

УДК 616-009.7-074-078.73-085.211:617.55-089.168.1

В.Б. Шуматов¹, С.П. Крыжановский², Н.А. Андреева²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ МОНИТОРИНГЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ

¹ Владивостокский государственный медицинский университет,

² Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: анальгезия, гипералгия, мониторинг анальгезии, ранний послеоперационный период.

Особое место среди болевых синдромов занимает послеоперационный болевой синдром, являющийся мощным триггером хирургического стресс-ответа [4, 6, 10]. Известно, что хирургическое вмешательство сопровождается двухфазной болевой стимуляцией. Травма тканей во время операции генерирует массивный поток ноцицептивных импульсов. В послеоперационном периоде продукты клеточной деструкции и сопровождающей ее воспалительной реакции также способны вызывать ноцицептивную импульсацию. Возникающая при этом первичная и вторичная сенситизация нейронов ведет к увеличению чувствительности тканей вокруг раны и клинически проявляется болевым синдромом [2, 4, 7, 12]. На тканевое повреждение организм отвечает повышением интенсивности процессов окисления в клетках и развитием оксидативного стресса [1, 3, 9]. Известно, что свободные радикалы являются важным звеном в механизмах многочисленных патологических процессов. [1, 8, 11].

В отечественной литературе имеется дефицит сведений о состоянии оксидативного стресса у пациентов с гипералгией и о влиянии на интенсивность этого процесса лекарственных средств и способов антиноцицептивной защиты. Отсутствуют данные о воздействии послеоперационного болевого синдрома и анальгетических препаратов на представленность некоторых клеточных детерминант на иммунитах, что может оказывать существенное влияние на течение защитно-приспособительных реакций организма. До настоящего времени нет достоверных диагностических маркеров для оценки выраженности болевого синдрома — боль остается субъективным ощущением. В связи с этим поиск диагностических маркеров, позволяющих осуществить количественную оценку болевого синдрома, является актуальным и перспективным направлением исследования.

Цель настоящей работы состояла в анализе содержания в крови ряда иммунологических и биохимических показателей у пациентов на этапах раннего послеоперационного периода при различных способах обезболивания.

Представлены данные, полученные при анализе историй болезни, карт интенсивного наблюдения и результатов биохимических исследований 39 пациентов, оперированных на органах брюшной полости. Больные были разделены на две группы, подобранные однородно по возрастному, половому составу, видам оперативного вмешательства и анестезии. Исследования осуществляли за сутки до оперативного вмешательства, на фоне острой боли (через 1,5–2 часа после операции) и на этапах послеоперационного периода: через 24, 72 часа и на 5-е сутки. Для купирования послеоперационного болевого синдрома использовали два метода — традиционную терапию 1% раствором промедола (1-я группа, 19 больных) и комбинированную анальгезию — промедол в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом кетопрофеном (2-я группа, 20 больных). В первые сутки после операции, как правило, через 1,5–2 часа при появлении боли, пациентам внутримышечно вводили 1,0 мл 1% раствора промедола, повторно препарат применялся не ранее чем через 12 часов. В промежутках между введением опиоидного анальгетика для ликвидации болевого синдрома использовали кетопрофен (кетонал), который вводили по 100 мг внутримышечно (в суточной дозе, не превышающей 300 мг). Со вторых суток для анальгезии назначался только кетопрофен. Как правило, в течение 2–3 суток препарат вводили парентерально через 8 часов, на 4–5-е сутки его назначали при появлении боли в таблетках по 100 мг или в таблетках «ретард» по 150 мг. Для субъективной оценки боли и эффективности анальгезии использовали визуально-аналоговую шкалу по Е.М. Левитэ и др. (1985).

В крови у больных изучали: содержание продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов (ДК) по методу В.Б. Гаврилова и др. (1983), малонового диальдегида (МДА) по методу Ю.А. Владимирова и др. (1987). Исследовали содержание в крови мессенджера ряда физиологических и патологических процессов в организме — оксида азота. Об уровне его синтеза судили по стабильному продукту аэробного окисления — нитрит-иону. Содержание нитрит-иона определяли по стандартной методике с использованием реактива Griess. Измерение проводили на микропланшетном спектрофотометре Dynatech MRGOO (Швейцария). Представленность детерминанты 95-го кластера дифференцировки (FAS-рецептор) на эффекторных клетках крови исследовали методом иммунофлуоресценции при помощи набора моноклональных антител «Клоноспектр». Содержание цитокинов — фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкинов (IL) 1, 6 и 8 изучали на автоматическом анализаторе методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческой тест-системы Pro Con (С.-Петербург). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2002 и Statistica 6.0 для Windows.

