

УДК:616-089.5:619-089.166.1

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ И МЕХАНИЗМ ЕЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

© 2014 В.Д. Слепушкин, Г.В. Цориев, А.Б. Плиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

Поступила в редакцию 20.11.2014

Обследовано 108 больных после выполнения операций высокой травматичности. Установлено, что в первые трое суток послеоперационного периода обезболивание наркотическими анальгетиками необходимо было по требованию больных в ночные и ранние утренние часы. Показано, что одним из механизмов снижения активности антиноцицептивной системы в эти часы является уменьшение секреции нейропептидов (бета-эндорфина, мет- и лей-энкефалина).

Ключевые слова: *хронофизиология, послеоперационная боль, кортизол, нейропептиды, энкефалины, эндорфины, опиоидные рецепторы*

Около 40% больных в раннем послеоперационном периоде испытывают боль, описываемую как интенсивную и крайне интенсивную, для борьбы с которой применяют наркотические, ненаркотические анальгетики, различные виды проводниковых блокад, мультимодальную анальгезию [7]. Анальгетическую терапию назначают в «плановом» порядке или по требованию пациента, второе более целесообразно. Известно, что эндогенные модуляторы или регуляторы ноцицептивной и антиноцицептивной систем – энкефалины и эндорфины имеют выраженный хронобиологический аспект: их концентрация в крови и спинномозговой жидкости повышается в дневное и снижается в ночное время суток [6]. Следовательно, не исключено, что потребность в анальгетической терапии будет разная в течение суток. Получено, что у больных с нейропатическим болевым синдромом (диабетическая нейропатия, герпетическая невралгия) пик боли приходится на период с 8.00 до 20.00 [9]. Как в течение суток распределяется интенсивность болевого синдрома у больных в раннем послеоперационном периоде – чистая страница.

Цель исследования: определение интенсивности болевого синдрома у больных в раннем послеоперационном периоде и попытка выяснения роли эндогенных опиоидных пептидов (энкефалинов и эндорфинов) в формировании боли в течение суток.

Слепушкин Виталий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. E-mail: slevit@mail.ru

Цориев Георгий Владимирович, аспирант
Плиева Альбина Борисовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением

Материалы и методы. В исследование вошли 108 больных, которых обследовали в первые трое суток после выполнения плановых оперативных вмешательств высокой травматичности согласно Европейским стандартам [8] (табл. 1). Большинство операций составили торакотомии по поводу опухоли или туберкулезного процесса (93,5%). Вариант исследования – продольное (проспективное).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от оперативного вмешательства

Вид хирургического вмешательства	Количество больных	%
торакотомии	101	93,5
гемиколэктомия	3	2,8
операции на органах верхнего этажа брюшной полости	4	3,7
ИТОГО	108	100

Критерии включения в исследование: возраст от 22 до 62 лет; сопутствующие заболевания находились или в стадии ремиссии, или компенсации; одинаковое анестезиологическое пособие. Критерии исключения: эндокринные заболевания. Для оценки анальгетической активности использовалась 10-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Всем больным проводилась тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве гипнотика дипривана, анальгетика – фентанила и миорелаксанта – пиперокурония. Осуществлялось мониторирование безопасности больного: АД, инв., ЧСС, ЭКГ, SpO₂, BIS – монитор. В послеоперационном периоде больные получали обезболивание в виде инъекций промедола 20 мг внутримышечно при

интенсивности боли выше 6 баллов по шкале ВАШ. При последующем анализе инъекции анальгетика распределялись в интервалах по 4 часа (с 12.00 по 16.00; с 16.00 до 20.00; с 20.00 до 24.00; с 00.00 до 04.00 и с 04.00 до 08.00).

У 38 больных (32 – после торакотомии, у 3 – после гимиколэктомии и у 3 – после операции на органах верхнего этажа брюшной полости) в 12.00 и в 24.00 брались пробы крови для определения нейропептидов: мет-энкефалин, лей-энкефалин, бета-эндорфин. Исследование проводилось иммунохимическим методом на иммунохимическом анализаторе. Также исследование нейропептидов в дневные и ночные часы проводилось у 14 здоровых добровольцев в возрасте 28-38 лет. Использовались следующие методы статистической обработки результатов: непараметрический метод; Косайнор анализ биологических ритмов [1].

