

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДАЮЩЕЙ АНАЛГЕЗИИ ПРИ ЭКСТРЕННЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ

Альберт Валерьевич СТЕПАНОВ¹, Александр Анатольевич СМАГИН¹,
Виталий Валерьевич МОРОЗОВ²

¹ ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Проблема эффективности послеоперационной аналгезии остается актуальной, особенно у детей. Обезболивание у детей часто неадекватно. С целью повышения эффективности купирования острого болевого синдрома после экстренных лапароскопических операций у детей была оптимизирована схема антиноцицептивной терапии с использованием жидкой формы парацетамола. Выполнен анализ результатов применения внутривенной формы парацетамола у 64 детей с острой хирургической патологией органов брюшной полости, которым выполнены экстренные лапароскопические вмешательства. Доказан высокий антиноцицептивный эффект предложенной схемы предупреждающей аналгезии. Премедикация у детей парацетамолом не оказывает угнетающего действия на функции центральной нервной системы, не требует изменения стандартной схемы анестезии при лапароскопии, не приводит к продлению депрессивного влияния анестетиков на функцию ЦНС, что подтверждается результатами мониторингирования электрической активности коры головного мозга (BIS). Получены свидетельства о положительном влиянии назначения парацетамола на течение операционного стресса. Схема предупреждающей аналгезии с использованием жидкой формы парацетамола может быть рекомендована к широкому применению в экстренной хирургии.

Ключевые слова: лапароскопия, экстренная операция, парацетамол, послеоперационное обезболивание, цитокины, кортизол, BIS-мониторирование.

Послеоперационная аналгезия является одним из важнейших компонентов в системе общей интенсивной терапии хирургического больного, создающих условия комфортности пациентам. Развитие болевого синдрома в течение первых 4–5 часов после операции служит прогностически неблагоприятным фактором в плане формирования хронического болевого синдрома. При этом чем выше интенсивность острой послеоперационной боли, тем выше вероятность ее хронизации [3]. Одним из направлений совершенствования антиноцицептивной защиты стала так называемая предупреждающая (преэмптивная) аналгезия, основой которой является начало применения средств системной и/или регионарной анестезии и аналгезии перед нанесением хирургической травмы тканей с целью уменьшения ее активирующего воздействия на ноцицептивную систему [1, 4]. Несомненно, проблема эффективности послеоперационной аналгезии не может

рассматриваться в отрыве от проблемы ее безопасности, особенно если речь идет о пациентах детского возраста. Обезболивание у детей часто неадекватно – им назначают меньше анальгетиков, часто прекращают аналгезию преждевременно, считая, что сильные препараты опасны у детей из-за риска побочных эффектов и привыкания. Серьезной проблемой обезболивания у детей также являются трудности в оценке тяжести боли [5]. Особый интерес для детской анестезиологии представляет недавно вошедший в клиническую практику неопиоидный препарат – парацетамол для внутривенного введения (перфалган). Наличие формы парацетамола для парентерального введения позволяет использовать в системе мультимодальной анестезиологической защиты пациента дополнительные центральные неопиоидные механизмы, присущие только этому анальгетику (ингибирование циклооксигеназы-3, активация серотонинергического торможения боли на спи-

Степанов А.В. – аспирант

Смагин А.А. – д.м.н., проф., рук. лаборатории лимфодетоксикации

Морозов В.В. – д.м.н., проф., старший научный сотрудник, e-mail: doctor.morozov@mail.ru

нальном уровне, снижение продукции оксида азота в ЦНС, уменьшение спинальной гипералгезии, индуцированной N-метил-D-аспартатом и субстанцией Р [2]. Таким образом, парацетамолу присущи важные свойства, связанные с торможением нескольких звеньев процесса спинальной сенситизации и гипералгезии, лежащего в основе развития сильного послеоперационного болевого синдрома в случае недостаточной антиноцицептивной защиты [6].

