

Влияние терапии с использованием гипоксена на течение послеоперационного периода у гинекологических больных

М. З. ДУГИЕВА, К. В. КОТЕНКО, К. В. МОРОЗОВА

Российский национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Impact of Hypoxen Therapy on Postoperative Course in Gynecologic Patients

M. Z. DUGIEVA, K. V. KOTENKO, K. V. MOROZOVA

N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow

Проведена оценка эффективности применения антигипоксанта гипоксена в раннем послеоперационном периоде у пациенток после гинекологических операций. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на две группы. В контрольной группе 339 пациенткам после гинекологических операций лапаротомным доступом применяли традиционную терапию. У 52 пациенток дополнительно применяли антиоксидантный препарат гипоксен (основная группа). Оценивали влияние гипоксена на показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов и его превентивный эффект в предупреждении длительного послеоперационного болевого синдрома. Проведённое исследование позволяет отметить, что гипоксен тормозит процессы липопероксидации и активизирует антиоксидантную систему у послеоперационных больных в сравнении с группой контроля. Также процент больных с длительной послеоперационной болью был статистически достоверно ($p < 0,05$, χ^2 -тест) меньше на фоне применения препарата. Таким образом, гипоксен оказывает нормализующее действие на процессы ПОЛ-АОС после абдоминальных гинекологических операций. Дополнительное использование гипоксена оказывает превентивный эффект в отношении продолжительности послеоперационного болевого синдрома у гинекологических больных.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, послеоперационные больные, гипоксен.

The aim of the study was to estimate the use of hypoxen (antihypoxant) during the early postoperative course in gynecologic patients. The patients were divided into two groups according to the treatment scheme. 339 patients of the control group were under the routine therapy after the laparotomic gynecologic operations. 52 patients were additionally treated with hypoxen (antioxidant) (the main group). The impact of hypoxen on the antioxidant system and lipid peroxidation and its preventive effect on prolongation of the postoperative pain syndrom were estimated. The results of the study showed that hypoxen inhibited lipid peroxidation and activated the antioxidant system in the postoperative patients vs. the control group. It was also observed that among the patients additionally treated with hypoxen the percentage of those with prolonged postoperative pains was statistically lower ($p < 0.05$, χ^2 test). It was concluded that hypoxen normalized lipid peroxidation and antioxidant system after abdominal gynecologic operations. The additional use of hypoxen in the routine therapy of the gynecologic patients prevented prolongation of the postoperative pain syndrom.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, postoperative patients, hypoxen.

Введение

Наблюдаемая в зоне хирургической травмы активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с увеличением образования свободных радикалов является важным метаболическим причинным фактором вторичных клеточных повреждений, вызывающих многочисленные системные нарушения при хирургическом стрессе [1–5], что становится причиной осложнённого течения послеоперационного периода [6–8]. При этом с аномальной ак-

тивностью 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, 5–7].

Это предопределяет целесообразность использования в послеоперационном периоде средств, обеспечивающих усиление периферических стресс-лимитирующих механизмов за счёт увеличения потенциала антиоксидантной системы (АОС) [3, 6, 9].

Для повышения антиоксидантной защиты в терапевтической и общехирургической практике

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции:
E-mail: morozovadr@mail.ru

используются препараты как антиоксидантных ферментов, так и веществ-антиокислителей. Эффекты неферментных биоантиокислителей различаются по механизмам и могут осуществляться путём прямой нейтрализации свободных радикалов, разрушения перекисей или связывания катализаторов образования синглетного кислорода [7, 8, 10]. Кроме того, антиоксидантный эффект может достигаться и за счёт снижения напряжения кислорода в клетках путём стимуляции его усвоения в митохондриях и степени сопряжения окислительного фосфорилирования [2, 4, 11].

Подавлению избыточной активности ПОЛ, провоцируемому гипоксией и сопутствующим ей энергодефицитом, способствует улучшение оксигенации [1, 5, 8, 9] и повышение устойчивости клеток к дефициту кислорода путём фармакологической коррекции энергетических нарушений [3, 6].

