

УДК:616-071+616.8-009.7+613.95+616-089.168.1
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.13

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ЗМІНИ МАРКЕРІВ БОЛЮ У ДІТЕЙ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ. ВПЛИВ НА КОГНІТИВНУ АКТИВНІСТЬ

Я. В. Семкович

КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна
лікарня Івано-Франківської обласної ради»
(м. Івано-Франківськ, Україна)

Резюме

Післяопераційний біль у дітей до цього часу є суттєвою проблемою для педіатричної інтенсивної терапії, що може бути пов'язано з недосконалим алгоритмом його менеджменту. Тривалий післяопераційний біль призводить до подовження термінів госпіталізації, підвищення вартості лікування, збільшення часу реабілітації та тривалості застосування опіоїдів. Неадекватне періопераційне знеболення може спричинити велику кількість післяопераційних ускладнень, прогнозування яких за допомогою загально прийнятих клінічних, лабораторних та інструментальних показників на сьогодні не вдається.

Метою даного дослідження було оцінити клініко-лабораторні зміни у дітей, яким проведено операції на органах черевної порожнини, та їх кореляційний зв'язок зі шкалами для оцінки гострого болю.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 83 дитини віком 7-18 років, яким проводилось оперативне втручання на органах черевної порожнини із застосуванням загальноприйнятого опіоїдного знеболення.

Критерії включення: вік 7-18 років; покази до проведення оперативного втручання з приводу гострого апендициту; ступінь анестезіологічного ризику за шкалою ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II ступенів; згода батьків/опікунів на залучення дитини у дослідження.

Для визначення інтенсивності гострого болю у дітей використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ) та шкалу FLACC, для оцінки основних вітальних функцій визначали частоту серцевих скорочень, частоту дихання, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, рівень сатурації крові. Також проводили визначення лабораторних показників: рівня лейкоцитів, глюкози в крові, швидкості осідання еритроцитів, рівень білків TLR-4 та CD40L.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкт дослідження» (протоколу комісії з біоетики № 2 від 24.02.2022 року).

Статистичний аналіз здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерної програми Statistica 10 з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб ПО ІФНМУ: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика», номер державної реєстрації 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр., автор є співвиконавцем теми.

Результати дослідження. Середній вік дітей склав $13,8 \pm 0,23$ роки, а вага – $40,9 \pm 1,6$ кг. Оцінка гендерної приналежності не виявила різниці між хлопчиками та дівчатками (55, 4 та 44,6 %, $p > 0,05$).

У ході дослідження встановлено дуже сильні позитивні кореляції ($r = 0,9-1,0$) між бальною оцінкою гострого болю за шкалами ВАШ та FLACC та частотою серцевих скорочень, рівнем глюкози в крові; сильні позитивні кореляції ($r = 0,7-0,9$) – з загальним рівнем лейкоцитів та швидкістю осідання еритроцитів; позитивні кореляції середньої сили ($r = 0,5-0,7$) – з рівнями TLR-4 та CD40L у крові, позитивні кореляції слабкої сили ($r < 0,5$) – з рівнем діастолічного артеріального тиску, SpO_2 , призначенням наркотичних та ненаркотичних анальгетиків.

Висновок. Встановлені позитивні кореляційні залежності між бальною оцінкою гострого болю ВАШ і FLACC з прозапальними показниками може підтверджувати теорію участі даних маркерів у формуванні гострого болю у педіатричній групі пацієнтів. Але необхідно продовжувати дослідження щодо вивчення механізмів формування гострого післяопераційного болю, виявлення маркерів ноцицепції хронічного болю та розробки шляхів профілактики даних станів у дітей.

Ключові слова: діти; гострий післяопераційний біль; система CD40L; TLR-4; FLACC; візуально-аналогова шкала оцінки болю.

Вступ

Післяопераційний біль у дітей до цього часу є суттєвою проблемою для педіатричної інтенсивної терапії, що може бути пов'язано з недосконалим алгоритмом його менеджменту. Тривалий післяопераційний біль призводить до подовження термінів госпіталізації, підвищення вартості лікування, збільшення часу реабілітації та тривалості застосування опіоїдів [1-3]. Неадекватне періопераційне знеболення може спричинити велику кількість післяопераційних ускладнень, прогнозування яких за допомогою загально прийнятих клінічних, лабораторних та інструментальних показників на сьогодні не вдається [4-7].

