УДК 615.8

СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ ТИМУСА У ПАЦИЕНТОК С ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛЬЮ

Дугиева М.З.

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА», Москва, e-mail: fmbc-fmba@bk.ru

Проведен анализ показателей антиоксидантной системы (АОС) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациенток с неосложненным послеоперационным периодом и длительной послеоперационной болью после гинекологических лапаротомий. Выявлено, что оперативное вмешательство обусловливает возрастание уровня маркеров ПОЛ и АОС у всех оперированных больных. Эти данные согласуются с сообщениями многих специалистов, также указывающих на активацию процессов липопероксидации после хирургических вмешательств. В послеоперационном периоде пациенткам с сохраняющейся болью с 5 суток назначалась физиотерапия: инфракрасный лазер на область тимуса, электрофорез пантовегина и сочетанная методика. На фоне лечения с использованием лазера отмечалось повышению потенциала антиоксидантной системы – увеличение АОС в 1,3 раза, что обуславливает более эффективное подавление избыточно активированного в результате хирургического стресса процесса перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: послеоперационная боль, пантовегин, лазеротерапия тимуса, липопероксидация, антиоксидантная система

STRESS LIMITING ACTION OF THYMUS LASER THERAPY FOR PATIENTS WITH PROLONGED POSTOPERATIVE PAIN

Dugieva M.Z.

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, e-mail: fmbc-fmba@bk.ru

The analysis of antioxidant system (AOS) and lipid peroxidation (LPO) in patients with uncomplicated postoperative period and long-term postoperative pain after gynecological laparotomy. It is revealed that surgery causes the growth of the level of markers LPO and AOS in all operated patients. These results are consistent with the messages of many specialists, also indicating the activation of lipid peroxidation after surgical interventions. In the postoperative period patients with persistent pain with 5 days prescribed physiotherapy: infrared laser on the area of thymus, electrophoresis pantovegin and combined methods. On a background of treatment with the use of laser noted increase the capacity of antioxidant systems – increase of AOS in 1,3 times, which leads to a more effective suppression of excessively activated as a result of surgical stress process of peroxide oxidation of lipids.

Keywords: post-operative pain, pantovegin, laser thymus, lipid peroxidation, antioxidant system

Свободнорадикальные процессы широко участвуют в патогенезе различных патологических состояний, затрагивающих все без исключения органы и системы. По современным представлениям, возрастание активности перекисного окисления липидов является важнейшим механизмом клеточных повреждений при хирургическом стрессе (ХС) [8, 9]. Аномальная активизация ПОЛ приводит к избыточному образованию свободных радикалов, диеновых коньюгат, шиффовых оснований, перекисных и гидроперекисных соединений, альдегидов, кетонов и эпоксидов, обладающих токсическим действием на мембранные и интрацеллюлярные клеточные структуры [10, 11, 12]. Такие воздействия метаболитов ПОЛ сопровождаются изменениями функциональной активности клеток, а в тяжелых случаях могут приводить к их гибели и возникновению тканевых очагов некроза [8].

Накапливающиеся при хирургическом стрессе продукты ПОЛ провоцируют отклонения метаболических процессов в самых разных органных системах, что нарушает их нормальное функционирование и становится причиной осложненного течения послеоперационного периода [5]. 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 [3, 7]. Это предопределяет целесообразность использования в послеоперационном периоде методов, обеспечивающих усиление периферических стресс-лимитирующих механизмов за счет увеличения потенциала антиоксидантной системы (АОС) [7, 10].

Целью исследования явилась оптимизация лечения больных с длительным послеоперационным болевым синдромом с учетом влияния на состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов и обоснование комбинированного применения низкоинтенсивной инфракрасной лазеротерапии при воздействии на область тимуса и электрофореза пантовегина.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациентки после гинекологических операций лапаратомным доступом. Показанием к операции являлись следующие заболевания: миома матки, аденомиоз, опухолевые и опухолевидные образования яичников, воспалительные образования придатков матки, сочетанная патология матки и яичников. В I группу вошли 97 пациенток с развившимся длительным послеоперационным болевым синдромом (дПБС), 123 пациентки не имели указанного осложнения (без дПБС). Диагноз дПБС ставился пациенткам, нуждавшимся в продолжении анальгетической терапии с применением НПВС более 4 суток после выполненного вмешательства из-за сильной боли (более 50 % по ВАШ). В зависимости от проводимого физиотерапевтического лечения внутри групп пациентки были распределены на 3 подгруппы, сопоставимые по основным морфо-функциональным параметрам:

