

УДК. 616-001-089.5:616-089

*Дмитрієв Д.В.*

## СТАТИСТИЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ АНАЛГЕЗІЇ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ДІТЕЙ

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова  
Курс анестезіології та інтенсивної терапії*

Дослідження проведені у 47 дітей (13,4 ± 2,4 років) прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини (24 дітей, 51%), пухлин заочеревинного простору (23 дітей, 49%) показало, що комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів показало, що використання схеми мультимодальної аналгезії для післяопераційного знеболення призводить до ефективною аналгезії після травматичних онкологічних оперативних втручань, що підтверджується даними статистичного аналізу. Доведено що ранній післяопераційний період у дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини може призводити до розвитку гіпералгезії, а застосування схеми мультимодальної аналгезії для післяопераційного знеболення призводить до зменшення проявів гіпералгезії.

**Ключові слова:** знеболення, післяопераційний період, гіпераалгезія, діти.

Відомо, що при активації TLR4 ЛПС пригнічується ГАМК-ергічна система, секретується у великій кількості ІЛ-1β, що пригнічує діяльність ГАМК-рецепторів за допомогою активації протеїнкінази С у нейронах, та сприяє підтриманню больового синдрому та розвитку гіпералгезії. Активація TLR-4 спричинює синаптичну пластичність, підтримує нейрозапалення, викликає аномальну нейронну діяльність [9, 10]. Локально впливати на біль, зокрема запального характеру, здатні клітини моноцитарно-макрофагальної системи завдяки наявності в них опіюїдних пептидів. При активації TLR4 моноцитів/макрофагів, окрім прозапальних цитокінів, виникає вихід опіюїдних пептидів з

останніх, що є одним із важливих механізмів антиноцицептивної системи [8]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку та асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю, та, відповідно, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіюїдів та потребою у підвищенні доз [3, 5, 8]. Для діагностики гіпералгезії стандартно виконують визначення больового порогу за допомогою монофіламентів Вон-Фрея в зоні післяопераційної рани, використовуючи монофіламенти у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що сприймається досліджуваним як больове відчуття [4, 6, 9]. В сучасній педі-

атричній анестезіологічній практиці центральні і периферичні регіонарні блокади є невід’ємними компонентами анестезіологічного забезпечення. Велика кількість лікарів розглядає регіонарні блокади не як альтернативу загальної анестезії, а в якості доповнення до останньої, дозволяючи значно зменшити концентрацію і дозування інгаляційних і внутрішньовенних анестетиків і наркотичних анальгетиків. Регіонарні блокади забезпечують виняткову по ефективності післяопераційну аналгезію зі збереженням свідомості, нормальним контролем вентиляції і низьким ризиком респіраторної депресії. Крім цього, результати експериментальних і клінічних досліджень, отримані в попередні роки, багато в чому відповіли на питання, які пов’язані з фізіологією методів регіонарної анестезії, фармакологією та фармакокінетикою місцевих анестетиків і технічним здійсненням регіонарних блокад [1, 3, 4, 5].

## 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%). В залежності від методики знеболення пацієнти були поділені на дві групи: перша група – 12 знеболювались безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу, 12 дітей 2 групи, які знеболювались методом комбінованої TAP-блок бупівакаїном; 3 група – 13 пацієнтів, які знеболю-

вались методом комбінованої спінально-епідуральної аналгезії (КСМЕА) та четверта група – 12 дітей знеболювались безперервною внутрішньовенною постійною інфузією кетаміну [2, 3, 4]. Всім хворим проводилось комплексне інтенсивне лікування: інфузійна та трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом “Hamillton C2” – режим ASV за параметрами ( $\text{FiO}_2$ , 30%, PEEP 2 см  $\text{H}_2\text{O}$ , PIP 15–20 см  $\text{H}_2\text{O}$ ), 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  $45^\circ$ , за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів Вон-Фрея (VFMs), здійснювали тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4г (39.216 mN) до 300г (2941.176 mN) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA), притискаючи монофіламенти у зростаючому порядку до поверхні шкіри під кутом  $90^\circ$ , 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 або більше за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани. Вміст толподібних рецепторів TLR-4 в сироватці