Одним зі специфічних маркерів гострого болю після оперативного втручання може слугувати рівень білку

TLR4 у крові пацієнтів. За даними літератури, через гліальну експресію TLR-4 маніфістують нейрозапальні реакції при використанні опіоїдів [8]. Стимуляція TLR-4 проковує гіперпродукцію прозапальних медіаторів, які лежать в основі запальних та аутоімунних захворювань, включаючи сепсис, невропатичний біль і нейродегенеративні захворювання [9]. На сьогодні відомо, що опіоїдні агоністи діють як агоністи TLR-4, тоді як опіоїдні антагоністи (наллоксон), виявляють властивості антагоніста для рецептора TLR4 [10]. Крім того, опіоїдні препарати можуть бути тригером розвитку парадоксальної гіпералгезії, яка напряму залежить від вихідного рівня TLR-4 [11]. Результати сучасних досліджень також свідчать про вплив стимуляції TLR-4 на індукцію, конверсію та

модуляцію хронічного болю [12]. Є дані, що морфін та інші опіоїди призводять до нейрозапальних процесів, які частково опосередковуються через гліальну експресію TLR4 [13-15]. Наслідком взаємодії TLR у відповідь на вплив опіоїдів виникає парадоксальна гіпералгезія – підвищена чутливість до болю після опіоїдного впливу [16].

В експериментальних дослідженнях на моделях пошкодження периферичних нервів показано також, що сигнальна система CD40-CD40L відіграє важливу роль в розвитку нейропатичного болю, що асоціюється зі збільшенням експресії хемокіну (CCL2) та пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) [17-23]. Однак, дані літератури щодо проноціцептивних властивостей системи CD40-CD40L в експерименті є досить обмеженими, а її роль у розвитку больового синдрому в практичній медицині та, зокрема, в анестезіологічній практиці – взагалі не вивчена.

Метою даного дослідження було оцінити клініко-лабораторні зміни у дітей, яким проведено операції на органах черевної порожнини, та їх кореляційний зв'язок зі шкалами для оцінки гострого болю.

Матеріал та методи дослідження.

У дослідженні взяли участь 83 дитини віком 7-18 років, яким проводилось оперативне втручання на органах черевної порожнини із застосуванням загальноприйнятого опіоїдного знеболення.

Діти перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня» Івано-Франківської обласної ради (м. Івано-Франківськ, Україна) у 2020-2022 рр.

Критерії включення: вік 7-18 років; покази до проведення оперативного втручання з приводу гострого апендициту; ступінь анестезіологічного ризику за шкалою ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II ступенів; згода батьків/опікунів на залучення дитини у дослідження.

Критерії виключення: діти до 7 років; ступінь анестезіологічного ризику за шкалою ASA III ступеню та вище; психічні розлади; новоутворення або пухлини; попередні втручання на органах черевної порожнини; хронічний біль впродовж 6 місяців до оперативного втручання; відмова батьків/опікунів на залучення дитини у дослідження.

Для визначення інтенсивності гострого болю використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ) [24] та шкалу FLACC (обличчя, позиція ніг в ліжку, активність, плач, емоційний стан) [25]. Визначення показників ВАШ та FLACC проводили на 1, 3 та 6 добу після оперативного втручання.

Впродовж перших шести діб після оперативного втручання дітям проводили контроль основних вітальних функцій: частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), рівень сатурації крові (SpO₂). Також проводили визначення лабораторних показників: рівня лейкоцитів, глюкози в крові, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Рівень білка Toll-like receptor 4 (TLR-4) визначали у крові 48 пацієнтів при виписці зі стаціонару, через 3 та 6 місяців після оперативного втручання. Рівень TLR4 визначали за допомогою набору для іму-

ноферментного аналізу (ELISA) від Elabscience, Lot TM5TMWVDI (США) згідно з інструкцією виробника. Отримані результати визначали за рівнем поглинання досліджуваних зразків на мікропланшеті-рідері «HumaReader» (Німеччина) за довжини хвилі 450 нм. Мінімально можлива концентрація визначення 1 пг/мл.

Рівень CD40L визначали у сироватці крові 30 пацієнтів під час оперативного втручання, через 24 годин після та у день виписки. Визначення проводили за допомогою імуноферментного методу з набором «Human CD40L (Cluster of Differentiation 40 Ligand) ELISA Kit» (Fine Biotech, Whuhan, China) Cat. № EH0086 у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкт дослідження». Відповідно до чинного законодавства перед початком дослідження кожен його суб'єкт (батьки або повнолітні опікуни пацієнта) підписав детальну форму інформованої згоди на проведення дослідження. Стаття пройшла комісію з питань етики на базі КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня ІФОР», що підтверджується витягом з протоколу комісії № 2 від 24.02.2022 року.

