

Дугиева М.З., Слепцова Н.И., Морозова К.В.

Взаимосвязь перекисного окисления липидов с длительным послеоперационным болевым синдромом

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России, кафедра акушерства и гинекологии

Dugiyeva M. Z., Sleptsova N. I., Morozova K. V.

Interrelation peroxidation of lipids with a long postoperative pain syndrome

Резюме

Проведено изучение особенностей изменений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у гинекологических больных после лапаротомии при неосложненном течении послеоперационного периода и при формировании длительного послеоперационного болевого синдрома. Выявлено, что у пациентов с длительной послеоперационной болью наблюдается более выраженное возрастание маркеров ПОЛ, а активация АОС носит менее выраженный характер.

Ключевые слова: операция, боль, перекисное окисление липидов.

Summary

Studying of features of changes of processes of peroxidation of lipids and antioxidant system at gynecologic patients after a laparotomy is carried out at not complicated current of the postoperative period and at formation of a long postoperative pain syndrome. It is revealed that at patients with long postoperative pain more expressed increase of markers the FLOOR is observed, and activation of AOS has less expressed character.

Keywords: operation, pain, peroxidation of lipids.

Введение

По современным представлениям, возрастание активности перекисного окисления липидов является важнейшим механизмом клеточных повреждений при хирургическом стрессе (ХС) [4, 7, 8]. Аномальная активизация ПОЛ приводит к избыточному образованию свободных радикалов, диеновых конъюгатов, шиффовых оснований, перекисных и гидроперекисных соединений, альдегидов, кетонов и эпоксидов, обладающих токсическим действием на мембранные и интрацеллюлярные клеточные структуры [12, 13]. Такие воздействия метаболитов ПОЛ сопровождаются изменениями функциональной активности клеток, а в тяжелых случаях могут приводить к их гибели и возникновению тканевых очагов некроза [2, 7, 8, 10].

Накапливающиеся при хирургическом стрессе продукты ПОЛ, провоцируют отклонения метаболических процессов в самых разных органах и системах, что нарушает их нормальное функционирование и становится причиной осложненного течения послеоперационного периода [6, 7, 14, 15]. При этом, с аномальной активностью ПОЛ также связывают усиление и длительное поддержание послеоперационной боли, что, в свою очередь, сопровождается возрастанием вероятности системных осложнений, вызванных избыточной ноцицептивной импульсацией из области хирургической травмы [1, 3, 5, 6, 7]. С учетом этого, целью настоящего исследования явилась оценка особенностей на-

рушения равновесия между процессами свободнорадикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной системы (АОС) у пациенток с длительным послеоперационным болевым синдромом (дПБС).

Материалы и методы

В исследовании при изучении связи между процессом ПОЛ и АОС с длительным послеоперационным болевым синдромом (дПБС) были включены 339 гинекологических больных, оперированных с использованием лапаротомного доступа и получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде. Возраст включенных в исследование больных варьировал от 19 до 70 лет (М +41,6 +5,2 года).

Уровень ПОЛ оценивали путем определения в сыворотке крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), являющихся, соответственно, первичными и вторичными продуктами процесса липопероксидации. Об активности АОС судили по уровню в сыворотке крови липидорастворимого антиоксиданта α -токоферола (α -ТФ), одного из ферментных ингибиторов ПОЛ – супероксиддисмутазы (СОД), а также суммарной антиокислительной активности (АОА) плазмы крови.

Содержание ДК определяли спектрофотометрически в соответствии с рекомендациями В.Е. Каган с соавт. (1986). МДА определяли спектрофлуориметрическим методом в модификации В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Со-

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОС в пред- и послеоперационном периодах у больных с отсутствием и наличием дПБС

Определяемые показатели	Группы больных	Значения определяемых показателей			
		До операции	1 сутки после операции	3-сутки после операции	7-е сутки после операции
Диеновые конъюгаты (M+т, D ₂₃₁ /мЛ:мг)	Отсутствие дПБС	1,41±0,15	1,53±0,12	1,57±0,16	1,49±0,14
	Наличие дПБС	1,39±0,16	1,62±0,14	1,68±0,18	1,57±0,13
Малоновый диальдегид (M+т, нмоль/мл)	Отсутствие дПБС	2,31±0,52	2,62±0,48	2,45±0,63	2,34±0,43
	Наличие дПБС	2,29±0,38	2,68±0,35	2,71±0,42	2,66±0,49
Суммарная антиокислительная активность плазмы крови (M+т, мМ аскор-батных ед)	Отсутствие дПБС	1,36±0,19	1,84±0,21*	1,89±0,16*	1,63±0,17
	Наличие дПБС	1,14±0,11	1,53±0,18*	1,46±0,15* **	1,34±0,14
Супероксиддисмутазы (M+т, U/мг Hb)	Отсутствие дПБС	8,58±0,43	9,63±0,39*	9,96±0,31*	10,14±0,38*
	Наличие дПБС	8,33±0,55	9,47±0,31*	9,38±0,35*	9,46±0,42*
Токоферол (M+т, кг/мл:мг)	Отсутствие дПБС	3,37±0,19	3,31±0,17	3,33±0,15	3,32±0,13
	Наличие дПБС	3,22±0,14	3,19±0,22	3,14±0,19	3,15±0,18