- пациентки *подгруппы А* получали комбинированную терапию, включающую низкоинтенсивную инфракрасную лазеротерапию на область тимуса и электрофорез пантовегина (32 женщины);
- пациентки *подгруппы В* получали низкоинтенсивную инфракрасную лазеротерапию на тимус (33 женщины);
- пациентки *подгруппы С* получали электрофорез пантовегина (32 женщины).

Всем больным наряду с общеклиническим обследованием (анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, Rg легких) проводили специальные методы исследований:

– УЗ-исследование области раны выполняли сканером «Megas» (Италия) в реальном масштабе времени с электронным датчиком 7,5 МГц;

– уровень ПОЛ оценивали путем определения в сыворотке крови диеновых коньюгатов (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). Содержание *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 Любицкого 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, 10 и 20 сутки после ее выполнения. На основании данных этих исследований оценивали связь параметров ПОЛ и АОС с выраженностью послеоперационного болевого синдрома.

В послеоперационном периоде использовали традиционную тактику ведения хирургических гинекологических больных.

Физиотерапевтическое лечение включало процедуры лазеротерапии (ИК НЛИ) [5] и электрофореза пантовегина [1, 2].

Процедуры лазеротерапии проводились с помощью аппарата «Азор-2К-02» (Россия), генерирующего импульсное лазерное излучение инфракрасного диапазона с длиной волны $\lambda = 0{,}89$ мкм, с частотой следования импульсов 1500 Гц, при импульсной мощности 4–6 Вт/имп. Процедуры проводились на область тимуса, контактно, стабильно, время воздействия – 10 минут, на курс 10 ежедневных процедур.

Процедуры электрофореза пантовегина проводились от аппарата «Поток-1» (Екатеринбург), сила тока определялась по ощущениям и составляла 10–15 мА, длительность процедуры 15 минут, расположение электродов ($S = 150$ см²) продольно-поперечное, индифферентный электрод ($S = 200$ см²) накладывался на область поясницы. В настоящем исследовании применяли субстанцию «пантогематоген сухой» (рег. уд. № 000051/01-2000 от 12.10.2000) «пантовегин». Пантовегин вводился с 2 раздвоенных электродов (анод), на которые наносилась разовая доза раствора. На курс 10 ежедневных процедур. Физиотерапия назначалась с 7 суток.

Статистический анализ клинических данных производился с использованием программного обеспечения для ПК Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для представления итоговых данных использовали стандартные методы описательной статистики. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартных квадратных отклонений, а качественные признаки сгруппированы в таблицы сопряжённости. Для сравнения групп использовались методы, основанные на дисперсионном анализе – F-критерий, t-критерий Стьюдента (для анализа нормально распределённых выборок); непараметрические критерии – критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера (основанные на хи-квадрат-распределении), ранговые критерии: U-тест Манна–Уитни (непараметрический критерий для сравнения данных по группам) и критерий Вилкоксона (для сравнения данных, полученных до и после лечения). Для определения связи между параметрами использовали коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных совокупностей) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (непараметрический ранговый метод).

Результаты исследования и их обсуждение

Выполненные исследования связи между ДПБс и показателями, характеризующими процессы липопероксидации, позволяют отметить, что оперативное вмешательство обусловливает возрастание уровня маркеров ПОЛ (ДК и МДА) и АОС (АОА и СДО) у всех оперированных больных. Эти данные согласуются с сообщениями многих авторов, также указывающих на активацию процессов липопероксидации после хирургических вмешательств.

Статистический анализ разницы между средними значениями определявшихся маркеров ПОЛ и АОС в сопоставлявшихся группах с наличием и отсутствием изучавшихся осложнений ХС показал, что недостаточно выраженное возрастание

после операции показателя АОА плазмы крови ассоциируется с опасностью последующего дПБС.