Статистичний аналіз здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерних програм MS Excel, SPSS22 for Windows. За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка >0,05) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Ст'юдента (для залежних вибірок). Зв'язок між показниками визначали шляхом кореляційного аналізу за Пірсоном. Різницю параметрів вважали статистично значущою при p<0,05.

За умов ненормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка <0,05) застосовано непараметричні методи статистики з розрахунком медіани (Me), нижнього та верхнього квартиля (UQ – верхній квартиль, LQ – нижній квартиль). Для оцінки відмінностей непараметричних показників застосовували критерій критерій Вілкоксона (для залежних вибірок). Зв'язок між показниками визначали шляхом кореляційного аналізу за Спірманом. Різницю параметрів вважали статистично значущою при p<0,05.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб ПО ІФНМУ: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (номер державної реєстрації 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр.), автор є співавтовцем теми.

Результати дослідження та їх обговорення.

Середній вік дітей склав 13,8±0,23 роки, а вага – 40,9±1,6 кг. Оцінка гендерної приналежності не виявила різниці між хлопчиками та дівчатками (55, 4 та 44,6 %, p > 0,05).

Аналіз результатів оцінки гострого болю у дітей за допомогою шкал ВАШ та FLACC показав зменшення його інтенсивності впродовж перших шести діб після оперативного втручання (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка ступеню гострого болю у дітей за шкалами ВАШ та FLACC (n=83, M ± m)

| Доба після оперативного втручання | ВАШ (бали) | FLACC (бали) |
|-----------------------------------|---|--|
| 1 | 6,81 ± 0,09 | 6,69 ± 0,11 |
| 2 | 5,87 ± 0,1 | 5,87 ± 0,12 |
| 3 | 5,04 ± 0,11 | 5,07 ± 0,12 |
| 4 | 4,06 ± 0,14 | 4,25 ± 0,13 |
| 5 | 3,34 ± 0,11 | 3,49 ± 0,13 |
| 6 | 2,51 ± 0,14 | 2,77 ± 0,13 |
| t-test для залежних вибірок | P ₁₋₄ = 0,038 P ₁₋₅ = 0,01 P ₁₋₆ = 0,005 P ₂₋₆ = 0,027 | P ₁₋₅ = 0,017 P ₁₋₆ = 0,008 P ₂₋₆ = 0,038 |

Статистично достовірної різниці основних вітальних показників (ЧД, САТ, ДАТ, SpO₂) у дітей у динаміці лікування не встановлено. Виявлено лише статистично значиме зменшення ЧСС на шостій добі після оперативного втручання, порівняно з першою добою (табл. 2).

Аналіз кореляційних залежностей між бальною оцінкою гострого болю за шкалами ВАШ і FLACC та показниками вітальних функцій педіатричних пацієнтів на першій, третій та шостій добі після оперативного втручання представлено у таблиці 3.

Таблиця 2

Показники вітальних функцій пацієнтів у динаміці лікування (n=83, M ± m)

| Показник | Доба після оперативного втручання | Значення показника | t-test для залежних вибірок |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|--|
| ЧСС, уд/хв. | 1 доба | 96,15±1,64 | P _{1:3} > 0,05 P _{1:6} < 0,001 P _{3:6} > 0,05 |
| | 3 доба | 93,9±1,35 | |
| | 6 доба | 87,79±1,06 | |
| ЧД, дих/хв. | 1 доба | 21,09±0,24 | P _{1:3} > 0,05 P _{1:6} > 0,05 P _{3:6} > 0,05 |
| | 3 доба | 21,07±0,23 | |
| | 6 доба | 20,67±0,17 | |
| САТ, мм рт ст | 1 доба | 108,64±1,13 | P _{1:3} > 0,05 P _{1:6} > 0,05 P _{3:6} > 0,05 |
| | 3 доба | 108,79±0,93 | |
| | 6 доба | 107,13±0,85 | |
| ДАТ, мм рт ст | 1 доба | 67,09±0,94 | P _{1:3} > 0,05 P _{1:6} > 0,05 P _{3:6} > 0,05 |
| | 3 доба | 69,22±0,86 | |
| | 6 доба | 68,14±1,01 | |
| SpO ₂ , % | 1 доба | 97,77±0,07 | P _{1:3} > 0,05 P _{1:6} > 0,05 P _{3:6} > 0,05 |
| | 3 доба | 97,83±0,08 | |
| | 6 доба | 97,75±0,09 | |