* - $p < 0,05$ от значения до операции. ** - $p < 0,05$

держание α -ТФ определяли в гексановом экстракте, полученном для измерения содержания ДК. Активность СОД определяли с использованием модифицированного метода П.Г.Сторожук и А.П.Сторожук (1998). Определение АОА плазмы крови осуществлялось по методике Любичко О.Б (1999) с использованием хемолюминисцентной модельной системы свободнорадикального окисления люминола смесью гемоглобина и пероксида водорода.

Определения перечисленных параметров ПОЛ и АОС проводили перед операцией, на 1, 3 и 7-е сутки после ее выполнения. На основании данных этих исследований оценивали связь параметров ПОЛ и АОС с выраженностью послеоперационного болевого синдрома.

Для измерения интенсивности боли в послеоперационном периоде использовали тесты субъективной самооценки с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и 4-балльной вербальной рейтинговой шкалы боли (ВРШ/Б) [9]. Для субъективной самооценки эффективности анальгетической терапии применяли 4-балльную вербальную рейтинговую шкалу купирования боли (ВРШ/КБ) [11, 16].

В первые сутки после операции тесты ВАШ и ВРШ/Б использовали перед первым введением анальгетиков и, далее, через 2, 4, 8, 12, 18 и 24 часа. Тест ВРШ/КБ использовали через 12 и 24 часа после выполненной операции.

В последующем, тесты ВАШ, ВРШ/Б и ВРШ/КБ продолжали применять 2 раза в сутки в течение всего периода регистрации болевых ощущений и использования анальгетической терапии.

Диагноз дПБС ставился пациенткам, нуждавшимся в продолжении анальгетической терапии с применением НПВС более 4 суток после выполненного вмешательства из-за сохранявшейся сильной боли (более 50% по ВАШ).

При статистическом анализе получаемых данных при сравнении средних двух групп количественных показателей

использовали парный критерий Стьюдента (t-тест).

Результаты и обсуждение

При мониторинговании выраженности послеоперационных болей дПБС был констатирован у 43 из 339 (12,7%) находившихся под наблюдением пациенток. Показатели ПОЛ и АОС у пациенток с наличием и отсутствием дПБС представлены в таблице 1.

Диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид.

Сопоставление больных с наличием и отсутствием дПБС показало, что у тех и других динамика изменений концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) оказывалась сходной. В сравнении с предоперационным периодом, отмечалось повышение концентраций ДК и МДА на 1, 3 и 7-е сутки после операции, хотя отличия между средними значениями этих маркеров до операции и всех указанных сроков после выполненного вмешательства в каждой из групп были недостоверными ($p > 0,05$). Различия между средними значениями ДК и МДА на одних и тех же сроках их определения в сопоставлявшихся группах так же были недостоверными ($p > 0,05$).

Суммарная антиокислительная активность плазмы крови.

У лиц без дПБС суммарная антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, в сравнении с предоперационным периодом, характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) возрастанием на 1 и 3-и сутки после операции. На 7-е сутки показатель АОА продолжал оставаться повышенным, но его отличие от значения до операции не было статистически значимым ($p > 0,05$).

Такой же характер изменений АОА отмечался и в группе с наличием дПБС. Разница состояла в том, что средние значения этого показателя были ниже, чем в сопоставляемой группе пациенток без дПБС. В особенности это было заметно на 3-и сутки после операции – на этом сроке

после операции средние значения АОА между группами с наличием и отсутствием дПБС различались статистически значимо ($p < 0,05$).

Активность супероксиддисмутазы.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) при сравнении с уровнем до операции оказывалась достоверно ($p < 0,05$) повышенной на всех сроках ее определения в послеоперационном периоде как у больных с наличием, так и с отсутствием дПБС. Различия между группами по критерию средних значений СОД были недостоверными, хотя уровень данного маркера был более высоким у лиц без дПБС.

Уровень токоферола.