Таблица 2. Распределение интенсивности болевого синдрома в течение суток

Время суток	1 сутки	2 сутки	3 сутки
12.00	-	1	1
16.00	-	0,9%	0,9%
16.00	-	2	4
20.00	-	1,8%	3,6%
20.00	3	4	4
24.00	2,8%	3,6%	3,6%
00.00	100	96	93
04.00	92,6%	89,9%	86,3%
04.00	5	5	6
08.00	4,6%	4,6%	5,6%
08.00	-	-	-
12.00	-	-	-

Результаты и обсуждение. Как видно из данных, приведенных в табл. 2 и на рис. 1, у подавляющего большинства больных на протяжении 3-х суток послеоперационного периода интенсивность боли свыше 6 баллов по шкале ВАШ регистрировалась в ночное время суток (с 00.00 до 04.00). Далее, по убывающей, высокая интенсивность болевого синдрома отмечалась с 04.00 до 08.00 и с 20.00 до 24.00. То есть, наибольшая выраженность болевого синдрома приходилась на ночные и ранние утренние часы.

Отсутствие больных, которые бы жаловались на интенсивную боль в первые сутки в период с 12.00 до 20.00 можно объяснить продолжающейся анальгезией и седацией после проведения анестезиологического пособия. На рис. 1 отражена диаграмма интенсивности болевого синдрома у больных на 2-е сутки послеоперационного периода. За акрофазу принималось время с 12.00 до 16.00 (наибольшая величина обозначаемая как амплитуда) [1]. Видно, что амплитуда интенсивности болевого синдрома (в %) приходится на полночь. Определение содержания нейропептидов у здоровых добровольцев показало, что в дневные часы (12.00) содержание мет-, лей-энкефалина и бета-эндорфина было статистически достоверно выше по отношению к ночному (24.00) времени суток (табл. 3). В крови у больных в послеоперационном периоде определяется высокий уровень всех трех нейропептидов (табл. 4), что является реакцией на операционно-анестезиологический стресс [2, 5, 10]. Во все дни исследования уровень нейропептидов был выше в дневное время суток.

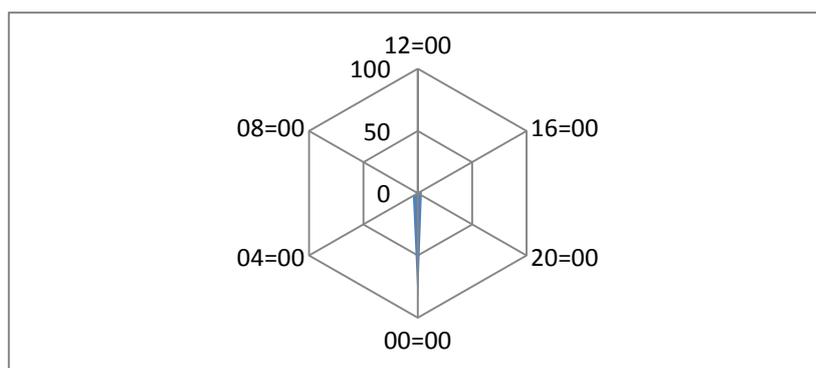


Рис. 1. Косайнор анализ структуры биоритма интенсивности болевого синдрома у больных на 2-е сутки послеоперационного периода

Таблица 3. Содержание нейропептидов в крови у добровольцев

Нейропептид	12.00	24.00
мет-энкефалин (нг/мл)	68,36±5,11	43,82±4,13*
лей-энкефалин (нг/мл)	2,16±0,11	1,13±0,09*
бета-эндорфин (нг/мл)	37,81±3,26	27,11±2,05*

Примечание: * - P<0,001

Таблица 4. Содержание нейропептидов в крови у больных в послеоперационном периоде