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції бальної оцінки гострого болю за шкалою ВАШ і FLACC та показниками вітальних функцій у дітей, p<0,05

| Показник | Доба після оперативного втручання | ВАШ | FLACC |
|----------------------|-----------------------------------|------|-------|
| ЧД, дих/хв. | 1 доба | 0,95 | 0,95 |
| | 3 доба | 0,96 | 0,96 |
| | 6 доба | 0,97 | 0,98 |
| ДАТ, мм рт ст | 1 доба | 0,36 | 0,36 |
| | 3 доба | 0,36 | 0,36 |
| | 6 доба | 0,42 | 0,41 |
| SpO ₂ , % | 1 доба | 0,39 | 0,39 |
| | 3 доба | 0,36 | 0,36 |
| | 6 доба | 0,38 | 0,39 |

Аналіз середньої кількості загальних лейкоцитів у крові дітей засвідчив статистично значимі відмінності даного показника у динаміці лікування: на першій добі після оперативного втручання – 16,79 ± 0,51 Г/л, на третій добі – 12,99 ± 0,41 Г/л, на шостій добі – 9,13 ± 0,28 Г/л (p_{1:3} < 0,001, p_{1:6} < 0,001). Середня ШОЕ відповідно до діб після оперативного втручання склала 8,04 ± 0,32, 9,79 ± 0,41 та 8,91 ± 0,33 мм/год (p_{1:3} = 0,001). Середня частота патологічного підвищення ШОЕ (>12 мм/

год) в обстежених дітей статистично значимо не змінилася впродовж перших шести діб після оперативного втручання (відповідно 8,4, 8,4 та 12,0 % випадків на першій, третій та шостій добі після операції). Оцінка рівня глюкози у крові дітей також показала зміни даного показника у динаміці лікування: на першій добі після оперативного втручання – 5,97 ± 0,11 ммоль/л, на третю добу – 5,57 ± 0,08 ммоль/л, на шосту добу – 4,99 ± 0,04 ммоль/л (p_{1:3} < 0,001, p_{1:6} < 0,001, p_{2:3} < 0,001).

Кореляційні залежності між бальною оцінкою гострого болю за шкалами ВАШ і FLACC та пара клінічними по-

казниками у пацієнтів на першій, третій та шостій добі після оперативного втручання представлено у таблиці 4.

Таблиця 4

Коефіцієнти кореляції бальної оцінки гострого болю за шкалою ВАШ і FLACC та пара клінічними показниками у дітей, $p < 0,05$

| Показник | Доба після оперативного втручання | ВАШ | FLACC |
|------------------------------------|-----------------------------------|------|-------|
| Загальна кількість лейкоцитів, Г/л | 1 доба | 0,83 | 0,83 |
| | 3 доба | 0,96 | 0,91 |
| | 6 доба | 0,93 | 0,93 |
| ШОЕ, мм/год | 1 доба | 0,84 | 0,84 |
| | 3 доба | 0,84 | 0,84 |
| | 6 доба | 0,84 | 0,84 |
| Глюкоза, ммоль/л | 1 доба | 0,98 | 0,98 |
| | 3 доба | 0,99 | 0,99 |
| | 6 доба | 0,99 | 0,99 |

Периопераційне лікування болю у дітей часто буває недостатнім і до 50 % пацієнтів відчувають неадекватний контроль болю та серйозні побічні ефекти від опіоїдних анальгетиків. За даними літератури, збільшення використання опіоїдів призводить до зростання поширеності хронічного болю [24]. У ході дослідження проведено аналіз частоти призначення наркотичних та ненаркотичних анальгетиків дітям у периопераційному періоді. Так, у комплексі медикаментозного знеболення препарат Фентаніл був застосований у 82 дітей (98,8 %), препарат Промедол – у 19 дітей (22,9 %), препарат Омнопон – у 5 дітей (6,02 %), препарат Морфін – у 1 дитини (1,2 %), препарат Кетамін було призначено 29 дітям (34,9 %). З метою медикаментозного знеболення у комплексі лікування дітей також застосовували препарати ненаркотичної групи: препарат Анальгін – у 63 дітей (75,9 %), препарат Парацетамол – у 57 дітей (68,6 %). На першій добі після оперативного втручання встановлені статистично значимі ($p < 0,05$) позитивні кореляційні залежності між бальною оцінкою гострого болю за шкалою ВАШ та призначенням препарату Кетамін ($r = 0,41$), на шостій добі – препарату Омнопон ($r = 0,77$), Парацетамолу ($r = 0,39$). Для шкали FLACC виявлені статистично значимі ($p < 0,05$) позитивні кореляції на першій добі після операції з призначенням

препарату Фентаніл ($r = 0,26$), Промедол ($r = 0,53$), Парацетамол ($r = 0,31$); на третій добі – Промедол ($r = 0,48$), Парацетамол ($r = 0,33$); на шостій добі – Парацетамол ($r = 0,3$).

