиків на імунну систему було менш досліджено *in vivo*, ніж *in vitro*; сучасні висновки суперечливі та свідчать лише про незначне клінічне значення. В даний час жоден спосіб анестезії не може бути рекомендований на користь іншого з точки зору впливу на запальну реакцію. Проте повідомлялось, що місцеві анестетики володіють протизапальною реакцією без значного порушення імунітету пацієнта. Крім того, описано антибактеріальні властивості місцевих анестетиків *in vitro* та *in vivo*, але лише у високих концентраціях на *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* [14].

У наукових роботах, присвячених місцевій анестезії з використанням ад'юванту було продемонстровано, що периневральне застосування дексаметазону в діапазоні доз 4–8 мг ефективно подовжує місцеву анестезуючу дію в різних блоках, таких як епідуральний блок, трансабдомінальний блок та блок фасції клубової кістки без будь-яких істотних побічних ефектів та володіє потужним протизапальним ефектом [15]. Однак ще існують суперечки щодо того, чи пов'язане периневральне введення дексаметазону з його системними ефектами [16]. Тому для вивчення цієї проблеми необхідні подальші дослідження. Згідно систематичного огляду проведеного Rasmussen et al. було описано, що при додаванні до ропівакаїну дексаметазону статистично значно зменшувався больовий синдром в день операції, був менш сильний післяопераційний біль, відмічалось краще загальне самопочуття та відсутнє збільшення побічних явищ [17].

Високі рівні CCL2/MCP-1 у сироватці крові є критерієм активності клітинного імунітету пацієнта у періопераційному періоді у відповідь на запальний процес та чутливим індикатором ін-

тенсивності больового синдрому, як показника нейроендокринного стресу у відповідь на травму, що дозволяє визнати його маркером активності імунopatологічного процесу із запальною реалізацією [15].

ВИСНОВКИ

1. Мультиmodalний підхід слід вважати найбільш ефективним та оптимальним способом періопераційного знеболення у пацієнтів, який дозволяє досягти адекватного рівня аналгезії та мінімізувати побічні ефекти лікарських речовин, за рахунок зниженої ефективної дози у комбінованих препаратів.
2. Динаміка рівня CCL2/MCP-1 у сироватці крові при хірургічному втручанні у пацієнтів є відображенням загального адаптаційного синдрому у відповідь на травму та характеризується стресовим стійким болем у м'язах та локально у місці післяопераційної рани.
3. Рівень CCL2/MCP-1 знаходиться під значним впливом виду анестезії. Так, вплив загальних анестетиків на імунomodulацію запалення є складним; імунodepresія може мати як позитивний, так і негативний вплив. Тому вибір використання анестезуючих засобів сильно залежать від імунного статусу кожного пацієнта. Можливі небезпеки, пов'язані з періопераційною імунosupresією, тоді як протизапальний ефект місцевих анестетиків може натомість забезпечити позитивний вплив при станах, пов'язаних із системним та місцевим запаленням.
4. Значення рівнів біомаркеру в крові при надходженні пацієнта в стаціонар може слугувати показником рівня інтенсивності запального процесу та больового синдрому у періопераційному періоді.
5. В ранньому післяопераційному періоді больовий синдром різного ступеня інтенсивності є провідним проявом хірургічного стресу, що реєструється у 100% пацієнтів, у тому числі 17 хворих (56,6 %) відчували помірні та сильні болі (5-8 балів за ВАШ), які повторно вони б не хотіли відчувати, що потребує оптимізації методів аналгезії у дітей з гострими хірургічними патологіями з використанням в якості контролю імунобіохімічних маркерів.
6. Підводячи підсумки, зазначимо, що рівень цитокіну CCL2/MCP-1 у сироватці крові залежить від врахування багатьох факторів (вибір анестезії, хірургічне втручання, основна патологія, коморбідні захворювання, тощо), а відсутність обґрунтованих досліджень з цього питання залишає широке поле для вивчення.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 28.05.2021
Після доопрацювання / Revised: 10.06.2021
Прийнято до друку / Accepted: 28.08.2021
Опубліковано онлайн / Published online: 30.09.2021