крові визначали імуноферментним методом за набором “Human TLR4 ELISA Kit” (NeoBiolab, США) у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до естрадіолу, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями естрадіолу – 0; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 25,0 нг/мл), 50 мкл ензимного кон’югату (стрептавідин-пероксидази), перемішували 10 с. Інкубували 60 хв. при 37°C у вологій камері для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них по 50 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хв. при 25°C, реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Проби сироватки крові, що зберігались при -20°C у мікропробірках Еппендорф. Всі проби придатні для проведення дослідження. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згортками не досліджувались. Дослідження біологічного матеріалу проводилось на кафедрі біологічної та загальної хімії НДКДЛ ВНМУ ім. М.І.Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.). Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І.Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Для оцінки наявності та сили зв’язку між ознаками застосовували рангову кореля-

цію Спірмена (аналог регресійного аналізу). Статистично значимою різницю між показниками вважали при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перша група – 12 пацієнтів, знеболювались безперервною внутрішньовенною інфузією фента-нілу 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-блок бупівакаїном 0,375% (Лонгокаїн, Юрія-Фарм). В групі ТАР – блоку після введеного наркозу 10–20 мл 0,375% бупівакаїна було введено в нейрон-фасціальний простір поперечного м’яза живота в ділянці трикутника Petit з обох сторін. Пункція виконувалась голкою для спінальної анестезії G 22 (В. Braun). Для візуалізації структур и контролю просування голки використовувався конвексний датчик 4–6 МГц (Logiq 100, GE, USA) [9]. 3 група – 13 пацієнтів, які знеболювались методом комбінованої спірально-епідуральної аналгезії (КСМЕА) бупівакаїном 0,5% (Лонгокаїн, Юрія-Фарм) в дозі 0,3–0,4 мкг/кг (середня доза  $0,35 \pm 0,2$  мкг/кг). КСМЕА анестезію проводили за стандартною методикою на рівні сегменту 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].

Для визначення способів математично-статистичної обробки отриманих експериментальних даних спочатку необхідно оцінити характер їх розподілу за всіма параметрами. Для параметрів, що мають нормальний або близький до

нормального розподілу, було використано метод параметричної статистики Т-критеріальний аналіз. Перевага даного методу полягає у можливості статистичного опису сукупності емпіричних даних, оцінювання генеральної сукупності за вибіркою, для стандартного нормування тестових балів і переведення їх у шкальні оцінки.

Для перевірки достовірності нормального розподілу отриманих даних застосовуємо метод залишкового аналізу, що полягає в оцінці залишкових значень на нормальній площині ймовірності, який показав достатньо близьке їх розташування до прямої, що відповідає нормальному закону розподілу (рис. 1). Тому, гіпотезу про