Сутки Время	Мет-энкефалин (нг/мл)	Лей-энкефалин (нг/мл)	Бета-эндорфин (нг/мл)
1 сутки 12.00	289,38±17,13	3,48±0,26	99,31±10,11
24.00	102,36±11,14*	1,20±0,11*	33,14±7,31*
2 сутки 12.00	186,37±11,14	3,21±0,20	90,14±9,78
24.00	66,39±9,15*	1,11±0,15*	30,18±5,13*
3 сутки 12.00	114,15±8,31	3,14±0,17	79,35±6,13
24.00	48,98±5,11	1,09±0,13*	28,28±5,05*

Примечание: * - P<0,05

При сравнении результатов определения уровня нейропептидов в дневные и ночные часы у здоровых лиц и больных обращало на себя внимание, что уменьшение содержания пептидов у больных в послеоперационном периоде было более наглядно выражено в процентном отношении (табл. 5). Для сравнения взяты больные, которых наблюдали на вторые сутки послеоперационного периода, хотя аналогичная

тенденция просматривалась и в первые, и в третьи сутки (см. табл. 4). Из табл. 5 видно, что снижение уровня всех трех определяемых нейропептидов было почти в 2 раза ниже в ночное время по сравнению с аналогичными данными, полученными у лиц контрольной группы. Дневное значение уровня нейропептидов в крови принималось за 100% (акрофаза биоритма).

Таблица 5. Сравнительные данные содержания нейропептидов между здоровыми и больными людьми в %

	Мет-энкефалин	Лей-энкефалин	Бета-эндорфин
Здоровые лица 12.00	100%	100%	100%
24.00	64,24±6,21%	52,34±5,08%	71,75±6,93%
Больные 2 сутки 12.00	100%	100%	100%
24.00	34,5±3,91%*	34,63±3,84%*	34,75±3,09%*

Примечание: * -P<0,05 по отношению к аналогичной величине у здоровых лиц

Таким образом, получено, что наибольшая интенсивность болевого синдрома у больных после выполнения плановых оперативных вмешательств регистрируется в ночные (с 00.00 до 04.00) и в ранние утренние (с 04.00 до 08.00) часы, когда требуется назначение опиоидных анальгетиков. Известно, что активность антиноцицептивной системы зависит в том числе и от уровня эндогенных нейропептидов – мет-, лей-энкефалина, бета-эндорфина [6]. В ночные часы у здоровых лиц концентрация нейропептидов ниже, чем в дневное время суток [6], что снижает активность антиноцицептивной системы. В настоящем исследовании нами установлено, что у здоровых лиц концентрация мет-энкефалина в ночное время, по сравнению с дневными часами уменьшается почти на 35%, лей-энкефалина – на 48%, бета-эндорфина – на 38%. У больных после оперативных вмешательств обнаружено значительное повышение

концентрации всех исследуемых нейропептидов в дневное время суток. Аналогичные данные получены нами ранее, как у хирургических больных и у больных с острым инфарктом миокарда [2, 3], так и другими авторами – после выполнения операций на прямой кишке [5], а также у лабораторных животных при моделировании геморагического шока [10]. Мы это расценивали как защитную реакцию на стресс с целью повышения активности антиноцицептивной системы [6].

В ночные часы у больных после оперативных вмешательств также возрастает концентрация эндогенных нейропептидов, но это повышение почти в 2 раза меньше, чем у здоровых лиц. По-видимому, это и формирует недостаточную активность антиноцицептивной системы в ночные часы, что требует назначения экзогенных опиоидных пептидов с целью обезболивания. Известно, что патологическое изменение

болевого чувствительности вплоть до врожденной гипералгезии или до спонтанных болевых ощущений может быть связано с изменением тонуса эндогенной антиноцицептивной системы и, в частности, с нарушением выделения эндогенных опиоидных пептидов. Введение антагонистов к бета-эндорфину, вызывающее снижение выделения данного эндогенного пептида, формирует гипералгезию у крыс [4]. Нами установлены хронобиологические характеристики формирования висцерального болевого синдрома после оперативных вмешательств и показано, что в основе этого может лежать в том числе и недостаточный тонус эндогенной антиноцицептивной системы, связанный с уменьшением секреции эндогенных опиоидных пептидов – мет-лей-энкефалина и бета-эндорфина.