В обеих сопоставлявшихся группах средний уровень токоферола (Тф) до- и на разных сроках после операции статистически значимо не различался ($p > 0,05$), однако, у женщин с дПБС он был более низким во все периоды его определения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у всех оперированных лапаротомным доступом женщин в течение первой послеоперационной недели имеют место отклонения, характерные для активации процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС). Причем увеличение маркеров ПОЛ и АОС (за исключением уровня Тф), в сравнении с исходным дооперационным уровнем, отмечается как у пациенток с неосложненным течением послеоперационного периода, так и с последующим развитием дПБС.

Тем не менее, все же можно констатировать, что у больных с дПБС, в сравнении с пациентками без этих осложнений, наблюдаемая в первую послеоперационную неделю активация АОС, оцениваемая по показателям СОД и АОА плазмы крови, носит менее выраженный характер. Вероятным последствием этого является недостаточно эффективное подавление ферментами АОС избыточной

активности ПОЛ, спровоцированной оперативным вмешательством, что находит отражение в более выраженном возрастании маркеров ПОЛ (ДК и МДА) именно у лиц, у которых в последующем отмечается дПБС.

Отдельно следует отметить, что выполненная операция практически не отражалась на уровне эндогенного токоферола, хотя у женщин с дПБС он был несколько ниже как до операции, так и на всех сроках (1, 3, 7-е сутки) после ее выполнения. Однако, эти различия не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$), что ставит под сомнение значимость уровня эндогенного Тф для вероятности дПБС.

Статистический анализ разницы между средними значениями определявшихся маркеров в сопоставлявшихся группах с наличием и отсутствием осложнений в виде дПБС показал, что недостаточно выраженное возрастание после операции показателя АОА ассоциируется с опасностью последующего дПБС.

Выводы

Таким образом, из полученных результатов следует, что спровоцированный оперативным вмешательством дисбаланс в системе ПОЛ-АОС оказывается более выраженным у пациенток с дПБС. Эти данные являются обоснованием целесообразности использования средств, обеспечивающих в раннем послеоперационном периоде торможение процессов ПОЛ и/или повышение активности АОС с целью предупреждения вероятности дПБС. ■

Дугиева М.З. - доцент кафедры акушерства и гинекологии, м/ф №1; Слепцова Н.И. - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, м/ф №1; Морозова К.В. - аспирант кафедры акушерства и гинекологии, м/ф №1. Автор, ответственный за переписку - Морозова Ксения Владимировна. Тел.: 8-916-280-20-18. Адрес эл. почты: ksunchik1986@mail.ru.

Литература:

1. Дуниц П.В. Клиявико-экспериментальное обоснование выбора антиноцицептивной защиты при послеоперационном болевом синдроме // Дисс. канд. мед. наук. - Владивосток - 2007. - 143 с.
2. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клиявике. // С-Пб.: Logos, 1995. - 303 с.
3. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений // С-Пб.: Спец-Лит, 2000. - 575 с.
4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. // С-Пб.: Наука, 2001. - 423 с.
5. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // Русмеджурн.-2006.- №12.- С.865-871
6. Потапов А.Ф. Профилактика и коррекция нарушенной функции ПОЛ у больных с абдоминальными операциями // Дисс. канд. мед. наук. М. - 1994г. - 137с.
7. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиньков Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). // С-Пб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. - 128 с.
8. Blalock J.E. A molecular basis for bidirectional communications between immune and neuroendocrine system. // Physiol Rev. - 1989. - v.69. - №1. - p. 1-32.
9. Bodian C.A., Freedman G., Hosian S. et al. The visual analog scale for pain, 1994 - 137 cpain. Clinical significance in postoperative pain. // Anesthesiology. - 2001. - v.95. - №6. - pp.1355-1361.
10. Goris R.J., Boekhorst T.P.A. Multiple Organ Failure: generalised autodestructive inflammation? // Arch Surg - 1985. - v.120. v.6. - pp.279-286.
11. Katz J. Preoperative predictors of long-term pain following surgery. // Proceedings of the 8th World Congress of Pain, Vancouver, 1996. - IASP Press, Seattle, 1996 - pp.231-242.
12. Lunec J. Free radicals: their involvement in disease processes. // J Ann Clin Biochem. - 1990. - v.27. - №3. - p.173-182.
13. Slater T.F. Free radical mechanisms in tissue injury. // Biochem J. - 1984. - v.222. - p.1-15.
14. Webster N.R., Nunn J.F. Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions. // Br J Anaesth. - 1988. - v.60. - №1. - pp.98-108.
15. Weissman C. The metabolic response to stress: The overview and update. // Anesthesiology. - 1990. - v.73. - pp.308-327.
16. Woolf C.J., Max M.B. Mechanism-based pain diagnosis. // Anesthesiology. - 2001. - v.95. - №1. - pp.241-249.