Середня тривалість перебування дітей у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) склала $0,94 \pm 0,07$ діб, у хірургічному відділенні – $8,11 \pm 0,38$ діб, загальна тривалість госпіталізації – $9,08 \pm 0,43$ діб. Позитивні статистично значимі ($p < 0,05$) кореляції встановлені між оцінкою гострого болю за шкалою ВАШ на першій добі після оперативного втручання та тривалістю перебування у ВІТ ($r = 0,39$) й загальною госпіталізацією ($r = 0,28$). Представлені кореляції зберегли позитивний напрямок на третій добі (відповідно $r = 0,43$ та $r = 0,48$) та на шостій добі (відповідно $r = 0,27$ та $r = 0,23$).

У ході дослідження також вивчені абсолютні значення рівня TLR-4 у сироватці крові пацієнтів у день виписки зі стаціонару (в середньому на $9,08 \pm 0,43$ добу), на третій та шостий місяць після оперативного втручання (рис. 1). Так, середній рівень даного мембранного білку у дітей, які перенесли оперативне втручання з приводу гострого апендициту, на момент виписки зі стаціонару склав $18,13 \pm 0,41$ пг/мл, через 3 місяці після оперативного втручання – $54,3 \pm 1,74$ пг/мл, через 6 місяців – $102,17$ пг/мл ($p < 0,001$ між усіма групами).

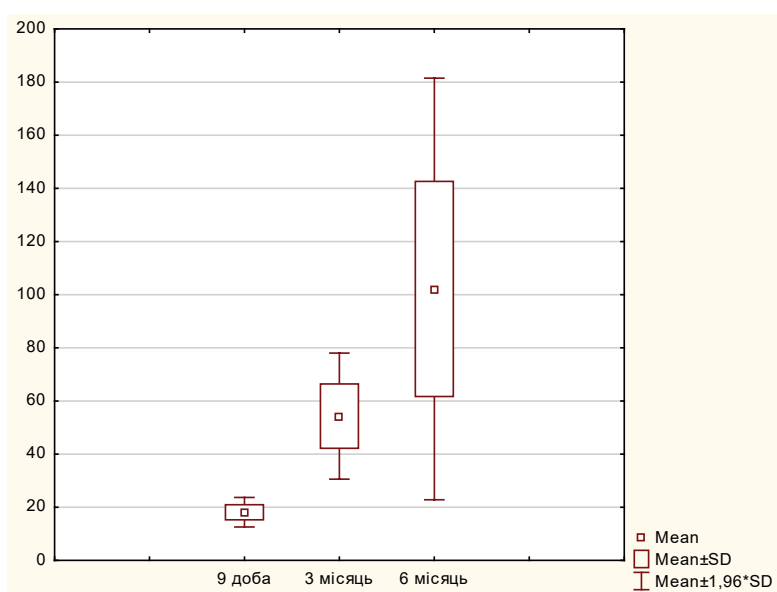


Рис. 1. Рівень TLR-4 у крові педіатричних пацієнтів (пг/мл), $n = 48$

Слід відмітити, що середня бальна оцінка гострого болю за шкалою ВАШ у дітей на першій добі після оперативного втручання склала $3,08 \pm 0,13$ балів, через 3 місяці – $2,54 \pm 0,13$ балів, через 6 місяців – $1,98 \pm 0,12$ балів ($p < 0,001$ між усіма групами); FLACC – відповідно $3,39 \pm 0,12$, $2,62 \pm 0,13$ та $2,14 \pm 0,14$ балів ($p < 0,001$ між усіма групами);

Характер кореляційних залежностей між рівнем TLR-4 у крові пацієнтів та даними шкалами оцінки гострого болю представлений у таблиці 5.

Середній рівень CD40L у крові дітей під час проведення оперативного втручання склав $2213,9$ [114,9;

4582,5] пг/мл, через 12 годин після операції – $2125,3$ [79,4; 4582,5] пг/мл, у день виписки – $1508,4$ [88,3; 3922,5] пг/мл, $p < 0,05$ між усіма групами (рис. 3).