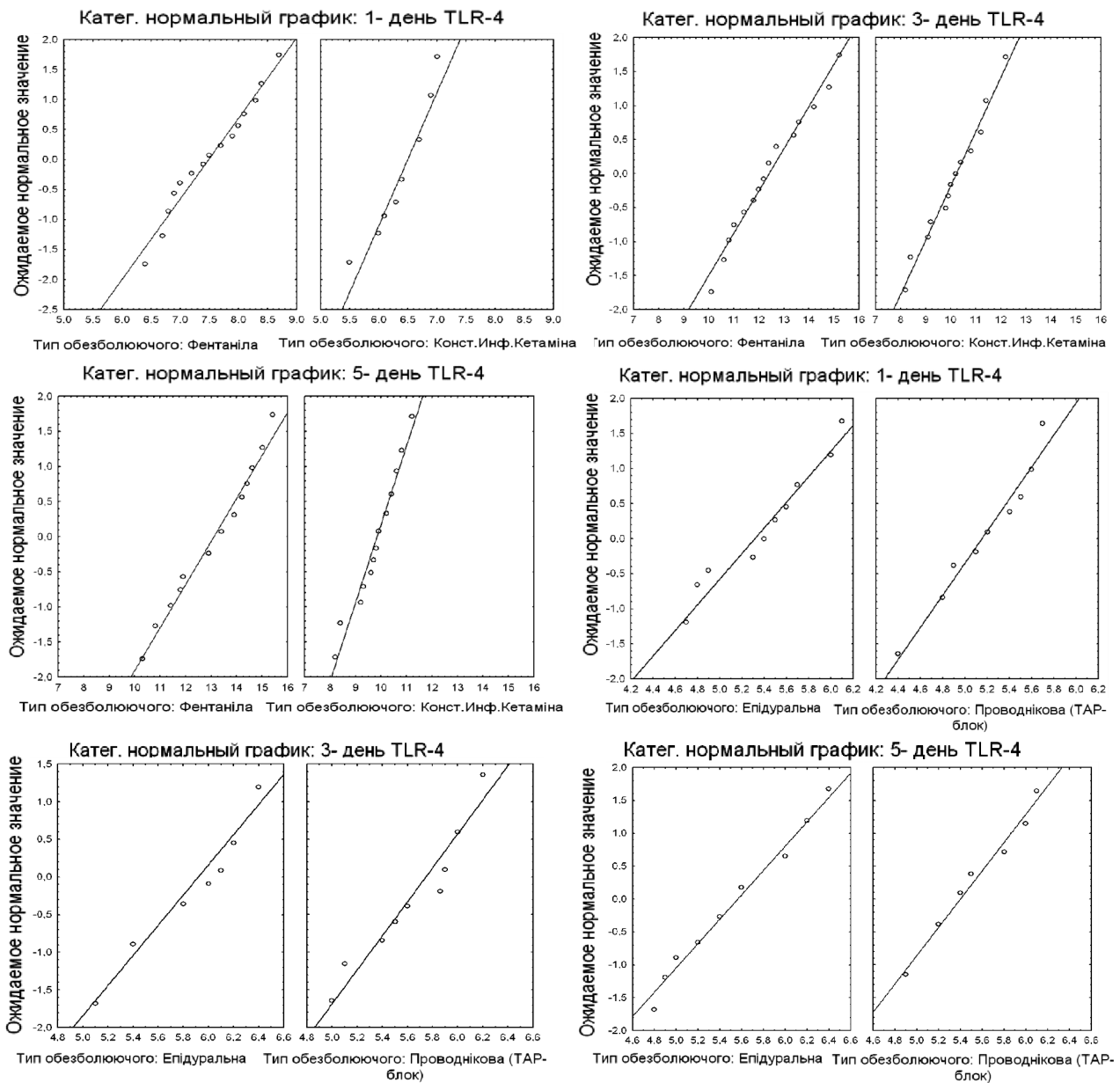


Рис. 1. Нормальність розподілу отриманих даних

нормальний розподіл помилок вважаємо адекватною.

Аналіз графічної залежності (рис.2) розподілу вихідних залишків від прогнозованих значень та їх діаграмне відтворення засвідчив, що вони мають хаотичний характер розташування на площині і в їх поведінці не спостерігається будь-якої закономірності. Грунтуючись на згаданих спостереженнях, можна зробити висновок, що залишки не мають кореляційних зв'язків між собою, тобто достатньою мірою отримані значення описують взаємозв'язок експериментальних величин та є адекватними.

Діаграмний аналіз статистичних характеристик отриманих даних засвідчив (рис. 3), що коефіцієнти їх асиметрії прямують до нуля, тобто розподіл експериментальних даних є

симетричним та апроксимується за нормальним законом.