Анализ полученных данных показал, что течение раннего послеоперационного периода у наблюдаемых имело определенные особенности. У всех пациентов общее системное действие препаратов, используемых для анестезии во время операции, прекращалось и через 1,5–2 часа после окончания вмешательства развивался выраженный болевой синдром. В соответствии с выбранной тактикой больным вводили анальгетические препараты и предлагали, используя визуальную аналоговую шкалу, оценить интенсивность боли. На неудовлетворительный характер анальгезии в этот период указали 21,9% больных. Адекватное обезболивание («отличная», «хорошая» и «удовлетворительная» оценки) к концу первых суток после операции было достигнуто у 92,5 и 90,6% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Неудовлетворительный характер анальгезии через 72 часа после операции отметили 5,7% человек из 1-й и 6,3% человек из 2-й группы. К исходу 5-х суток послеоперационного периода все больные расценивали проводимое обезболивание как адекватное.

Осложнений, угрожающих жизни, при проведении анальгезии не регистрировали. Побочные эффекты применения наркотических анальгетиков (тошнота, рвота, задержка мочеиспускания) у больных 1-й группы возникали на 18,5% чаще, но не представляли опасности для жизни и, как правило, не требовали специального лечения.

Мониторинг биохимических и иммунологических маркеров на фоне острой боли и на этапах послеоперационного периода показал следующее. Исходные (за сутки до операции) показатели составили: оксид азота — $2,57 \pm 0,14$ нмоль/л, МДА — $7,36 \pm 0,44$ мкмоль/мл, ДК — $8,10 \pm 0,49$ мкмоль/мл. Содержание цитокинов в крови в этот период: TNF α — $41,83 \pm 2,75$, IL1 — $82,3 \pm 25,7$, IL6 — $28,5 \pm 2,1$, IL8 — $115,9 \pm 10,6$ пг/мл. Уровень клеток CD95⁺ — $26,12 \pm 2,10\%$. Достоверных различий изучаемых маркеров с результатами исследования контрольной группы (доноры станции переливания крови) не установлено.

Через 1,5–2 часа после операции на фоне появившейся боли содержание нитрит-иона в крови у больных увеличилось в 2,4 раза, МДА — в 1,9 раза, ДК — в 1,7 раза. Уровень TNF α превышал исходные дооперационные показатели в 4,8 раза. Содержание IL1, IL6 и IL8 в крови увеличивалось, но достоверные изменения касались только уровней IL1 и IL8. При гипералгии концентрация этих цитокинов в крови у больных увеличивалась в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Представленность CD95 на лимфоцитах повышалась в 1,5 раза.

Через 24 часа после операции содержание метаболитов оксида азота у пациентов 1-й группы было увеличено по сравнению с исходным уровнем в 2 раза, у пациентов 2-й группы — в 2,2 раза (уровень различий внутри групп был достоверным). Концентрация МДА в крови в этот период превышала исходные данные в 1,6 раза в 1-й и в 1,8 раза — во 2-й группе. Содержание ДК у пациентов обеих групп оставалось увеличенным

в 1,7 раза. Мониторинг уровня цитокинов в крови показал увеличение концентрации TNF α в 3,6 раза, IL1 — в 1,2 раза и IL8 — в 1,4 раза (достоверных различий показателей между анализируемыми группами не было). Представленность FAS-рецептора (CD95) на лимфоцитах у больных двух групп была достоверно выше, чем на предыдущем этапе исследования.

Содержание метаболитов оксида азота в крови пациентов по истечении трех суток после операции оставалось увеличенным в 1,8 раза в 1-й и в 2 раза — во 2-й группе. Уровень МДА исходный в 1-й группе в 1,5 раза, во 2-й — в 1,7 раза, концентрация ДК — в 1,4 и 1,5 раза соответственно. TNF α у всех обследованных определялся на более низком уровне, чем на предыдущем этапе исследований. По сравнению с дооперационными показателями его содержание оставалось увеличенным в 2,5 раза. Сохранялась недостоверная тенденция к увеличению концентрации IL1, а уровень IL8 превышал исходный в 1,2 раза. Представленность CD95 на лимфоцитах крови через 72 часа после хирургического вмешательства была выше на 21,7%, чем через сутки после операции и не зависела от способа анальгезии.

На 5-е сутки у пациентов 1-й группы уровень оксида азота превышал исходный в 1,5 раза, у пациентов 2-й группы — в 1,6 раза. Содержание TNF α в крови у больных обеих групп оставалось увеличенным в 2,1 раза, CD95 — в 1,8 раза. Уровень IL1 и IL8 не отличался от исходного. Достоверных различий показателей, характеризующих интенсивность перекисного окисления липидов, не установлено. Обращало на себя внимание, что на фоне уменьшения концентрации в крови метаболитов оксида азота и TNF α к концу 5-х суток продолжала повышаться интенсивность индуцированного апоптоза иммунокомпетентных клеток крови.

Проведенное исследование показало, что максимально выраженное увеличение в крови содержания метаболитов оксида азота, продуктов перекисного окисления липидов по времени совпадало с наиболее интенсивным послеоперационным болевым синдромом. Мы считаем, что повышение синтеза оксида азота может быть обусловлено адаптационными механизмами и направлено на восстановление микроциркуляции в области послеоперационной раны. Наряду с этим увеличение активности нитрооксидергических ноцицептивных нейронов также может вносить определенный вклад в повышение общего уровня метаболитов оксида азота в крови. Увеличение концентрации продуктов перекисной окисления липидов в послеоперационном периоде свидетельствует о нарушениях проницаемости клеточных мембран. В раннем послеоперационном периоде на фоне болевого синдрома в крови у больных установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов.