Одним из препаратов, сочетающим антиоксидантное (противорадикальное) и антигипоксантное (устраняющее внутриклеточный энергодефицит) свойства, является отечественный препарат гипоксен.

Антиоксидантное действие гипоксена связано с наличием в его структуре слабых фенольных гидроксильных групп, легко отдающих свой атом водорода при взаимодействии со свободными радикалами, что сопровождается их нейтрализацией. В молекулах гипоксена имеется 10 фенольных гидроксильных групп, что увеличивает их антиоксидантный потенциал в сравнении с другими антиоксидантами, имеющими значительно меньшее число (не более одного или двух) молекулярных участков связывания свободных радикалов [1, 10].

Антигипоксантный эффект гипоксена проявляется в его шунтирующем действии на дыхательную цепь [3, 12]. Гипоксен способствует переносу восстановительных эквивалентов непосредственно от НАДФН или сукцината на убихинон-цитохром С-редуктазу, минуя комплексы НАДФ-убихинон-редуктазы (I) и сукцинат-убихинон-редуктазы (II). Это обеспечивает приспособительный эффект к гипоксии, провоцирующей в дыхательной цепи последовательное отключение комплексов I и II. Таким образом, под влиянием гипоксена поддерживается работоспособность систем, обеспечивающих окислительное фосфорилирование, что препятствует возникновению энергодефицита, провоцируемого гипоксией. Применение гипоксена позволяет быстро активизировать процессы тканевого дыхания, устранить кислородный долг и утилизировать недоокисленные продукты гликолиза и аэробного ресинтеза АТФ. Кроме того, гипоксен способствует сохранению запасов глутатиона от интенсивного расходования в пероксидазной реакции, связанной с разрушением гидроперекисей. Это обеспечивает возможность использования незадействованных в антипероксидации молекул глутатиона в других жизненно важных биохимических процессах [4, 13].

К настоящему времени накоплен позитивный опыт использования гипоксена в различных терапевтических областях и в общехирургической практике. При этом не проводилось исследований способности этого препарата снижать риск конкретных послеоперационных осложнений, ассоциируемых с активацией ПОЛ, в частности длительного послеоперационного болевого синдрома (дПБС). Это было учтено нами при определении круга задач, подлежащих решению при проведении собственных исследований.

С учётом этого, целью настоящего исследования явилась оценка влияния гипоксена на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также на продолжительность послеоперационного болевого синдрома у гинекологических больных.

С учётом этого, целью настоящего исследования явилась оценка влияния гипоксена на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также на продолжительность послеоперационного болевого синдрома у гинекологических больных.

Материал и методы

В исследование были включены 391 гинекологическая больная, которых оперировали с использованием лапаротомного доступа. Из них 339 пациенток получали традиционную терапию в послеоперационном периоде (группа контроля), в основной группе 52 женщинам дополнительно назначался гипоксен.

Возраст включённых в исследование больных варьировал от 19 до 70 лет ($41,6 \pm 5,2$ года).

Уровень ПОЛ оценивали путём 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). 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 О. Б. Любичко (1999) с использованием хемолуминесцентной модельной системы свободнорадикального окисления люминола смесью гемоглобина и пероксида водорода.

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

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).

Гипоксен назначали в течение 3 дней в режиме, предусматривавшем внутривенное введение 2 мл 7% раствора в 400 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора.

При статистическом анализе получаемых данных показателей использовали парный критерий Стьюдента (*t*-тест).

Терапевтический потенциал гипоксена уточнялся по критериям способности этого препарата: 1) оказывать норма-

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОС в пред- и послеоперационном периодах у больных получавших и не получавших терапию с использованием гипоксена после выполненного оперативного вмешательства