За негативного значення асиметрії несиметричність вибірки за зміщенням центру розподіляється праворуч, у протилежному разі – навпаки. Негативний коефіцієнт ексцесу свідчить про закругленість піка досліджуваного розподілу, додатний – про загостреність вершин

Для ідентифікації якісної характеристики досліджуваних показників, а саме зменшення кількості TLR-4 тіл в залежності від типу знеболювального засобу було використано метод категоризованого аналізу, що базується на принципі числового групування вибірки пацієнтів та їх приналежності до певного класу препарату.

Вище означений аналіз засвідчив, що кількість TLR-4 тіл в групах де

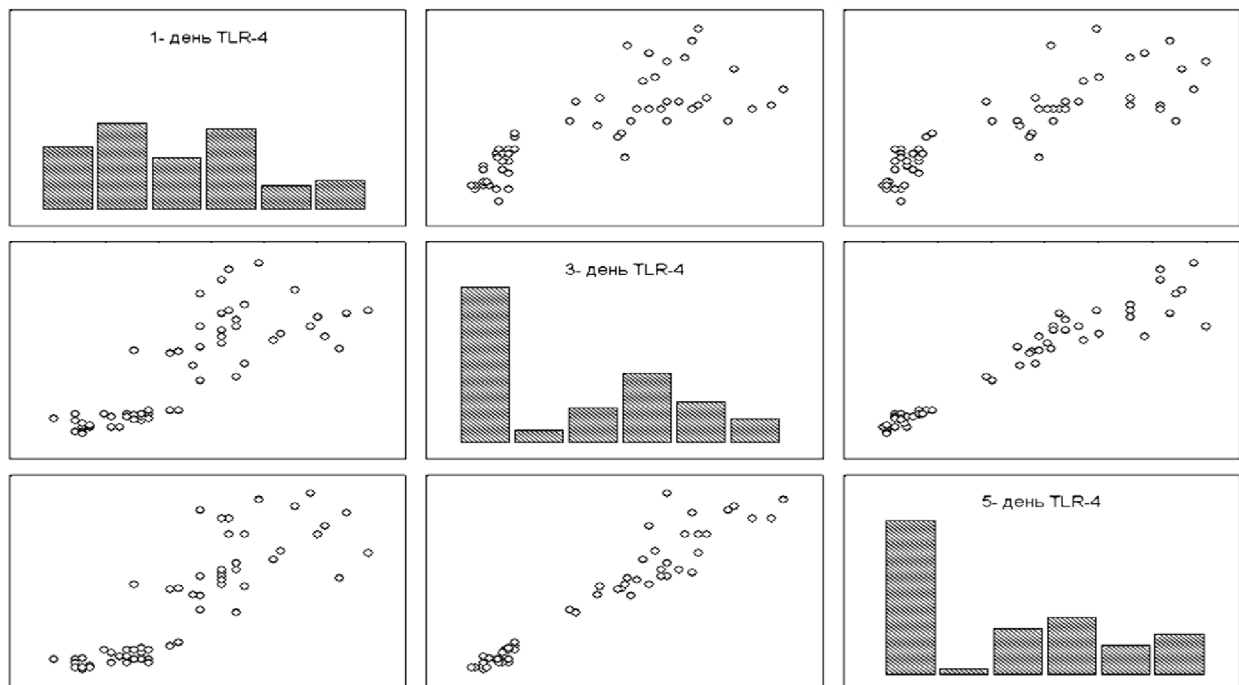