Середня бальна оцінка гострого болю за шкалою ВАШ у дітей у перші години після проведення оперативного втручання склала $5,06$ [3,0; 7,0] бали, через 24 години – $3,36$ [3,0; 4,0] бали, у день виписки – $2,3$ [2,0; 3,0]; FLACC – відповідно $5,23$ [3,0; 7,0], $3,23$ [3,0; 3,0] та $2,2$ [2,0; 2,0] ($p < 0,001$ між усіма групами);

Характер кореляційних залежностей між рівнем CD40L у крові пацієнтів та даними шкалами оцінки гострого болю представлений у таблиці 6.

Таблиця 5

Коефіцієнти кореляції бальної оцінки гострого болю за шкалою ВАШ і FLACC та рівнем TLR-4 у дітей, $p < 0,05$

| Показник | ВАШ | | | FLACC | | |
|-------------------------------------|--------|--------|---------|--------|--------|---------|
| | 1 доба | 3 доба | Виписка | 1 доба | 3 доба | Виписка |
| Рівень TLR-4 у день виписки, пг/мл | 0,31 | 0,43 | 0,39 | 0,48 | 0,49 | 0,59 |
| Рівень TLR-4 через 3 місяці, пг/мл | 0,46 | 0,55 | 0,47 | 0,63 | 0,63 | 0,64 |
| Рівень TLR-4 через 6 місяців, пг/мл | 0,37 | 0,46 | 0,39 | 0,61 | 0,53 | 0,58 |

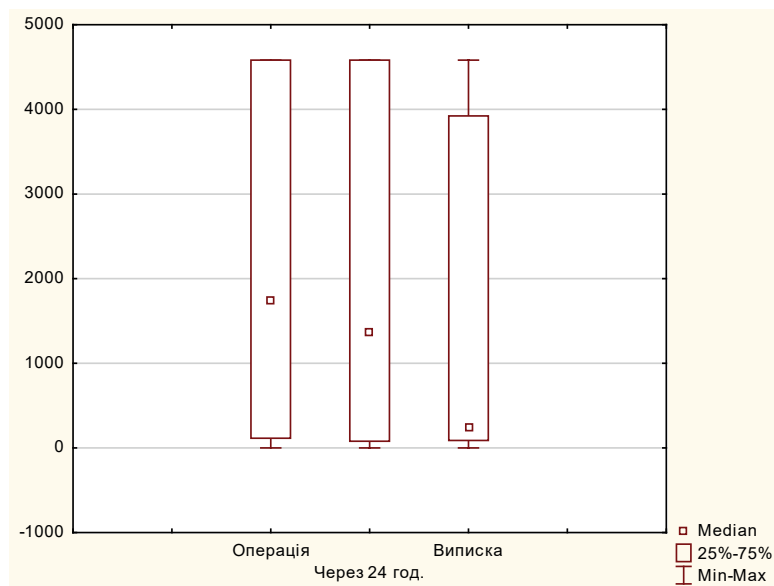


Рис. 2. Рівень CD40L у крові педіатричних пацієнтів (пг/мл), $n = 30$

Таблиця 6

Коефіцієнти кореляції бальної оцінки гострого болю за шкалою ВАШ і FLACC та рівнем CD40L у дітей, $p < 0,05$

| Показник | ВАШ | | | FLACC | | |
|--------------------------------------|----------|-----------------|---------|----------|-----------------|---------|
| | Операція | Через 24 години | Виписка | Операція | Через 24 години | Виписка |
| Рівень CD40L під час операції, пг/мл | 0,66 | 0,38 | 0,42 | 0,75 | 0,43 | 0,51 |
| Рівень CD40L через 24 години, пг/мл | 0,68 | 0,49 | 0,43 | 0,78 | 0,46 | 0,58 |
| Рівень CD40L при виписці, пг/мл | 0,75 | 0,38 | 0,37 | 0,67 | 0,53 | 0,42 |

Висновки. Таким чином, результати проведеного нами дослідження встановили різноманітні статистично значимі залежності між оцінкою гострого болю за шкалами ВАШ і FLACC та клініко-параклінічними показниками у дітей після оперативного втручання на внутрішніх органах з приводу гострого апендициту у різні проміжки часу після операції. Так, виявлено дуже сильні позитивні кореляції ($r = 0,9-1,0$) між даними шкалами та ЧСС, рівнем глюкози у крові; сильні позитивні кореляції ($r = 0,7-0,9$) – з загальним рівнем

лейкоцитів та ШОЕ; позитивні кореляції середньої сили ($r = 0,5-0,7$) – з рівнями TLR-4 та CD40L у крові, позитивні кореляції слабкої сили ($r < 0,5$) – з ДАТ, рівнем SpO_2 , призначенням наркотичних та ненаркотичних анальгетиків. Звертає на себе увагу наявність позитивних кореляційних залежностей між бальною оцінкою гострого болю ВАШ і FLACC з прозапальними показниками, що може підтверджувати теорію участі даних маркерів у формуванні гострого болю у педіатричній групі пацієнтів.