Определяемые показатели	Группы больных	Значения определяемых показателей			
		до операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции	7-е сутки после операции
Диеновые конъюгаты ($M \pm m$, D233/мл · мг)	Контрольная	1,38±0,14	1,55±0,15	1,66±0,18	1,61±0,16
	Получавшие гипоксен	1,41±0,16	1,59±0,13	1,52±0,16	1,57±0,19
Малоновый диальдегид ($M \pm m$, нмоль/мл)	Контрольная	2,32±0,41	2,64±0,45	2,59±0,52	2,55±0,47
	Получавшие гипоксен	2,36±0,53	2,65±0,38	2,41±0,46	2,49±0,42
Суммарная антиокислительная активность плазмы крови ($M \pm m$, мМ аскорбатных ед)	Контрольная	1,22±0,16	1,67±0,22*	1,68±0,14*	1,42±0,18
	Получавшие гипоксен	1,27±0,13	1,65±0,19*	1,79±0,18*	1,62±0,24
Супероксиддисмутаза ($M \pm m$, U/мг Hb)	Контрольная	8,46±0,52	9,56±0,45*	9,69±0,42*	9,81±0,46*
	Получавшие гипоксен	8,48±0,43	9,42±0,39*	9,58±0,37*	9,75±0,42*
Токоферол ($M \pm m$, мкг · мл)	Контрольная	3,34±0,15	3,28±0,16	3,25±0,18	3,29±0,13
	Получавшие гипоксен	3,26±0,13	3,19±0,11	3,21±0,19	3,23±0,17

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

Таблица 2. Распределение больных с дПБС в группах, выделенных по критерию получения или неполучения терапии антиоксидантом в послеоперационном периоде

Группы	Больные с дПБС ($n=45$)	
	абс.	% в группе
Контрольная группа, $n=339$	43	12,7
Пациентки, получавшие гипоксен в послеоперационном периоде, $n=52$	2	3,8

лизующее действие на показатели системы ПОЛ-АОС, измененные в результате выполненного хирургического вмешательства; 2) предупреждать осложнения хирургического стресса, проявляющиеся в виде дПБС.

Результаты исследований

Влияние терапии с применением гипоксена на показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы. Показатели, характеризующие систему ПОЛ-АОС до и после операции (на 1-е, 3-и и 7-е сутки после выполненного вмешательства) у пациенток контрольной и основной групп приведены в табл. 1.

Полученные результаты показали, что на 3-и и 7-е сутки после операции у больных, получавших гипоксен, в сравнении с контрольной группой, регистрировалось менее выраженное увеличение уровней ДК и МДА на фоне более значительного роста активности АОА. Это позволяет констатировать, что включение в состав комплексной послеоперационной терапии гипоксена способствует увеличению резистентности к послеоперационной активации ПОЛ.

Отдельно следует отметить, что наблюдавшееся у лиц, получавших гипоксен, более выраженное возрастание показателя АОА не сопровождалось параллельным ростом активности СОД и увеличением концентрации Тф, причём средние значения СОД и Тф на 7-е сутки после операции оказывались даже ниже, чем у лиц контрольной группы. Это означает, что эффект гипоксена, обеспечивающий рост общей антиокислительной активности плазмы крови, не реализуется через влияние на активность СОД или концентрацию

Тф и, скорее всего, связан с прямым нейтрализующим действием на свободные радикалы, образующиеся при интенсификации процесса ПОЛ.

Влияние терапии с применением гипоксена на риск изучавшегося послеоперационного осложнения. Изучение частоты лиц с дПБС среди пациенток, выделенных в группы в зависимости от использованной терапии в послеоперационном периоде, показало (табл. 2), что количество таких пациенток в группе, получавшей гипоксен, составило 3,8%, в контрольной группе — 12,7%.

Способность гипоксена предупреждать дПБС оценивалась с помощью следующих показателей, применяемых для оценки превентивных эффектов любых терапевтических средств [8]:

$$ARR = CER - ERR$$

$$RRR = (CER - ERR) : CER, \text{ где:}$$

CER — % больных с изучаемым осложнением (дПБС) в контрольной группе; ERR — % больных с изучаемым осложнением (дПБС) в группе, получавшей испытуемый препарат (олифен); ARR — уменьшение абсолютного риска изучаемого осложнения (дПБС) в результате лечения испытуемым препаратом; RRR — уменьшение относительного риска изучаемого осложнения (дПБС) в результате лечения испытуемым препаратом.