Рис. 2. Аналіз розподілу вихідних залишків від прогнозованих значень

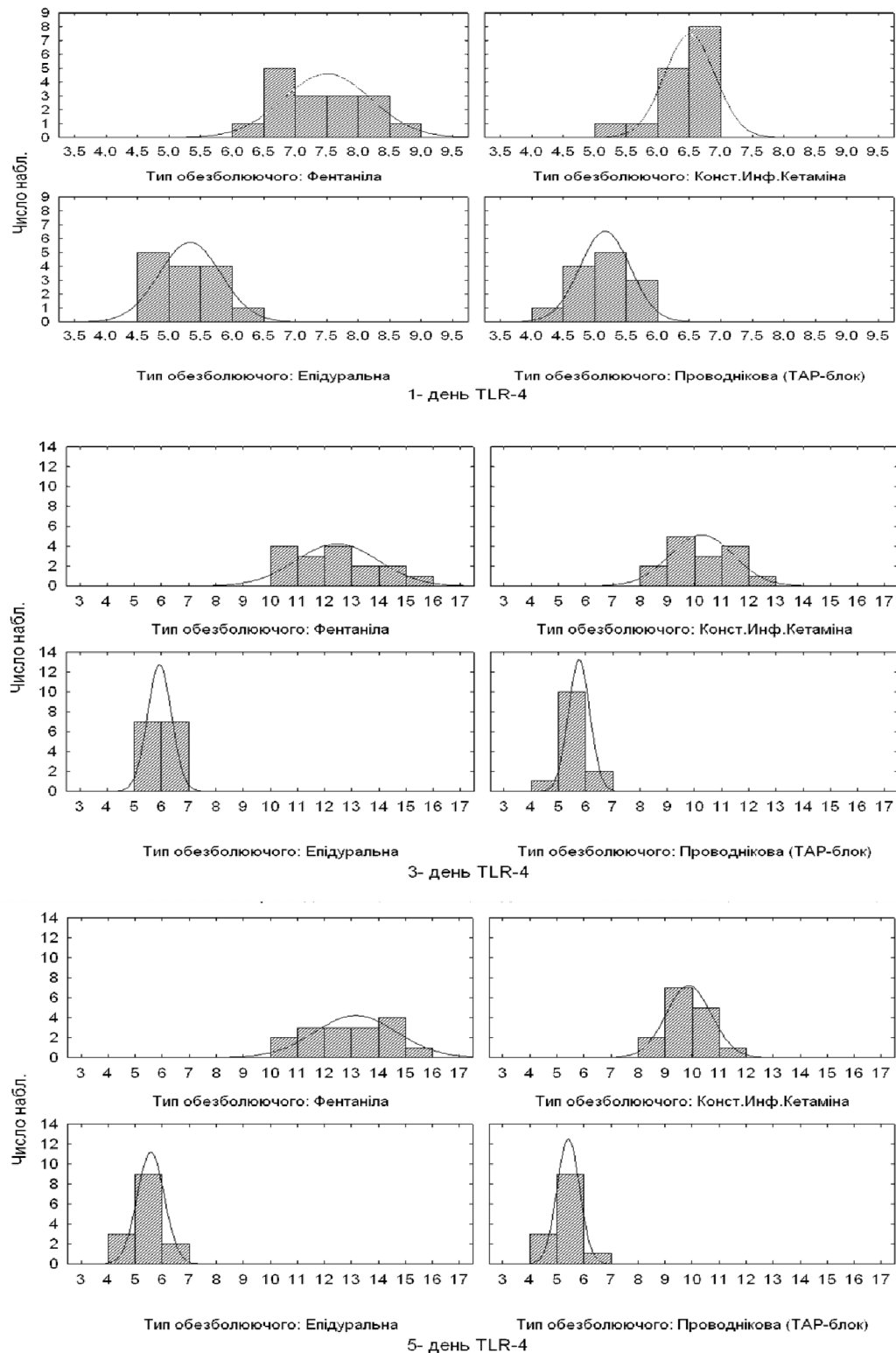


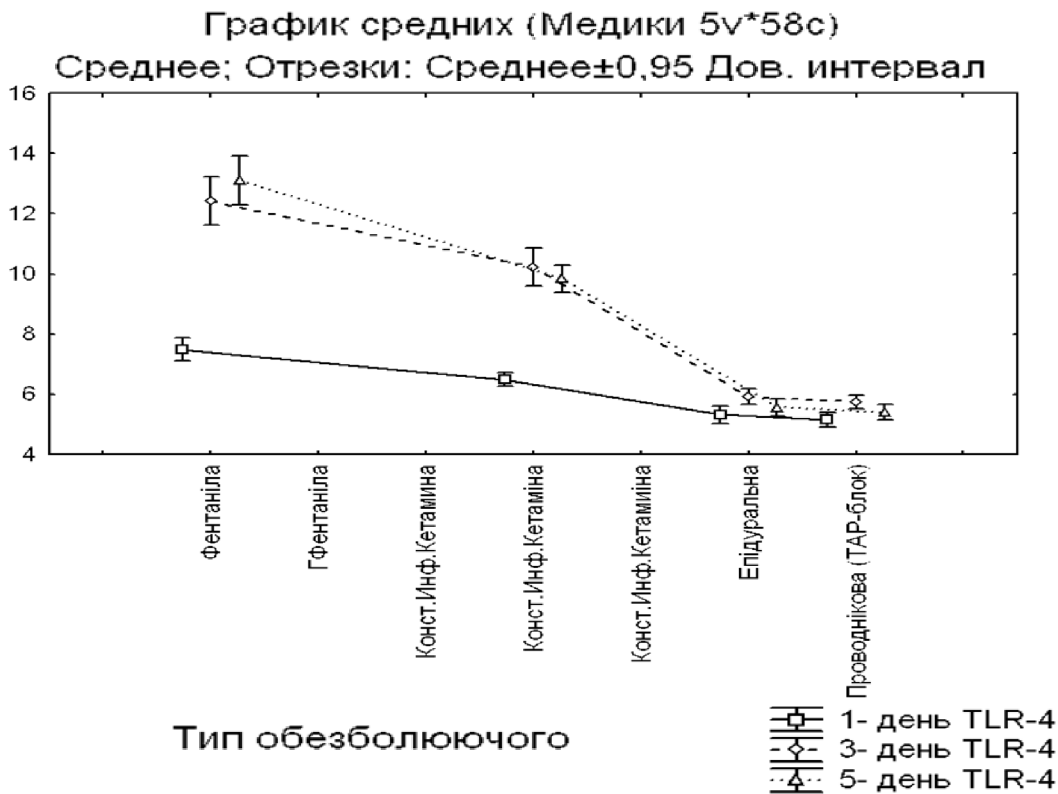
Рис. 3 Діаграмний аналіз статистичних характеристик отриманих даних

було впроваджено препарат ТАР – блоку значно менша на відміну від груп, де застосовувались препарати іншого типу (рис. 4).