В целом можно отметить, что в сравнении с пациентками без дПБС у больных с наличием таких осложнений увеличение в послеоперационном периоде средних значений ДК и МДА было несколько большим, а возрастание АОА и СДО – заметно меньшим. Это означает, что в послеоперационном периоде у больных с дПБС в сравнении с женщинами без таких осложнений потенциал антиоксидантной системы, несмотря на его возрастание, оказывается все же недостаточно «мощным» для эффективного подавления активированного (в результате хирургического стресса) процесса ПОЛ.

Диеновые коньюгаты и малоновый диальдегид

Сопоставление данных у больных с наличием и отсутствием дПБС показало, что до операции у тех и других динамика изменений концентрации диеновых коньюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) оказывалась сходной. При этом отмечались различия между средними значениями ДК и МДА на одних и тех же сроках их определения в сопоставлявшихся группах ($p > 0,05$). В сравнении с предоперационным периодом отмечалось повышение концентраций ДК и МДА на 1–3 сутки после операции, при этом отмечалось достоверное различие ($p > 0,05$) между средними значениями этих маркеров до операции и в первые сутки после операции, так, уровень ДК и МДА у пациентов с дПБС был значительно выше. В указанных сроках после проведения физиотерапевтического лечения в 1А, 1В, 1С группах отмечалось снижение концентрации ДК и МДА в больше степени выраженное после применения комбинированной методики (1А группа) ($p > 0,05$).

Суммарная антиокислительная активность плазмы крови

У лиц без дПБС суммарная антиокислительная активность (АОА) плазмы крови (таблица) в сравнении с предоперационным периодом характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) возрастанием на 1–3 сутки после операции. На 10-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 ($p < 0,05$). После применения комбинированной физиотерапевтической методики (10 сутки) у пациенток с дПБС отмечалась стимуляция активности антиоксидантной системы – средние значения АОА увеличились в 1,4 раза ($p < 0,05$). Однонаправленные сдвиги отмечались и в 1В и в 1С группах, однако, они были выражены в меньшей степени.

Активность супероксиддисмутазы

Активность супероксиддисмутазы (СОД) при сравнении с уровнем до операции оказывалась достоверно ($p < 0,05$) повышенной. В 1–3 сутки после операции у пациенток с дПБС отмечалось значительно меньшее увеличение СОД, в дальнейшем (после применения физиотерапевтического лечения) наблюдалось увеличение активности СОД 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 достоверными, уровень данного маркера был более высоким после применения комбинированной физиотерапевтической методики у лиц с дПБС. Однонаправленные сдвиги отмечались и после применения составляющих комбинированной методики, но были выражены в меньшей степени.

Уровень токоферола

В изучаемых 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 на 1–3 сутки послеоперационного периода, по окончании курса физиотерапевтического лечения имел тенденцию к повышению, его уровень достоверно значимо возрос только после комбинированного физиотерапевтического лечения (таблица).

Полученные нами результаты при изучении динамики маркеров липопероксидации у хирургических гинекологических больных позволяют сделать вывод, что спровоцированный оперативным вмешательством дисбаланс в системе ПОЛ-АОС более выражен у пациенток с дПБС. Таким образом, комбинированное применение лазеротерапии и электрофореза пантовегина [1, 4, 6] в большей степени, чем монофизиотерапевтические методики, у пациенток с дПБС в послеоперационном периоде способствует повышению потенциала анти-

оксидантной системы, что обусловливает более эффективное подавление активированного в результате хирургического стресса процесса ПОЛ.