Динамика исследованных маркеров у пациентов с послеоперационным болевым синдромом свидетельствует, что процессы гипералгии сопровождаются

активацией оксидативного стресса, нарушениями работы системы «простациклин — оксид азота — тромбосан — эндотелин» с дисфункцией эндотелиальных клеток и доминированием вазоконстрикторных реакций. Усиление процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток в крови у больных не только после хирургической травмы, но и в течение всего раннего послеоперационного периода носит, очевидно, защитный характер и связано с процессами регенерации поврежденных во время хирургической агрессии тканей.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что адекватная послеоперационная антиноцицептивная защита у больных как при традиционной опиатной анальгезии, так и при комбинированном обезболивании с использованием нестероидных противовоспалительных средств, вносит положительный компонент в течение послеоперационных процессов в организме, а определение показателей оксидативного стресса может быть использовано для мониторинга болевого синдрома.

Литература

1. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. *Боль и обезбоживание*. — М.: Медицина, 1997.
2. Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Ипполитов Л.И. и др. // *Хирургия*. - 2002. - №3. - С. 4-10.
3. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б., Микоян В.Д. и др. *Патофизиология органов и систем. Типовые патофизиологические процессы*. — М.: Наука, 1996.
4. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абадажи М.А., Заславская М.Н. // *Журнал микробиологии*. — 1997. — №2. - С. 88-94.
5. Овечкин А.М., Карпов И.А., Люсов С.В. // *Анестезиология и реаниматол.* — 2003. — Т. 5. — С. 45—50.

6. *Послеоперационная боль / под ред. Ф.М. Ферранте, Т.Р. ВейдБонкора / пер. с англ.* — М.: Медицина, 1998.
7. Чекнев С.Б. // *Вестник РАМН*. - 1999. - № 2. - С. 10-15.
8. Geoffrey W.T., Chiu S.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2004. - Vol. 101, No. 17. - P. 6564-6569.
9. Guerra E.J. I. // *An. Med. Interna*. - 2005. - No. 5. - P. 326-335.
10. Jin F.L., Chung F. // *J. of Clinical Anaesthesia*. - 2007. - Vol. 18, No. 9. - P. 624-661.
11. Kehlet H. // *Acta Chir. Scand*. - 1988. - Vol. 22. - P. 550-572.
12. Lu M.C., Liu T.A. // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2002. - Vol. 35, No. 2. - P. 71-77.

Поступила в редакцию 17.03.2008.

THE USE OF THE BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGIC MARKERS AT THE MONITORING OF THE POSTOPERATIVE PAIN

V.B. Shumatov¹, S.P. Kryzhanovskiy², N.A. Andreeva²
¹Vladivostok state medical university, ²Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Science (Vladivostok)

Summary — Till now there are no authentic diagnostic biochemical and immunologic markers used for the estimation of a pain syndrome, the pain remains subjective sensation. We studied the features of change of the some molecules-bioregulators in blood at patients, who underwent abdominal surgery, in case of acute pain and at stages of the early postoperative period at various analgesics. It is shown, that postoperative pain reaction is accompanied by increase in blood of a level of the nitrogen oxide metabolites, the products of the lipid peroxidation, some cytokines — the tumor necrosis factor A, IL 1 and 8 and CD95⁺ cells. There were no authentic distinctions of efficiency at traditional analgesia with narcotic analgesics and combined analgesia (Promedol and Ketoprophen), allowing to reduce the amount of a used narcotics.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 1, p. 27-29.

УДК 616.127-005.8-036.11-085.273.55(571.63)

Ю.В. Кулаков¹, О.П. Моднова¹, В.А. Невзорова¹,
 О.Г. Помоголова², А.М. Кононова³, Э.В. Полякова³,
 О.Н. Хмелевская³

ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

¹ Владивостокский государственный медицинский университет,

² Городская клиническая больница № 1 (г. Владивосток),

³ Городская клиническая больница № 4 (г. Владивосток)

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, догоспитальный этап.

Инфаркт миокарда относится к одной из наиболее тяжелых форм коронарной болезни сердца. Распространенность инфаркта миокарда в среднем состав-

ляет около 500 на 100000 мужчин и 100 на 100000 женщин. В 2001 г. более 160000 россиян перенесли инфаркт миокарда. Тромболитическая терапия является базисным методом лечения данной патологии и относится к основным достижениям в этой области за последние 30 лет [6, 7, 9]. Исследование возможностей тромболитической терапии при инфаркте миокарда, проводимое на протяжении 17 лет у более чем 700 пациентов в отделении неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, показало снижение средней летальности с 13,3 до 7,2%.

Одной из проблем тромболитической терапии является обеспечение ее безопасности. Самая прямая зависимость эффективности тромболитической терапии от времени ее начала дает основание считать целесообразным как можно более раннее применение тромболитической терапии, в том числе и на догоспитальном этапе. В то же время существует и ряд потенциальных рисков, связанных с догоспитальным введением препаратов этого ряда: риск возможных