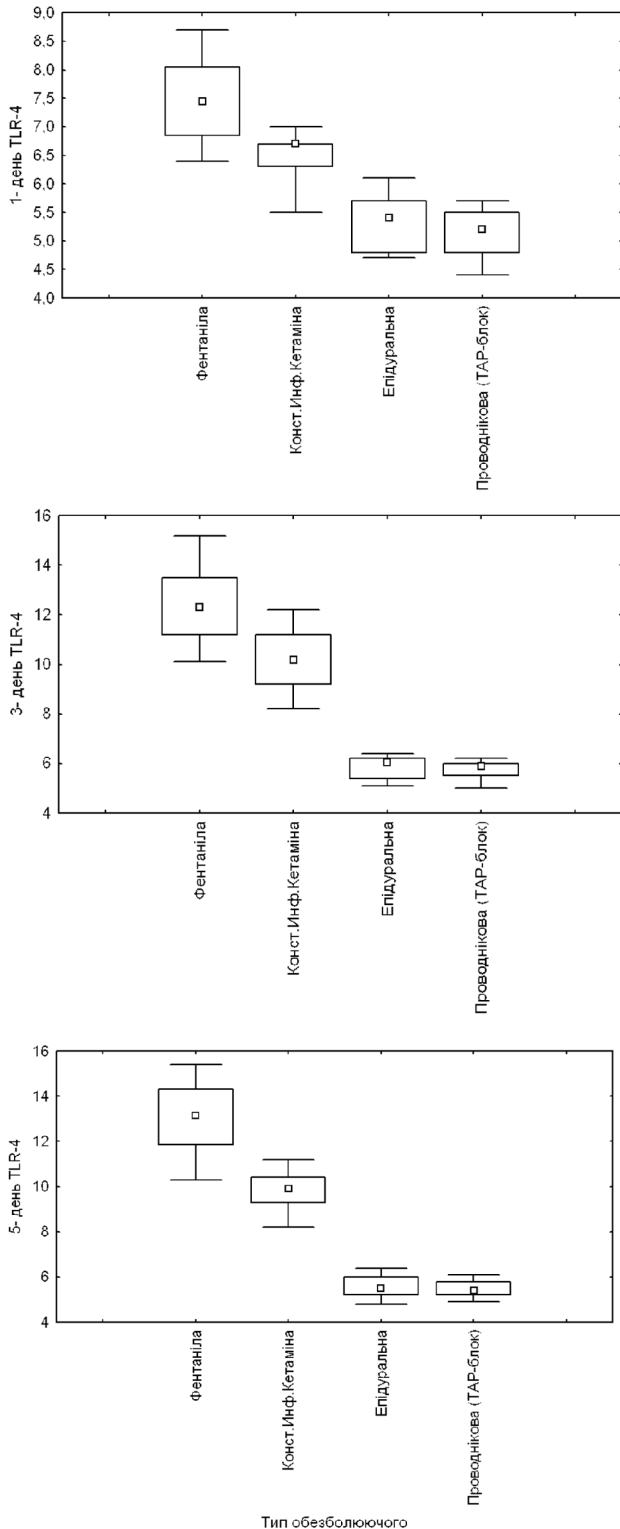
Також для визначення достовірності ефективного лікування впровадженим препаратом було проведено дисперсійний аналіз розмаху мод в залежності від типів знеболювального засобу (рис. 5). Даний аналіз засвідчив, що значне зменшення TLR-4 тіл спостерігається на 3 та 5 день досліджень у групах препаратів епідуральної та провідникової (ТАР блок) анестезії в межах 3-5 одиниць. Оскільки 1 день оцінки препаратів відображає нерегулярний характер впливу.

Аналіз домінуючої групи ефективно впроваджених препаратів відображає перевагу обезболюючого типу Провідникового ТАР-блоку, з найменшою кількістю TLR-4 тіл в постопераційній ділянці пацієнта 3,2–3,8 одиниць, що засвідчує його перевагу над іншими дослідними зразками.

Таким чином, ефективність використання методів мультимодальної аналгезії ґрунтується на можливості впливу на периферичний механізм механізми виникнення болю [9]. Проведення мультимодальної аналгезії дозволяє значно знизити потребу в опіоїдах, а їх комбінування може відновити аналгетичний потенціал останніх. Різні механізми дії даних



**Рис. 4.** Аналіз тенденції спаду кількості TLR-4 тіл в досліджуваних групах залежно від типу обезболюючого та днів дослідження.



**Рис. 5.** Аналіз дисперсійний аналіз розмаху мод в залежності від типів обезболюючого

препаратів дозволяють призначати їх у комбінації і в малих дозуваннях з метою досягнення значного анальгетичного ефекту, що і підтверджується даними статистичного аналізу.