Отримані результати визначають перспективу подальших досліджень щодо вивчення механізмів формування гострого післяопераційного болю, виявлення маркерів ноцицепції хронічного болю та розробки шляхів профілактики даних станів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література:

1. Semkovych Ya, Dmytriiev D, Dobrovanov O, Vidiscak M, Supinova M. Acute and chronic pain in children. A modern view of the issue. *Lec Obz.* 2022;71(9):338-42.
2. Dmytriiev D, Dmytriiev K, Stoliarchuk O, Semenenko A. Multiple organ dysfunction syndrome: What do we know about pain management? A narrative review. *Anaesth Pain Intensive Care.* 2019;23(1):84-91.
3. Dmytriiev D. Assessment and treatment of postoperative pain in children. *Anaesth Pain Intensive Care.* 2018;22(3):392-400.
4. Reust C, Williams A. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician.* 2016;93(10):830-36.
5. Saito JM. Beyond appendicitis: evaluation and surgical treatment of pediatric acute abdominal pain. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(3):357-64. doi: 10.1097/MOP.0b013e328352704e
6. Zaletskyi BV, Dmytriiev DV. Modern methods of regional anesthesia of the perioperative period in children in abdominal surgery. A review. *Pain Anaesth Int Care.* 2019;3:7-11. doi: 10.25284/2519-2078.3(88).2019.177371
7. McBain R, Rose AJ, LaRoche MR. The U. S. opioid epidemic: One disease, diverging tales. *Prev Med.* 2018;112:176-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.04.023
8. Grace PM, Strand KA, Galer EL, Urban DJ, Wang X, Baratta MV, et al. Morphine paradoxically prolongs neuropathic pain in rats by amplifying spinal NLRP3 inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(24):E3441-50. doi: 10.1073/pnas.1602070113
9. Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(7):433-47. doi: 10.1038/s41577-019-0147-2
10. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34(5):637-50. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
11. Lacagnina MJ, Watkins LR, Grace PM. Toll-like receptors and their role in persistent pain. *Pharmacol Ther.* 2018;184:145-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.006
12. Trotta T, Porro C, Calvello R, Panaro MA. Biological role of Toll-like receptor-4 in the brain. *J Neuroimmunol.* 2014;268(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.01.014
13. Thomas D, Wessel C. The state of innovation in highly prevalent chronic disease. Volume II: Pain and Addiction Therapeutics. *BIO.* 2018;2:1-15.
14. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg Today.* 2010;40(9):793-808. doi: 10.1007/s00595-010-4323-z
15. Zychowska M, Rojewska E, Makuch W, Przewlocka B, Mika J. The influence of microglia activation on the efficacy of amitriptyline, doxepin, milnacipran, venlafaxine and fluoxetine in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2015;749:115-23. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.11.022
16. Booth J, Wilson H, Jimbo S, Mutwiri G. Modulation of B cell responses by Toll-like receptors. *Cell Tissue Res.* 2011;343(1):131-40. doi: 10.1007/s00441-010-1031-3
17. Semkovych Y, Dmytriiev D. Elevated serum TLR4 level as a potential marker for postsurgical chronic pain in pediatric patients with different approaches to analgesia. *Front Med.* 2022;9:897533. doi: 10.3389/fmed.2022.897533
18. Cao L, Malon JT. Anti-nociceptive role of CXCL1 in a murine model of peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Neuroscience.* 2018;372:225-36. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.048
19. Jurga AM, Rojewska E, Piotrowska A, Makuch W, Pilat D, Przewlocka B, et al. Blockade of Toll-like receptors (TLR2, TLR4) attenuates pain and potentiates buprenorphine analgesia in a rat neuropathic pain model. *Neural Plast.* 2016;5238730. doi: 10.1155/2016/5238730
20. Malon JT, Maddula S, Bell H, Cao L. Involvement of calcitonin gene-related peptide and CCL2 production in CD40-mediated behavioral hypersensitivity in a model of neuropathic pain. *Neuron Glia Biol.* 2011;7(2-4):117-28. doi: 10.1017/S1740925X12000026
21. Bian ZM, Field MG, Elner SG, Kahlenberg JM, Elner VM. Distinct CD40L receptors mediate inflammasome activation and secretion of IL-1beta and MCP-1 in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2018;170:29-39. doi: 10.1016/j.exer.2018.02.014
22. Fan H, Huang L, Yang D, Zhang C, Zeng Q, Yin G, et al. Respiratory infections in X-linked hyper-IgM syndrome with CD40LG mutation: a case series of seven children in China. *BMC Pediatr.* 2022;22:675. doi: 10.1186/s12887-022-03726-z
23. Marsman C, Verstegen NJ, Streutker M, Jorritsma T, Boon L, Brinke AT, et al. Termination of CD40L co-stimulation promotes human B cell differentiation into antibody-secreting cells. *Eur J Immunol.* 2022;52(10):1662-75. doi: 10.1002/eji.202249972
24. Le May S, Ballard A, Khadra C, Gouin S, Plint AC, Villeneuve E, et al. Comparison of the psychometric properties of 3 pain scales used in the pediatric emergency department: Visual Analogue Scale, Faces Pain Scale-Revised, and Colour Analogue Scale. *Pain.* 2018;159(8):1508-17. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001236
25. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Pediatric Anesthesia.* 2006;16:258-265. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01773.x