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017;2(2):e588. Published 2017 Mar 15. doi:10.1097/PR9.0000000000000588
2. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(3):160-171. doi:10.1097/EJA.0000000000000366
3. Erlenwein J, Pfingsten M, Hüppe M, Seeger D, Kästner A, Graner R, & Petzke F. Management von Patienten mit chronischen Schmerzen in der Akut-und perioperativen Medizin. *Der Anaesthetist.* 2020; 69(2): 95-107.
4. Luo J, Min S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. *J PainRes.* 2017;10:2687-2698. Published 2017 Nov 16. doi:10.2147/JPR.S142889
5. vanReij RRI, Hoofwijk DMN, Rutten BPF, et al. The association between genome-wide polymorphisms and chronic postoperative pain: a prospective observational study. *Anaesthesia.* 2020;75 Suppl 1(Suppl 1):e111-e120. doi:10.1111/anae.14832
6. Alvarez P, Green PG, Levine JD. Role for monocyte chemoattractant protein-1 in the induction of chronic muscle pain in the rat. *Pain.* 2014;155(6):1161-1167. doi:10.1016/j.pain.2014.03.004
7. Kreiner F, Langberg H, Galbo H. Increased muscle interstitial levels of inflammatory cytokines in polymyalgia rheumatica. *Arthritis and Rheumatism.* 2010;62(12):3768-3775
8. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation—therapeutic opportunities and pharmacological challenges. *Pharmacological reviews.* 2013;65(1):47-89
9. Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with human participation as an object of study»: adopted by the 18th General Assembly of the Military Medical Academy, Helsinki, Finland, June 1964; edition from 01.10.2008 [Electronic resource] // Legislation of Ukraine. – Available: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/990_005
10. Huma ZE., Sanchez J., Lim HD., Bridgford JL., Huang C., Parker BJ., et al. Key determinants of selective binding and activation by the monocyte chemoattractant proteins at the chemokine receptor CCR2. *Science signaling.* 2017, 10(480): 1-13
11. Cruz FF, Rocco PR, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care.* 2017 Mar 21;21(1):67. doi: 10.1186/s13054-017-1645-x. PMID: 28320449; PMCID: PMC5359894.
12. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:265-282. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x.
13. Toft P, Tonnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr Anaesth Crit Care.* 2008;19:349-353. doi: 10.1016/j.cacc.2008.07.009.
14. Khabarov DV, Syutkina IP, Korolev EG, et al. Dynamics of stress response markers during uterine artery embolization. *Bulletin of Siberian medicine.* 2017, 16 (3): 156-165. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-markerov-stress-reaktsii-pri-embolizatsii-matochnyh-arteriy>
15. Jeon YH. The use of adjuvants to local anesthetics: benefit and risk. *Korean J Pain.* 2018 Oct; 31(4): 233-234. doi: 10.3344/kjp.2018.31.4.233. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30310547; PMCID: PMC6177537.
16. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, Plasschaert S, Van Cauwelaert J, Pottel H, et al. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2013;111:445-452.
17. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One.* 2015 Sep 10;10(9): e0137312. doi: 10.1371/journal.pone.0137312. PMID: 26355598; PMCID: PMC4565585.

БАБИНА Ю.М., ДМИТРИЕВ Д.В., НАЗАРЧУК О.А., ФАУСТОВА М.О.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ CCL2 / MCP-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ КАК МАРКЕРА АДЕКВАТНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. Хирургическое лечение приводит к развитию послеоперационной боли в 80% случаев. Поэтому быстрое и эффективное лечение боли является одним из ключевых приоритетов для медицинских работников.

Цель исследования – определить уровень CCL2 / MCP-1 в сыворотке больных в послеоперационном периоде при различных методах обезболивания. Оценить связь проявления воспалительного ответа с болевой реакцией при помощи Визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Материалы и методы. В исследовании принимало участие 30 педиатрических больных с острыми хирургическими патологиями брюшной полости. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с выбранными методами интраоперационной анестезии: 1 группа включала 12 пациентов, получавших стандартную общую анестезию; 2 группа (10 пациентов) – общая анестезия и инфильтрационная анестезия раны 0,5% бупивакаином; 3 группа (8 детей), которые получали общую анестезию и инфильтрацию раны 0,5% бупивакаином плюс адьювант (дексаметазон – 4 мг). За час до операции и в послеоперационном периоде (через 3 и 12 часов после операции) пациенты просили заполнить дневник боли и визуальную аналоговую шкалу (VAS). Скорость воспалительной реакции оценивали с помощью monocytechemoattractant protein-1 (CCL2 / MCP-1).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Мы обнаружили, что уровень CCL2 / MCP-1 в плазме крови у пациентов до операции в среднем $17,25 \pm 7,8$ пг / мл; ($P < 0,05$). У пациентов 1-й группы наблюдалось повышение уровня CCL2 / MCP-1 в плазме крови (в 2,3 раза) за 3 часа после операции ($p < 0,05$) и через 12 часов после операции, уровень изучаемого хемокина увеличился в 6,7 раза по сравнению с результатами, полученными до операции ($p < 0,05$). У пациентов второй группы не наблюдалось увеличения воспалительных маркеров через 3 часа, но через 12 часов после операции уровень CCL2 / MCP-1 в плазме крови значительно увеличился в 2,2 раза ($p < 0,05$). У пациентов 3 группы уровень CCL2 / MCP-1 в плазме крови статистически не менялся за 3 часа и 12 часов после операции, хотя в среднем он уменьшался количественно. В предоперационном периоде интенсивность боли по шкале VAS составляла в среднем 7,8 балла и почти не отличалась во всех исследуемых группах, но в послеоперационном периоде степень интенсивности боли была количественно низкой в группе 3 по сравнению с исследованиями 1 и 2 группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Динамика уровней CCL2 / MCP-1 в плазме крови у пациентов отражает развитие общего адаптационного синдрома в ответ на травму. На уровень CCL2 / MCP-1 существенно влияет тип анестезии. Мультиmodalный подход к лечению боли считается наиболее эффективным и оптимальным методом в периоперационной помощи пациентам.