Цель исследования – повысить эффективность купирования острого болевого синдрома после экстренных лапароскопических операций у детей путем оптимизации схемы антиноцицептивной терапии. Для достижения поставленной цели были сформулированы этапные задачи: патогенетически обосновать схему периоперационного применения внутривенной формы парацетамола при лапароскопических вмешательствах у детей; оценить антиноцицептивный эффект внутривенной формы парацетамола у детей после экстренных лапароскопических операций; изучить динамику неспецифических маркеров хирургического стресса при применении внутривенной формы парацетамола в периоперационном периоде; провести сравнительный анализ течения послеоперационного периода у детей с острой хирургической патологией органов брюшной полости при применении внутривенной формы парацетамола и стандартной схемы послеоперационного обезболивания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 64 пациента детского возраста с острой хирургической патологией органов брюшной полости, средний возраст составил $11,1 \pm 3,1$ года. Всем пациентам в экстренном порядке было выполнено хирургическое вмешательство в условиях мультимодальной общей анестезии – проводили эндотрахеальный наркоз на основе мидазолама, пропофола, фентанила и севофлюрана согласно принятой в клинике методике. В зависимости от схемы ведения периоперационного периода пациенты были разделены на две группы. Первую (контрольную) группу составили 32 пациента, которым ведение интра- и послеоперационного периода осуществляли по стандартной схеме. В послеоперационном периоде пациентам проводили антибактериальную, инфузионную терапию, обезболивание по стандартной схеме (внутримышечно промедол 0,1–0,2 мг/кг, трамал 1–2 мг/кг). Вторую (основную) группу составили 32 пациента, которым интраоперационно за 40 минут до окончания хирургического вмешательства осуществляли инфузию

раствора парацетамола 15 мг/кг. В послеоперационном периоде пациентам этой группы базисное обезболивание проводили с использованием раствора парацетамола в дозировке 15 мг/кг 2 раза в сутки, при необходимости сочетая его с опиоидами (промедол 0,1–0,2 мг/кг внутримышечно или трамал 1–2 мг/кг внутримышечно) в зависимости от травматичности операции. Максимальная суточная доза перфалгана не превышала 60 мг/кг. Группы исследования были сопоставимы по основным учетным признакам.

Причиной обращения в хирургический стационар у подавляющего большинства пациентов явился острый аппендицит (у 96,9 % детей, которым ведение периоперационного периода осуществляли по стандартной схеме, и у 90,7 % пациентов основной группы). При этом в большинстве случаев (у 53,1 % пациентов контрольной группы и 59,4 % пациентов основной группы) имела место флегмонозная форма, также значительным (34,4 и 21,9 % соответственно) было количество пациентов с гангренозной формой острого аппендицита.

Содержание лейкоцитов и СОЭ определяли общелабораторными методами, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по формуле Кальф-Калифа: $ЛИИ = ((4МЛ + 3Ю + 2П + С) \times (ПЛ + 1)) / ((М + Л) \times (Э + 1))$, где МЛ – относительное содержание (%) миелоцитов, ПЛ – плазматических клеток, Ю – юных, П – палочкоядерных, С – сегментоядерных, М – моноцитов, Л – лимфоцитов, Э – эозинофилов. Содержание кортизола в сыворотке крови определяли иммунохимическим методом на анализаторе Access (Beckman Coulter Inc., США), цитокинов IL-6, TNF- α , IL-10 – с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) по инструкции производителя на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм. Оценку интенсивности болевых ощущений проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) – у детей в возрасте от 3 до 12 лет использовали шкалу лиц Oucher, у детей старше 12 лет использовали ВАШ с балльной оценкой ощущений, где 0 баллов – «Нет боли», 10 баллов – «Невыносимая боль». Регистрацию биспектрального индекса проводили с помощью монитора А-2000 XP (Aspect Medical System Inc., США). Нормативные показатели BIS соответствуют: 90–100 – ясному сознанию, 80–90 – легкой седации, 60–80 – глубокой седации, 40–60 – хирургической стадии анестезии.

При выполнении статистической обработки полученных данных применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление

средних величин, стандартных ошибок, 95%-го доверительного интервала; достоверность различий между средними оценивали с помощью критерия t Стьюдента; в частотных распределениях показателей в сравниваемых группах – критерия χ^2 . Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование детей, оперированных по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости, позволило выявить особенности течения раннего послеоперационного периода на фоне применения внутривенной формы парацетамола. Прежде всего, интраоперационное назначение инфузии перфалгана отразилось на динамике одного из общепринятых биохимических маркеров операционного стресса – содержания кортизола в крови. Его повышение наблюдается у больных перед операцией, во время хирургического вмешательства с достоверным возрастанием к концу операции, при этом степень активации надпочечниковой системы находится в прямой зависимости от травматичности оперативного вмешательства.