CLINICAL AND LABORATORY CHANGES IN POSTSURGICAL PAIN MARKERS IN CHILDREN

Ya. V. Semkovych

Communal Non-Profit Enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council»
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Summary.

Postoperative pain in children remains a significant problem in pediatric intensive care, possibly related to an imperfect algorithm for its management. Prolonged postoperative pain delays recovery and rehabilitation, increases treatment costs, and prolongs opioid use. Inadequate perioperative pain management can lead to a variety of postoperative complications, the prediction of which remains elusive despite the use of commonly accepted clinical, laboratory, and instrumental indicators.

The aim of this study was to evaluate clinical and laboratory changes in children after abdominal surgery and their correlation with acute pain scales.

Material and Methods. The study included 83 children aged 7-18 years who underwent abdominal surgery under opioid anesthesia.

Inclusion criteria: age 7-18 years; indication for surgery for acute appendicitis; American Society of Anesthesiologists (ASA) Anesthesia Risk Score I and II; parental consent for the children to participate in the study.

Acute pain intensity was measured using the Visual Analog Scale (VAS) and the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) scale. Key vital signs assessed included heart rate, respiratory rate, systolic and diastolic blood pressure, and oxygen saturation (SpO₂). In addition, laboratory indicators including leukocyte count, blood glucose level, erythrocyte sedimentation rate, and TLR-4 and CD40L levels were determined.

All clinical and laboratory studies were conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (Minutes of the Ethics Committee No. 2, dated February 24, 2002).

Statistical analysis was performed on a personal computer using Statistica 10 software, using parametric and nonparametric statistical methods.

The study is a part of the research project of the Department of Children's Diseases of the Postgraduate Medical Education Faculty of the Ivano-Frankivsk National Medical University «Health Status and Adaptation of Children from the Precarpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention» 2021-2026, state registration number 0121U111129; the author is a co-researcher.

Results. The mean age of the children was 13.8±0.23 years, while the mean body weight was 40.9±1.6 kg. Gender assessment showed no differences between boys and girls (55.4 % and 44.6 %, respectively, p>0.05).

The study showed very strong positive correlations (r=0.9-1.0) between acute pain assessment scores on the VAS and FLACC scale and heart rate, blood glucose levels; strong positive correlations (r=0.7-0.9) with total leukocyte count and erythrocyte sedimentation rate; moderate positive correlations (r=0.5-0.7) with serum TLR4 and CD40L levels; weak positive correlations (r<0.5) with diastolic blood pressure, SpO₂, and opioid and non-opioid analgesic administration.

Conclusions. The observed positive correlations between acute pain scores on the VAS and FLACC scale and pro-inflammatory indicators may support the theory of involvement of these markers in the generation of acute pain in pediatric patients. However, further research is needed to investigate the mechanisms of acute postoperative pain generation, to identify markers related to nociception in chronic pain, and to develop preventive strategies for these conditions in children.

Keywords: children; acute postoperative pain; CD40L system; TLR4; FLACC scale; Visual Analog Scale.

Контактна інформація:

Семкович Ярослав Васильович – кандидат медичних наук, медичний директор КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: semkovych.doc@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8319-022X>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/AAy-7049-2020>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57853725600>

Contact Information:

Yaroslav Semkovych – Candidate of Medical Science, Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council», Docent, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: semkovych.doc@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8319-022X>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/AAy-7049-2020>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57853725600>



Надійшло до редакції 13.08.2023 р.
Підписано до друку 10.10.2023 р.