## ВИСНОВКИ

1. Комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів показало, що використання схеми мультимодальної аналгезії для післяопераційного знеболення призводить до ефективної аналгезії після травматичних онкологічних оперативних втручань, що підтверджується даними статистичного аналізу.
2. Доведено, що ранній післяопераційний період у дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини може призводити до розвитку гіпералгезії, а застосування схеми мультимодальної аналгезії для післяопераційного знеболення призводить до зменшення проявів гіпералгезії, що підтверджується даними статистичного аналізу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айзенберг В.Л. Региональная анестезия в педиатрии / В.Л. Айзенберг., Г.Э. Ульрих., Л.Е. Цыпин., Д.В. Заболотский // Синтез Бук.- 2012.- 304с.
2. Кучин Ю.Л. Стрес-індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою/ Ю.Л. Кучин // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.- 2013.-№2 (Д).- С. 262-266.
3. Лесной И.И. Предупреждение развития хронического послеоперационного синдрома у хирургических больных / И. И.Лесной, В. И.Черный, К. Ю.Белка // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можсаєва. – 2012. – Т. 13 № 3. – С. 26 – 32.
4. Лісний І. І., Х. А. Закальська, К. Ю. Белка Оцінка ефективності епідуральної анестезії та аналгезії з дексметомідіном при хірургічних втручаннях в онкопроктології / Медицина Болю , №1 (1)- 2016 с.60-65
5. Лесной И.И., О.Е. Чечельницький, В.М. Емец. Неадекватный эпидуральный блок при обезболивании родов и возможности его предупреждения / Медицина Болю , №2 (1) – 2016.- с.59-64



6. *Потапов А. Л. Обезболивание после объёмных открытых абдоминальных операций – опиаты или эпидуральная аналгезия? / А. Л. Потапов, Ю. Ю. Кобеляцкий // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2011. – № 4. – С. 39 – 42.*
7. *Wilder-Smith O.H. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. /Wilder-Smith O.H., Arendt-Nielsen, L., // Anesthesiology.- 2006. -№104(3).- p. 601-607.*
8. *Lavand'homme, P. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery / Lavand'homme, P., De Kock, M.Waterloos, H.// Anesthesiology.- 2005.- №103(4).- p. 813-820.*
9. *Lee, M. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia / Lee, M., Silverman, S., Hansen, H., Patel, V., Manchikanti, L.// Pain Physician.- 2012.- №14(2).- p.145-161.*
10. *Celerier, E. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase / Celerier, E., Gonzalez, J.R., Maldonado, R // Anesthesiology.- 2006.- №104(3).- p. 546-555.*

**Дмитриев Д.В.**

### **СТАТИСТИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ АНАЛЬГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ**

Исследования проведены у 47 детей (13,4 ± 2,4 лет) прооперированных по поводу опухолей брюшной полости (24 детей, 51%), опухолей забрюшинного пространства (23 детей, 49%) показало, что комплексное изучение реакций болевой поведения, физиологических показателей и лабораторных стрессовых тестов показало, что использование схемы мультимодальной анальгезии для послеоперационного обезболивания приводит к эффективной анальгезии после травматических онкологических оперативных вмешательств, что подтверждается данными статистического анализа. Доказано, что ранний послеоперационный период у детей прооперированных по поводу опухолей брюшной полости может приводить к развитию гипералгезии, а применение схемы мультимодальной анальгезии для послеоперационного обезболивания приводит к уменьшению проявлений гипералгезии.

**Ключевые слова:** обезболивания, послеоперационный период, гипералгезия, дети.

**Dmytriev D.V**

### **THE STATISTICAL INTERPRETATION AND JUSTIFICATION OF METHODS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN CHILDREN**

The study conducted in 47 children (13,4 ± 2,4 years) operated on abdominal tumors (24 children, 51%), retroperitoneal tumors (23 children, 49%) indicated that a comprehensive study of reactions of pain behaviors, physiological parameters and laboratory stress tests showed that the use of multimodal analgesia scheme for postoperative pain relief leads to effective analgesia after traumatic cancer surgery, which was confirmed by statistical analysis. It is proved that early postoperative period in children operated on abdominal tumors may lead to the development of hyperalgesia and application circuit multimodal analgesia for postoperative pain relief leads to a decrease of hyperalgesia.

**Keywords:** analgesia, postoperative period, hyperalgesia, children.