Забор крови для определения содержания кортизола осуществляли перед операцией и далее в послеоперационном периоде через 12, 24, 36 и 48 ч после хирургического вмешательства. Нормальным считали содержание кортизола в крови в пределах 3–21 мкг/дл. Согласно полученным данным, колебания уровня кортизола в крови у пациентов обеих групп на всех этапах исследования происходили в пределах референсных значений этого показателя. При этом через 12 ч после хирургического вмешательства концентрация кортизола в крови у пациентов, получавших лечение по стандартной схеме ($20,12 \pm 1,65$ мкг/дл), достоверно ($p < 0,05$) превысила величину показателя на фоне применения перфалгана ($13,16 \pm 4,50$ мкг/дл).

Динамика маркеров воспалительной реакции (СОЭ, лейкоцитоз, ЛИИ) у детей, оперированных по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости, также имела свои отличия на фоне назначения внутривенной формы парацетамола. Так, к 7-м суткам послеоперационного периода у детей, леченных по стандартной схеме, сохранялись повышенными содержание лейкоцитов в периферической крови и СОЭ (в 21,9 и 43,8 % случаев соответственно). В группе пациентов, которым интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде был назначен пер-

фалган, к 7-м суткам после хирургического вмешательства лейкоцитоз наблюдался лишь в 3,1 % случаев, повышение СОЭ сохранялось у 28,1 % детей. Достоверное снижение ЛИИ мы наблюдали у пациентов второй (основной) группы уже к 1-м суткам после операции.

При предоперационном обследовании достоверных различий в состоянии цитокинового профиля сыворотки крови между группами сравнения не выявлено. Однако через 6 часов после операции на фоне применения внутривенной формы парацетамола концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови увеличивалась, хотя и достоверно по сравнению с исходными данными, но менее выражено, чем у пациентов контрольной группы: так, повышение содержания IL-6 и TNF α достигло соответственно 86 и 96 % у пациентов первой группы, в то время как у лиц второй группы – соответственно 20 и 32 %. Напротив, прирост концентрации противовоспалительного IL-10 был в большей степени выражен у пациентов, в периоперационном периоде получавших перфалган (93 %), чем у пациентов контрольной группы (49 %).

По истечении первых суток послеоперационного периода повторное определение уровня цитокинов сыворотки крови позволило выявить, что применение внутривенной формы парацетамола способствовало более выраженному уменьшению концентрации провоспалительных агентов (уровень IL-6 снизился у пациентов основной группы до исходного).

Традиционно период по истечении 48 часов после операции считается тем временным «окном», когда стресс-обусловленное повышение содержания цитокинов в крови должно быть ликвидировано, естественно, при условии неосложненного течения послеоперационного периода. Наше исследование показало, что у пациентов основной группы сывороточный уровень как провоспалительного IL-6, так и противовоспалительного IL-10 через 48 часов после операции был достоверно ниже исходного ($p < 0,05$), что можно объяснить реализацией противовоспалительного эффекта внутривенной формы парацетамола у детей с острой патологией органов брюшной полости (см. таблицу).

Несмотря на отчетливую положительную динамику лабораторных маркеров воспалительного процесса на фоне назначения внутривенной формы парацетамола, динамика температурной реакции в группах исследования существенных различий не имела.

BIS-мониторинг является эффективным средством «обратной связи» для поддержания адекватного уровня анестезиологической защиты.

Таблица

Динамика концентрации цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови в группах исследования

Группа пациентов	IL-6	IL-10	TNF α
До операции:			
контрольная	9,45 $\pm$ 0,74	17,58 $\pm$ 1,67	8,05 $\pm$ 0,64
основная	10,28 $\pm$ 0,66	16,88 $\pm$ 1,04	7,15 $\pm$ 0,57
Через 6 ч после операции:			
контрольная	17,61 $\pm$ 1,032	26,13 $\pm$ 2,242	15,81 $\pm$ 1,332
основная	12,32 $\pm$ 0,591,2	32,52 $\pm$ 1,981,2	9,44 $\pm$ 0,631,2
Через 24 ч после операции:			
контрольная	14,92 $\pm$ 0,622	28,80 $\pm$ 2,652	13,32 $\pm$ 1,022
основная	9,26 $\pm$ 0,771	25,62 $\pm$ 2,032	11,67 $\pm$ 0,902
Через 48 ч после операции:			
контрольная	9,35 $\pm$ 0,87	16,34 $\pm$ 2,21	14,46 $\pm$ 0,672
основная	5,24 $\pm$ 0,471,2	10,40 $\pm$ 0,821,2	8,01 $\pm$ 0,641

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: 1 – контрольной группы, 2 – до операции.