Выводы:

1. У подавляющего числа больных после выполнения плановых оперативных вмешательств высокой травматичности в первые трое суток гипералгезия, требующая назначения опиоидных пептидов, формируется в ночные часы (с 00.00 до 04.00).

2. У больных после оперативных вмешательств возрастает в крови концентрация эндогенных нейропептидов: мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина в большей степени в дневные часы, в меньшей степени – в ночные часы.

3. Относительная концентрация эндогенных нейропептидов у больных в ночные часы примерно в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц, что может служить объяснением недостаточного тонуса эндогенной антиноцицептивной системы в ночное время суток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Багдасарян, Р.А. Частотно-индивидуальный ко-сайнор анализ. Частота биоритмов – критерий раннего выявления патологии (Методические рекомендации). – Ереван, 1980. 28 с.
2. Золоев, Г.К. Концентрация бета-эндорфина, мет-энкефалина в крови хирургических больных при критических состояниях / Г.К. Золоев, Ю.И. Янгаев, В.Д. Слепушкин и др. // Анестезиология и реаниматология. 1988. №6. С. 21-24.
3. Золоев, Г.К. Концентрация В-эндорфина и мет-энкефалина в плазме крови больных инфарктом миокарда / Г.К. Золоев, В.Д. Слепушкин, Е.С. Аргинтаев и др. // Кардиология. 1989. Т. 29, №5. С. 85-86.
4. Литвинова, С.В. Гипералгезия, вызванная недостаточностью выделения бета-эндорфина у крыс / С.В. Литвинова, В.В. Аристова, Ю.А. Аристов и др. // В кн.: Нарушение механизмов регуляции и их коррекция. Тезисы докл. IV Всесоюзн. съезда патофизиологов. – М., 1989. Т. 1. С. 87.
5. Муравьева, А.А. Критерии адекватности регионарной анестезии при операциях на прямой кишке / Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Ростов-наДону, 2012. 24 с.
6. Слепушкин, В.Д. Нейропептиды, их роль в физиологии и патологии / В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев, В.А. Виноградов, М.И. Титов. – Томск, Издательство Томского университета, 1987. 145 с.
7. Халикова, Е.Ю. Новые возможности в послеоперационном обезболивании / Е.Ю. Халикова, Т.М. Алексеева, И.В. Лапкина // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012. Т. 6, №2. С. 62-66.
8. European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain.-1988.
9. Gilron, I. Chronobiological Characteristics of Neuropathic Pain: Clinical Predictors Diurnal Pain Rhythmicity / I. Gilron, E. Vandekerckhove // Clinical J. of Pain. 2013. V. 29, No 9. P. 755-759.
10. Witt, M. Plasma Levels of Opioid Peptides in Canine Traumatic-Hemorrhagic Shock / M. Witt, U.B. Brucner, E. Lang et al. // Langenbecks Arch.Chir. 1982. Suppl. P. 67-70.

CHRONOBIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF POSTOPERATIVE PAIN AND MECHANISM OF ITS EMERGENCE

© 2014 V.D. Slepushkin, G.V. Tsoriyev, A.B. Pliyeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

108 patients after performance of operations of high injury are examined. It is established that in the first three days of postoperative period anesthesia by narcotic analgetics was necessary on request of patients in night and early morning hours. It is shown that one of mechanisms of decrease the activity of antinociceptive system in these hours is reduction of neuropeptides (beta-endorphin, met- and ley-encephalin) secretion.

Key words: *chronophysiology, postoperative pain, cortisol, neuropeptides, encephalin, endorphins, opioid receptors*

Vitaliy Slepushkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Therapy. E-mail: slevit@mail.ru; Georgiy Tsoriyev, Post-graduate Student; Albina Pliyeva, Candidate of Medicine, Chief of the Department