

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДАЮЩЕЙ АНАЛГЕЗИИ ПРИ ЭКСТРЕННЫХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ

Морозов В. В.¹, Степанов А. В.¹, Патрушев А. Ю.¹

¹ *Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск
г. Новосибирск, Россия (630090, пр. Академика Лаврентьева, 8), doctor.morozov@mail.ru*

В статье приведён собственный опыт использования парентеральной формы парацетамола при выполнении лапароскопических операций у детей по поводу острой хирургической патологии. Проведен анализ 64 историй болезни. Была оценена эффективность купирования острого болевого синдрома после экстренных лапароскопических операций (визуальная аналоговая шкала, ретроспективная оценка качества обезболивания). Изучено влияние внутривенной формы парацетамола на течение анестезии (оценка биспектрального индекса). Оценена динамика неспецифических маркеров хирургического стресса в периоперационном периоде (кортизол, интерлейкины 6,10, фактор некроза опухоли- α) на фоне применения парацетамола. Проведен сравнительный анализ предлагаемой методики и стандартных протоколов анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания. Приведены доказательства безопасности и эффективности использования внутривенной формы парацетамола в схеме предупреждающей аналгезии у детей при экстренных операциях на органах брюшной полости.

Ключевые слова: лапароскопическая операция, парацетамол, предупреждающая аналгезия.

POSSIBLE PREVENTATIVE ANALGESIA FOR EMERGENCY LAPAROSCOPIC SURGERY OF THE ABDOMEN IN CHILDREN

Morozov V.V.¹, Stepanov A.V.¹, Patrushev A.Y.¹

¹ *Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS, Novosibirsk
Novosibirsk, Russia (630090, Academician Lavrentiev av. 8), doctor.morozov@mail.ru*

The article contains their own experience with parenteral paracetamol when performing laparoscopic surgery in children for acute surgical pathology. An analysis of 64 case histories. Evaluated the efficacy relief of acute pain after emergency laparoscopic surgery (visual analogue scale, retrospective assessment of the quality analgesia). The effect of the intravenous form of acetaminophen on the course of anesthesia (Bispectral Index score). Characterized the dynamics of non-specific marker of surgical stress in the perioperative period (cortisol, 6.10 interleukins, tumor necrosis factor- α) during treatment with acetaminophen. A comparative analysis of the proposed method and the standard protocols of anesthetic management and postoperative analgesia. Proofs of safety and efficacy of the use of intravenous paracetamol in the form of the scheme warning analgesia in children with emergency operations in the abdominal cavity.

Keywords: laparoscopic surgery, acetaminophen, preventive analgesia.

Введение. Адекватное обезболивание является следствием глубокого понимания механизмов боли как интегрального фактора отрицательного воздействия на основные функциональные показатели организма и возможной причины возникновения осложнений послеоперационного периода [1]. Также известно, что развитие болевого синдрома в течение первых 4–5 часов после операции является прогностически неблагоприятным фактором в плане формирования хронического болевого синдрома. При этом, чем выше интенсивность острой послеоперационной боли, тем выше вероятность её хронизации [4].

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 её активирующего воздействия на ноцицептивную систему [5, 6]. Концепция мультимодальной анальгезии предусматривает одновременное назначение двух и более методов обезболивания, влияющих на различные звенья формирования болевого синдрома (трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию) и позволяющих достичь адекватной анальгезии при минимуме побочных эффектов. Её основой является назначение неопиоидных анальгетиков (у пациентов с болями средней и высокой интенсивности в сочетании с использованием опиоидов) и методов регионарной анальгезии [4, 5].

Обезболивание у детей часто неадекватно – детям назначают меньше анальгетиков, часто прекращают анальгезию преждевременно, считая, что сильные анальгетики опасны у детей из-за риска побочных эффектов и привыкания. Серьёзной проблемой обезболивания у детей также являются трудности в оценке тяжести боли [6]. Особый интерес для детской анестезиологии представляет недавно вошедший в клиническую практику неопиоидный препарат – парацетамол для внутривенного введения (Перфалган). Среди всех существующих неопиоидных анальгетиков системного действия для применения в хирургии парацетамол отличается наибольшей безопасностью. Наличие формы для парентерального введения позволяет использовать в системе мультимодальной анестезиологической защиты пациента дополнительные центральные неопиоидные механизмы, присущие только парацетамолу (ингибирование циклооксигеназы-3, активация серотонинергического торможения боли на спинальном уровне, снижение продукции оксида азота в ЦНС, уменьшение спинальной гипералгезии, индуцированной NMDA и субстанцией «Р») [2]. Эти важные свойства делают актуальным и востребованным использование парацетамола для разработки схем адекватной антиноцицептивной защиты у детей [3, 6].