При сравнении значений BIS в группе с использованием внутривенной формы парацетамола в состав премедикации (за 40 мин до операции) с данными BIS при применении стандартной схемы анестезиологического пособия на всех этапах операции статистически значимых различий не обнаружено, что позволило сделать вывод об отсутствии углубления анестезии под влиянием парацетамола. Соответственно, не требуется коррекции стандартной схемы анестезии по причине глубокой депрессии функции ЦНС на основном этапе хирургического вмешательства. Также не было выявлено пролонгации депрессивного влияния анестетиков на функцию ЦНС на фоне применения перфалгана в послеоперационном периоде.

Следовательно, включение перфалгана в схему премедикации перед выполнением лапароскопических операций на органах брюшной полости у детей не требует в дальнейшем какой-либо коррекции традиционной схемы анестезии, поскольку, согласно нашим результатам интраоперационного BIS-мониторинга, этот препарат не вызывает углубления депрессивного влияния анестетиков на функцию ЦНС.

Оценка качества послеоперационного обезболивания в группах исследования показала достоверные различия интенсивности болевого синдрома, начиная со 2-х суток послеоперационного периода. К 3-м суткам после хирургического вмешательства только один пациент основной группы предъявлял жалобы на боль (3,1 % наблюдений), тогда как на фоне лечения по стандартной схеме количество пациентов, у которых болевой синдром сохранялся, достигало 53,1 %. Нежела-

тельные явления и побочные реакции на фоне применения внутривенной формы парацетамола мы наблюдали лишь в 3,1 % случаев – у одного пациента в 1-е сутки после операции двукратно возникла рвота. Следует отметить, что лапароскопические операции характеризуются весьма выраженным эметогенным эффектом. Мы полагаем, что адекватный обезболивающий эффект перфалгана и отсутствие у него эметогенных свойств позволяют предотвратить такое неприятное осложнение, как послеоперационная тошнота и рвота, что является важным аспектом хорошей послеоперационной реабилитации после лапароскопических вмешательств у детей.

Ретроспективная оценка качества послеоперационного обезболивания была выполнена на основании данных опросника, заполняемого пациентами или их родителями (для детей дошкольного и младшего школьного возраста) при выписке из стационара. Согласно полученным данным, только 6,3 % детей, которым послеоперационное обезболивание проводили по стандартной схеме, оценили его качество как отличное. В большинстве наблюдений отмечено удовлетворительное (53,1 %) или хорошее (40,6 %) качество послеоперационного обезболивания. Среди пациентов, получавших интраоперационно и в послеоперационном периоде внутривенную форму парацетамола, в большинстве наблюдений (75,0 %) послеоперационное обезболивание оценено как хорошее, отличное качество послеоперационного обезболивания отмечено у 15,6 % пациентов, удовлетворительное – у 9,4 % пациентов. Статистический анализ выявил достоверность различий полученных данных о процентном распределе-

нии той или иной степени удовлетворенности пациентов качеством послеоперационного обезболивания между группами ($\chi^2 = 45,737$; $p < 0,001$).

Таким образом, проведенное исследование и данные литературы указывают на важную роль неопиоидного анальгетика парацетамола в системе мультимодальной защиты пациента от боли в детской хирургической практике. Применение внутривенной формы парацетамола расширяет возможности обеспечения эффективного и безопасного послеоперационного обезболивания у детей при значительном сокращении потребности в дополнительном введении анальгетиков и снижении связанных с этим побочных эффектов, способных осложнить состояние оперированного пациента. За счет высокой безопасности препарата показания к его назначению оперированным пациентам с целью обезболивания более широки, чем у нестероидных противовоспалительных средств.

Еще одной важной особенностью перфалгана мы считаем то, что препарат готов к применению. Особенно это актуально в экстренной анестезиологии, а также при лечении острой послеоперационной боли. Готовая форма экономит время медперсонала, снижает затраты на расходный материал, уменьшает вероятность ошибки дозирования, снижает риск контаминации. Применение перфалгана в схеме интенсивной терапии детей, оперированных по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости, позволяет снизить напряженность хирургического стресса, уменьшить проявления системной воспалительной реакции, достичь более высокой степени удовлетворенности пациентов качеством послеоперационного обезболивания. Следовательно, становятся близкими к своему разрешению основные задачи послеоперационного обезболивания: повышение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде, ускорение послеоперационной функциональной реабилитации, снижение частоты послеоперационных осложнений, сокращение пребывания пациентов в клинике.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная схема применения внутривенной формы парацетамола при экстренных лапароскопических вмешательствах у детей является эффективной в силу своей патогенетической ориентации за счет воздействия на различные механизмы и уровни формирования послеоперационного болевого синдрома, что нашло подтверждение в результате оценки динамики купирования послеоперационного болевого синдрома в основной группе исследования (ВАШ, ретро-

спективный анализ удовлетворенности качеством обезболивания).