Ключевые слова. Боль, обезболивание, периоперационный период, CCL2 / MCP-1, визуально-аналоговая шкала.

BABINA YU.M., DMITRIEV D.V., NAZARCHUK O.A., FAUSTOVA M.O.

INVESTIGATION OF CCL2/MCP-1 LEVEL IN BLOOD SERUM OF SURGICAL PAEDIATRIC PATIENTS AS MARKER OF ADEQUACY OF PERIOPERATIVE PAIN MANAGEMENT

BACKGROUND. Surgical treatment leads to the development of postoperative pain in 80% of cases. Therefore, prompt and effective pain management is among the key priorities for healthcare professionals.

The aim of the study is to determine the CCL2 / MCP-1 level in the blood serum of patients in the postoperative period under different analgesic methods and to assess the relationship between the inflammatory response and the pain response using the Visual Analog Scale (VAS).

Materials and methods. We studied 30 pediatric patients with acute surgical abdominal pathologies, aged 8 to 15 years for urgent surgical procedures requiring general anesthesia. The patients were divided into 3 groups according to selected methods of intraoperative anesthesia: the 1 group included 12 patients, who received standard general anesthesia, the 2 group involved 10 patients, who received general anesthesia and infiltration anesthesia of the wound with 0.5% bupivacaine, a local anesthetic, and the 3 group included 8 children, who received general anesthesia and wound infiltration with 0.5% bupivacaine plus adjuvant (dexamethasone – 4 mg). One hour before surgery and in the postoperative period (3 and 12 hours after surgery), the patients were asked to fill in a pain diary assessing the intensity of pain syndrome and its dynamic characteristics using a visual analogue scale (VAS). Investigation to the rate of inflammatory response was assessed by monocytechemoattractant protein-1 (MCP-1).

RESULTS. We found out that the plasma CCL2 / MCP-1 level in the patients prior surgery averaged 17.25 ± 7.8 pg / ml; ($p < 0.05$), the baseline plasma CCL2 / MCP-1 levels in the patients of all groups were nearly the same. In patients of the 1st group there was an increase in the level of CCL2 / MCP-1 in the blood plasma (2.3 times) 3 hours after surgery, $p < 0.05$, and 12 hours after surgery, the level of the studied chemokine increased by 6.7 times compared with the results obtained before surgery ($p < 0.05$). Patients in the second group had no increase in inflammatory markers after 3 hours, but after 12 hours after surgery, plasma CCL2 / MCP-1 level significantly increased in 2.2 times compared with the values of the chemokine before surgery ($p < 0.05$). In patients of group 3, the level of CCL2 / MCP-1 in blood plasma did not change statistically at 3 hours and 12 hours after surgery, although on average it decreased quantitatively. In the preoperative period the pain intensity ranked by the VAS scale averaged 7.8 scores and almost did not differ in the all study groups, but in the postoperative period, the degree of pain intensity was quantitatively the lowest in group 3 compared with 1 and 2 study groups.

CONCLUSION. The dynamics of plasma CCL2 / MCP-1 levels in the patients reflects the development of the general adaptation syndrome in response to trauma. The CCL2 / MCP-1 level is significantly influenced by the type of anesthesia. The multimodal approach to the pain management is considered as the most effective and optimal method in perioperative care of patients.

Keywords. Pain, analgesia, perioperative period, CCL2 / MCP-1

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Дмитрієв Д.В. – концепція дослідження, аналіз, інтерпретація даних, загальне керівництво, затвердження статті;
Назарчук О.А. – концепція дослідження, написання рукопису та його коректура;
Бабіна Ю.М. – збір, аналіз, інтерпретація даних, написання рукопису, робота з пацієнтами, аналіз, інтерпретація даних;
Фаустова М.О. – написання рукопису та його коректура, інтерпретація даних.