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 – 3 сутки после операции	10 сутки после операции	20 сутки после операции
Диеновые коньюгаты (M ± m, D_{233}/мл·мг)	Отсутствие дПБС	1,41 ± 0,15	1,53 ± 0,12	1,57 ± 0,16	1,49 ± 0,14
	1А группа	1,39 ± 0,16	1,93 ± 0,12 p**	1,58 ± 0,12 p*	1,37 ± 0,13 P*
	1В группа		1,91 ± 0,14 p**	1,64 ± 0,11 p*	1,50 ± 0,11 P*
	1С группа		1,85 ± 0,11 p**	1,62 ± 0,15 p*	1,51 ± 0,09 P*
Малоновый диальдегид (M ± m, нмоль/мл)	Отсутствие дПБС	2,31 ± 0,22	2,62 ± 0,18	2,45 ± 0,13	2,34 ± 0,23
	1А группа	2,29 ± 0,18	3,28 ± 0,15 p**	2,52 ± 0,12 p*	2,26 ± 0,19 p**
	1В группа		3,22 ± 0,16 p**	2,76 ± 0,14 p*	2,46 ± 0,15 P**
	1С группа		3,16 ± 0,11 p**	2,71 ± 0,15 p*	2,44 ± 0,16 p**
Суммарная антиокислительная активность плазмы крови (M ± m, мМ аскор-батных ед)	Отсутствие дПБС	1,36 ± 0,19	1,84 ± 0,21 p*	1,89 ± 0,16 p*	1,63 ± 0,17
	1А группа	1,14 ± 0,11	1,53 ± 0,18* p**	1,96 ± 0,15 p*	1,94 ± 0,14 P*
	1В группа		1,51 ± 0,12* p**	1,86 ± 0,11 p*	1,67 ± 0,15 P*
	1С группа		1,50 ± 0,14* p**	1,83 ± 0,12 p*	1,60 ± 0,12 P*
Супероксиддисмутаза (M ± m, U/мг Hb)	Отсутствие дПБС	8,58 ± 0,23	9,63 ± 0,19 p*	9,96 ± 0,11 p*	10,14 ± 0,28 P*
	1А группа	8,33 ± 0,25	8,87 ± 0,21 p**	10,38 ± 0,15 p*, p**	11,46 ± 0,23 P*, p**
	1В группа		8,55 ± 0,22 p**	10,05 ± 0,16 p*, p**	10,23 ± 0,22 P*, p**
	1С группа		8,67 ± 0,18 p**	10,22 ± 0,15 p*, p**	10,16 ± 0,15 P*, p**
Токоферол (M ± m, мкг/мл·мг)	Отсутствие дПБС	3,37 ± 0,19	3,31 ± 0,17	3,33 ± 0,15	3,32 ± 0,13
	1А группа	3,22 ± 0,14	3,19 ± 0,21	3,54 ± 0,19	3,75 ± 0,11 P*, p**
	1В группа		3,08 ± 0,18	3,36 ± 0,12	3,48 ± 0,18
	1С группа		3,12 ± 0,12	3,22 ± 0,18	3,25 ± 0,15

Примечание: * $p < 0,05$ сравнение с показателями до лечения (1 сутки);
** $p < 0,05$ сравнение с показателями в группе больных без дПБС.

Выводы

Комбинированное применение низкоинтенсивной инфракрасной лазеротерапии и электрофореза пантовегина у пациенток с дПБС после гинекологических операций, в большей степени, чем применение одного физического фактора, способствует повышению потенциала антиоксидантной системы, что обусловливает более эффективное подавление избыточно активированного в результате хирургического стресса процесса перекисного окисления липидов. Общая эффективность комбинированной методики (96 %), при этом при дПБС

сопоставимой эффективностью обладает ИК НЛИ на область тимуса (84 %).

Представленные данные являются теоретическим обоснованием целесообразности использования физиотерапевтических методов, обеспечивающих в послеоперационном периоде торможение процессов ПОЛ и повышение активности АОС с целью профилактики дПБС. Полученный фактический материал уточняет существующие представления о целесообразности использования физиотерапевтических методов в раннем послеоперационном периоде и расширяет показания к применению этих методик в практике оперативной гинекологии.

Список литературы

1. Андреева Т.В. Физико-фармакологические методы применения природного биостимулятора Пантовегина для профилактики и лечения хронического сальпингоофорита: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 123 с.

2. Бойченко А.Н. Физические факторы в комплексной восстановительной терапии больных хроническим простатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пятигорск, 2013. – 19 с.

3. Дунц П.В. Клинико-экспериментальное обоснование выбора антиноцицептивной защиты при послеоперационном болевом синдроме: дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2007. – 143 с.

4. Кончугова Т.В. Оптимизированные лазерные воздействия в повышении функциональных резервов организма при стрессогенной адаптации (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М, 2007. – 47.

5. Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Борисов А.А., Петрова М.С. Немедикаментозные методы коррекции иммунных нарушений у больных после органосберегающих гинекологических операций // Клиническая больница. – 2013. – № 1 (04). – С. 79–80.

6. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – С. 309–320.

7. Круглова Л.С. Лекарственный форез: научное обоснование и клиническое применение // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2012. – № 2. – С. 43–48

8. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание:оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // Рус.мед.журн. – 2006. – № 12. – С. 865–871.

9. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. –128 с.

10. Bulger E.M., Maier R.V. Antioxidants in critical illness. // Arch Surg. – 2001. – Vol. 136. – № 10. – P. 1201–1207.

11. Novikov VE, Klimkina EI.Eksp Klin Effects of hypoxen on morphological and functional state of the liver under of exogenous intoxication conditions]. Farmakol. 2009 Sep-Oct;72(5): 43–45.

12. Korotkikh NG, Toboev GV.The experimental basing of the efficiency of the use of «Hypoxen» during the treatment of acute suppurative and inflammatory processes of soft tissues. Patol Fiziol Eksp Ter. 2010 Jan-Mar;(1):18–20.

References

1. Andreeva T.V. Fiziko-farmakologicheskie metody primeneniya prirodnogo biostimulyatora Pantovegina dlya profilaktiki i lecheniya hronicheskogo salpingooforita: dis.kand. med.nauk. M. 2008. 123 p.

2. Boychenko A.N.Fizicheskie faktory v kompleksnoy vosstanovitel'noy terapii bol'nyh hronicheskim prostatitom: Avtoref.dis. kand. med. nauk. Pyatigorsk. 2013. 19 p.

3. Dunts P.V. Kliniko-eksperimentalnoe obosnovanie vybora antinotsitseptivnoy zaschity pri posleoperatsionnom bolevom sindrome:dis.kand.med.nauk. Vladivostok, 2007. 143 p.

4. Konchugova T.V. Optimizirovannye lazernye vozdeystviya v povyshenii funktsional'nyh rezervov organizma pri stressogennoy adaptatsii (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): Avtoref. dis. dok. Med. nauk. M. 2007. 47.

5. Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Borisov A.A., Petrova M.S. Nemedikamentoznye metody korrektsii immunnyh narusheniy u bolnyh posle organosberegayuschih ginekologicheskih operatsiy.// Klinicheskaya bol'nitsa no. 1 (04), 2013 pp. 79–80.

6. Krasnopolskiy V.I., Buyanova S.N., Schukina N.A., Popov A.A. Operativnaya ginekologiya // M.MEDpress-inform. 2010. pp. 309–320.

7. Kruglova L.S. Lekarstvennyj forez: nauchnoe obosnovanie i klinicheskoe primenenie // Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2012. no. 2. pp. 43–48.

8. Ovechkin A.M., Romanova T.L. Posleoperatsionnoe obezbolivanie:optimizatsiya podhodov s tochki zreniya dokazatelnoy meditsiny // Rus.med.zhurn. 2006. no. 12. P. 865–871/

9. Shanin Yu.N., Shanin V.Yu., Zinovev E.V. Antioksidantnaya terapiya v klinicheskoy praktike (teoreticheskoe obosnovanie i strategiya provedeniya). // S-Pb.: ELBI-SPb, 2003. 128 p.

10. Bulger E.M., Maier R.V. Antioxidants in critical illness. //Arch Surg. 2001. v.136. no. 10. pp. 1201–1207.

11. Novikov VE, Klimkina EI.Eksp Klin Effects of hypoxen on morphological and functional state of the liver under of exogenous intoxication conditions]. Farmakol. 2009 Sep-Oct;72(5): 43–45. Russian.

12. Korotkikh NG, Toboev GV.The experimental basing of the efficiency of the use of «Hypoxen» during the treatment of acute suppurative and inflammatory processes of soft tissues. Patol Fiziol Eksp Ter. 2010 Jan-Mar;(1):18–20. Russian.

Рецензенты:

Корчажкина Н.Б., д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии Института последипломного профессионального образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», г. Москва;

Орехова Э.М., д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии Института последипломного профессионального образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 21.10.2013.