2. Использование внутривенной формы парацетамола у детей после экстренных лапароскопических операций обеспечивает высокий антиноцицептивный эффект, что проявляется в достоверно более быстром снижении болевых ощущений уже ко вторым суткам, подтверждается отличной оценкой качества обезболивания на основании данных ретроспективного опроса.

3. Премедикация у детей парацетамолом не оказывает депрессивного влияния на функцию ЦНС, не требует коррекции стандартной схемы анестезии, не приводит к пролонгации депрессивного влияния анестетиков на функцию ЦНС в непосредственном послеоперационном периоде, что подтверждается результатами BIS-мониторинга.

4. На фоне периоперационного применения внутривенной формы парацетамола у детей при экстренных лапароскопических операциях достоверно снижается уровень кортизола в крови, быстрее происходит нормализация стрессобусловленного повышенного содержания провоспалительных и противовоспалительного цитокинов, что свидетельствует о положительном влиянии назначения парацетамола на течение операционного стресса.

5. В послеоперационном периоде у детей с острой хирургической патологией органов брюшной полости при применении внутривенной формы парацетамола достигается эффективное купирование острого болевого синдрома после лапароскопических операций по сравнению со стандартной схемой послеоперационного обезболивания, регистрируется выраженная положительная динамика – достоверно снижается частота случаев лейкоцитоза, быстрый регресс повышенного СОЭ, ЛИИ, что коррелирует с положительной динамикой клинических критериев течения ближайшего послеоперационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кириенко П.А., Ширяев М.И., Викторов А.А., Гельфанд Б.Р. Послеоперационная боль и аналгезия: опыт применения парацетамолсодержащих препаратов // *Consilium Medicum*. 2006. 8. (1). 12–16.
2. Овечкин А.М. Послеоперационный болевой синдром: клинко-патофизиологическое значение и перспективные направления терапии // *Consilium Medicum*. 2005. 7. (6). 486–490.
3. Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С. Место парацетамола (Перфалган) в мультимодальной послеоперационной аналгезии // *Рус. мед. журн.* 2006. 14. (28). 2009–2014.

4. Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. Concomitant use of non-opioid analgesics and morphine after major surgery – is there a clinically relevant morphine sparing effect? A meta-analysis of randomized trials // Eur. J. Anaesthesiol. 2005. 22 (Suppl. 34). 186. A-726.

5. Hay A.D., Redmond N., Fletcher M. Antipyretic drugs for children // BMJ. 2006. 333. (7557). 4–5.

6. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Project chairman N. Rawal, 2005. 57 p.

EVALUATION OF PREVENTIVE ANALGESIA FOR EMERGENCY OPERATIONS ON THE ABDOMINAL ORGANS IN CHILDREN

Albert Valer'evich STEPANOV¹, Aleksander Anatol'yevich SMAGIN¹,
Vitaly Valer'evich MOROZOV²

¹ Institute of Clinical and Experimental Lymphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS,
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 8

The problem of post-operative analgesia effectiveness remains relevant especially for children. Pain management in children is often inadequate. The scheme of antinociceptive therapy with the acetaminophen liquid form has been optimized in order to increase the effectiveness of the acute pain relief after emergency laparoscopic surgery in children. Analysis of the results of intravenous form of paracetamol use in 64 children with acute surgical diseases of abdominal cavity underwent emergency laparoscopic procedures has been carried out. The high antinociceptive effect of the proposed scheme of preventive analgesia has been proved. The children premedication with paracetamol does not exert the suppressive effect on the central nervous system functions, requires no changes of the anesthesia standard scheme for laparoscopic surgery, does not lead to the extension of the anesthetics depressive effect on the central nervous system function, as demonstrated by monitoring the electrical activity of the cerebral cortex (BIS). Evidence of positive effect of the paracetamol use during the operational stress has been found. The scheme of preventive analgesia using the liquid form of acetaminophen can be recommended for widespread use in emergency surgery.

Key words: laparoscopy, emergency surgery, paracetamol, postoperative analgesia, cytokines, cortisol, BIS-monitoring.

Stepanov A.V. – postgraduate student

Smagin A.A. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of the lymphodetoxication

Morozov V.V. – doctor of medical sciences, professor, senior researcher, e-mail: doctor.morozov@mail.ru