В исследовании с целью оценки эффективности купирования острого болевого синдрома после экстренных лапароскопических операций у детей с использованием парентеральной формы парацетамола, оптимизации схемы антиноцицептивной терапии были поставлены **задачи:** обосновать схему периоперационного применения внутривенной формы парацетамола при лапароскопических вмешательствах у детей, оценить антиноцицептивный эффект внутривенной формы парацетамола, изучить динамику неспецифических маркеров хирургического стресса и провести сравнительный анализ эффективности по сравнению со стандартными протоколами анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания.

Материал и методы исследования. 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 (с обеспечением проходимости дыхательных путей при помощи эндотрахеальной трубки или ларингеальной маски) 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 («1К») 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 (промедол 0,1–0,2 мг/кг внутримышечно, трамал 1–2 мг/кг внутримышечно).

Вторую, основную группу («2О»), 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. Длительность назначения внутривенной формы парацетамола не превышала 3-х дней.

Группы исследования были сопоставимы по основным учётным признакам (возраст, пол, давность заболевания, причина обращения, сопутствующие заболевания). Распределение пациентов по нозологии представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по нозологии

Нозология	Количество случаев в группах, чел.	
	Контрольная	Основная
Острый катаральный аппендицит	3 (9,4 %)	3 (9,4 %)
Острый флегмонозный аппендицит	17 (53,1 %)	19 (59,4 %)
Острый гангренозный аппендицит	11 (34,4 %)	7 (21,9 %)
Острый гангренозный дивертикулит	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)
Перекрут кисты яичника	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)
Апоплексия яичника	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)
Инородное тело кишечника	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)

Методы исследования включали в себя: общий анализ периферической крови, расчёт лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), определение уровня кортизола и концентрации цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-10) в сыворотке крови, оценку интенсивности болевых ощущений (ВАШ), исследование биспектрального индекса (BIS). BIS-

мониторинг проводили на всех этапах операции: от момента поступления пациента в операционную до перевода в профильное отделение (использовали монитор А-2000 ХР (Aspect Medical System Inc, США).

Результаты исследований

Были выявлены некоторые особенности течения раннего послеоперационного периода на фоне применения внутривенной формы парацетамола. Колебания уровня кортизола в крови у пациентов обеих групп на всех этапах исследования происходили в пределах референсных значений этого показателя. Тем не менее, через 12 часов после хирургического вмешательства концентрация кортизола в крови у пациентов, получавших лечение по стандартной схеме, достоверно превысила её значения на фоне применения Перфалгана ($20,12 \pm 1,65$ мкг/дл vs $13,16 \pm 4,50$ мкг/дл; $p < 0,05$).

Динамика маркеров воспалительной реакции также имела свои отличия. Так, к 7-м суткам послеоперационного периода на фоне проведения лечения по стандартной схеме у 21,9 % детей сохранялись повышенные значения количества лейкоцитов в периферической крови, в 43,8 % наблюдений сохранялась повышенная СОЭ. В группе пациентов, которым был назначен Перфалган, к 7-м суткам после хирургического вмешательства лейкоцитоз наблюдался лишь в 3,1 % случаев, повышение СОЭ сохранялось у 28,1 % детей. Достоверное снижение величины ЛИИ мы наблюдали у пациентов группы «20» уже к 1-м суткам после операции. Температурная реакция в группах исследования существенных отличий не имела.

При предоперационном обследовании мы не выявили достоверных отличий в состоянии цитокинового профиля сыворотки крови между группами сравнения. Однако через 6 часов после операции на фоне применения внутривенной формы парацетамола прирост концентрации провоспалительных цитокинов был хотя и достоверным по отношению к исходным данным, но менее выраженным, чем у пациентов группы «1К». Так, повышение средних значений сывороточной концентрации IL-6 на этой временной отметке достигло 86 % у пациентов группы «1К» против 20 % у пациентов группы «20». Для TNF α прирост концентрации через 6 часов после операции достигал, соответственно, 96 % и 32 %. Напротив, уровень противовоспалительного IL-10 в сыворотке крови был в большей степени выражен у пациентов, в периоперационном периоде получавших Перфалган, – через 6 часов после операции 93 % vs 49 % у пациентов контрольной группы. По истечении первых суток после операции применение внутривенной формы парацетамола способствовало более выраженному снижению 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 уровня цитокинов должно быть

ликвидировано, естественно, при условии неосложнённого течения послеоперационного периода. У пациентов основной группы уровень ПЛ-6 и ПЛ-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.

BIS-мониторинг (интегральная оценка ЭЭГ) является эффективным средством оценки глубины анестезии. Согласно полученным данным, применение Перфалгана не оказывало депрессивного влияния на функцию ЦНС непосредственно после введения, не требовало 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 непосредственном послеоперационном периоде.