Статистический анализ полученных результатов позволяет заключить, что использование гипоксена достоверно ($p < 0,05$, χ^2 -тест) уменьшает вероятность дПБС на 8,9% по показателю ARR и на 70,1% по показателю RRR (табл. 3) в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 3. Эффективность превентивной терапии с использованием гипоксена в послеоперационном периоде для предупреждения дПБС

Анализируемые факторы (использование терапии с применением антиоксиданта)	Влияние использованной терапии на вероятность дПБС		
	Показатели эффективности лечения, % ARR (уменьшение абсолютного риска дПБС в результате лечения)	RRR (уменьшение относительного риска дПБС в результате лечения)	p от значения в контрольной группе (χ^2 -тест)
Получение гипоксена в послеоперационном периоде	8,9%	70,1%	<0,05

Заключение

Изучение динамики изменения маркёров ПОЛ и АОС в течение первой послеоперационной недели на фоне терапии с использованием гипоксена показывает, что гипоксен проявляет себя как активный антиоксидантный препарат. Антиоксидантный эффект гипоксена, подтверждаемый при его применении ростом активности ОАО плазмы крови и снижением уровней ДК и МДА, не реализуется через активацию СОД и повышение уровня Тф. Из этого следует, что гипоксен, скорее всего, обладает свойством напрямую нейтрализовывать свободные радикалы.

По всей видимости, антиоксидантный эффект гипоксена обеспечивал способность этого препарата снижать риск дПБС. Превентивный эффект гипоксена в отношении риска дПБС реализуется через механизмы, связанные с модуляцией процесса липопероксидации.

Добавление гипоксена в состав традиционной реабилитационной терапии в послеоперационном периоде достоверно снижало количество больных с дПБС, т. е. уменьшалась доля больных, нуждавшихся в продолжительном (более 4 суток) применении препаратов НПВС. Очевидно, что это следует рассматривать как успех при проведении послеоперационной реабилитационной терапии, поскольку уменьшение % женщин, нуждающихся в длительном использовании препаратов НПВС, означает одновременное снижение риска осложнений, связанных с побочными эффектами этих препаратов.

Таким образом, добавление в состав традиционной терапии гипоксена обеспечивало очевидный превентивный эффект в отношении риска изучавшегося послеоперационного осложнения. Эти данные обосновывают целесообразность применения гипоксена для фармакологической профилактики дПБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И. А., Шашков Б. В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. С-Пб.: Logos, 1995; 303.
2. Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). С-Пб.: ЭЛБИ-СПб. 2003; 128.
3. Jain K. K. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. Expert Opin Investing Drugs 2000; 9: 2717–2723.
4. Halliwell B. Antioxydant characterization. Methodology and mechanism. Biochem Pharmacol 1995; 49: 10: 1341–1348.
5. Novikov V. E., Klimkina E. I. Effects of hypoxen on morphological and functional state of the liver under exogenous intoxication conditions. Eksp Klin Farmakol 2009 Sep-Oct; 72: 5: 43–45.
6. Korotkikh N. G., Tobaev G. V. 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.
7. Александрова А. Е., Царякина Л. Д. Экспериментальное обоснование применения антигипоксантов при туберкулезе лёгких. В сб.: Гипоксия и окислительные процессы. 1999; 5–13.
8. Анисимов В. Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы). Успехи геронтологии. 2000; 4: 55–74.
9. Бейлин В. С. Применение мексидола при эндоскопических операциях в гинекологии. Дисс. канд. мед. наук. Смоленск, 2001; 133.
10. Bulger E. M., Maier R. V. Antioxidants in critical illness. Arch Surg 2001; 136: 10: 1201–1207.
11. Niki E. Free radicals in the 1990's: from *in vitro* to *in vivo*. Free Radic Res 2000; 33: 6: 693–704.
12. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН. 1998; 7: 43–51.
13. Murzaeva S. V., Abramova M. B., Popova I. I., Gritsenko E. N., Mironova G. D., Lezhnev E. I. Effect of hypoxenium on bioenergetic processes in mitochondria and the activity of ATP-sensitive potassium channel. Biofizika 2010 SepOct; 55: 5: 814–821.