Оценка качества послеоперационного обезболивания в группах исследования показала достоверные отличия интенсивности болевого синдрома, начиная со 2-х суток послеоперационного периода. К 3-м суткам после хирургического вмешательства только 1 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 %.

Ретроспективная оценка качества послеоперационного обезболивания была выполнена на основании данных опросника, заполняемого пациентами или их родителями при выписке из стационара. Только 6,3 % детей, которым послеоперационное обезболивание проводили по стандартной схеме, оценили его качество как «отличное». В большинстве наблюдений было отмечено удовлетворительное (53,1%) или хорошее (40,6%) качество послеоперационного обезболивания. Среди пациентов, получавших внутривенную форму парацетамола, в большинстве наблюдений (75%) послеоперационное обезболивание было оценено как «хорошее». Отличное качество отмечено 15,6 % пациентов, удовлетворительную оценку дали 9,4 % пациентов (отличия между группами статистически достоверны, $\chi^2=45,737$; $p < 0,001$).

Нежелательные явления и побочные реакции на фоне применения внутривенной формы парацетамола мы наблюдали лишь в 3,1 % случаев – у 1 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.

Обсуждение

Таким образом, выполненная оценка антиноцицептивного эффекта внутривенной формы парацетамола при включении этого препарата в схему преэмптивной аналгезии при лапароскопических вмешательствах по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости у детей выявила её высокую эффективность в купировании острого послеоперационного болевого синдрома. Доказано, что введение внутривенной формы парацетамола интраоперационно не приводит в дальнейшем к необходимости коррекции схемы общей анестезии, что подтверждено результатами BIS-мониторирования. На основании выполненной ретроспективной оценки качества послеоперационной аналгезии доказано повышение степени удовлетворённости детей послеоперационным обезболиванием при включении в схему терапии внутривенной формы парацетамола. Динамика клинических и лабораторных показателей – неспецифических маркеров хирургического стресса (быстрая стабилизация уровня кортизола, купирование воспалительной реакции периферической крови, нормализация цитокинового профиля сыворотки крови) свидетельствует о минимизации проявлений хирургического стресса на фоне применения парацетамола.

Обобщённые данные позволяют аргументировать утверждение, что применение внутривенной формы парацетамола в схеме преэмптивной аналгезии обеспечивает адекватность общей анестезии (по данным BIS-мониторирования), позволяет эффективно купировать острую послеоперационную боль у детей, перенесших лапароскопические вмешательства по поводу острой патологии органов брюшной полости. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование парацетамола в периоперационном периоде у детей с целью снижения риска развития проявлений хирургического стресса. В итоге, включение внутривенной формы парацетамола в схему ведения периоперационного периода у детей, оперированных по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости, способствует повышению степени их удовлетворённости качеством послеоперационного обезбоживания, что является доказательством оптимизации схемы антиноцицептивной терапии у данной категории пациентов.

Выводы

1. Предложенная схема применения внутривенной формы парацетамола при экстренных лапароскопических вмешательствах у детей является эффективной в силу своей патогенетической ориентации за счёт 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.

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

3. Использование интраоперационно у детей парацетамола не оказывает депрессивного влияния на функции 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-мониторирования.

4. На фоне применения внутривенной формы парацетамола у детей при экстренных лапароскопических операциях достоверно снижается уровень кортизола в крови пациентов, быстрее происходит нормализация стрессобусловленного повышенного уровня провоспалительных и противовоспалительного цитокинов, что свидетельствует о положительном влиянии 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. Алексеев В. В. Современные представления и основные принципы терапии боли / В. В. Алексеев // РМЖ. – 2011. – Т 19, спец. выпуск. Болевой синдром. – С. 6-10.
2. Буров Н. Е. Применение анальгетиков в анестезиологии и реаниматологии / Н. Е. Буров // РМЖ. Клиническая фармакология. Антибиотики. – 2005. – Т. 13. № 20. – С. 1340-1345.
3. Овечкин А. М. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины / А. М. Овечкин, Т. Л. Романова // РМЖ. – 2006. – Т. 14. № 12.
4. Послеоперационная боль и аналгезия: опыт применения парацетамолсодержащих препаратов / П. А. Кириенко, М. И. Ширяев, А. А. Викторов [и др.] // Consilium-Medicum. – 2006. – Т. 08. № 1. – С. 12-16.
5. Concomitant use of non-opioid analgesics and morphine after maior surgery – is there a clinically relevant morphine sparing effect? A meta-analysis of randomized trials/ N. Elia, C. Lysakowski, M. Tramer // Europ. J. of Anasthesiology. – 2005. – Vol. 22 Suppl. 34. – P. 187. A-

726.

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. – 57S.

Рецензенты:

Шевела Андрей Иванович, д.м.н., профессор, научный руководитель АНО «Центр новых медицинских технологий в Академгородке», г. Новосибирск.

Смагин Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории лимфодетоксикации Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.