Блокаторы медленных кальциевых каналов как средства профилактики послеоперационных перитонеальных спаек

С.В. СКАЛЬСКИЙ

Slow calcium channel blockers as a means of postoperative peritoneal adhesions prevention

S.V. SCALSKIY

Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Потребность в разработке метода профилактики избыточного образования соединительной ткани особо значима для оперативной гинекологии в связи с послеоперационной спаечной болезнью. Лекарственная регуляция кальциевого обмена модулирует функциональное состояние фибробластов, что отражается на темпах образования соединительной ткани. Интраоперационное внутрибрюшинное введение верапамила — эффективный и безопасный способ повышения репродуктивного потенциала женщин.

Ключевые слова: фибробласты, верапамил, послеоперационные спайки.

Demand for the development of preventive measures for excessive connective tissue formation is of particular significance in surgical gynecology due to postoperative peritoneal adhesions. Drug-induced regulation of calcium metabolism modulates functional status of fibroblasts that reflects on the rates of connective tissue synthesis. Intraoperative intraperitoneal verapamil introduction is an effective and safe method to improve reproductive potential of women.

Key words: fibroblasts, verapamil, postoperative adhesions.

Обилие технологий, предлагаемых для замедления роста избыточной соединительной ткани на месте повреждения, свидетельствует об отсутствии универсального эффективного, безопасного и малозатратного способа реализации. Социальная значимость проблемы определяется участием послеоперационных спаек в генезе трубно-перитонеального бесплодия [1, 2].

Функциональная активность основных клеток соединительной ткани фибробластов регулируется клетками микроокружения с участием цитокинов и ионизированного кальция в качестве вторичного мессенджера [3—5]. В связи с этим очевидным представляется применение блокаторов медленных кальциевых каналов как нового, универсального, экономически доступного метода профилактики послеоперационных спаек в оперативной гинекологии.

Цель исследования: разработка методов клинического применения препаратов группы блокаторов медленных кальциевых каналов для предупреждения послеоперационных спаек в оперативной гинекологии.

Материал и методы

Исследование проведено на базе МУЗ ГБ №8 Омска. Его план одобрен локальным этическим комитетом. Добровольное согласие пациенток на участие в исследовании получено. Выявление факторов риска развития послеоперационных спаек осуществлено путем ретроспективного анализа 128 историй болезни пациенток в возрасте от 17 до 48 лет (средний возраст составил 32,17±0,75 года). В группу проспективного наблюдения вошли 56 пациенток, оперированных лапаротомно и лапароскопически по поводу невоспалительных гинекологических заболеваний, рандомизированные в 2 клинические группы методом «каждый второй». У 28 пациенток с целью профилактики образования и рецидива послеоперационных спаек применяли интраоперационный интраперитонеальный метод орошения брюшной полости 0,25% водным раствором верапамила в дозе 0,1 мг/кг массы тела больной на заключительном этапе хирургического лечения. Контролем служила группа из 28 больных с использованием традиционной методики интраоперационной профилактики послеоперационных спаек орошением брюшной полости 0,9% раствором натрия хлорида. За клинически значимый результат было принято уменьшение числа вновь образовавшихся либо рецидивировавших спаек при интраоперационном использовании верапамила как минимум на 20% от исходного. Возраст больных колебался от 19 до 44 лет, средний составил 27,15±1,02 года в основной и 26,5±0,79 года в контрольной группе (p>0,05). Па-

© С.В. Скальский, 2011

Endosk Hir 2011; 6: 38

e-mail: sergscalskiy@mail.ru

циентки основной и контрольной групп были сопоставимы по всем регистрируемым показателям.

В группе ретроспективного анализа на всех пациенток были составлены индивидуальные карты с регистрацией анамнеза, общего соматического и гинекологического статуса, клинико-генеалогических данных, результатов общеклинических и лабораторных исследований.

В группе проспективного анализа были использованы стандартные клинические методы в соответствии с «Отраслевыми стандартами объемов обследования и лечения в акушерстве, в гинекологии и неонатологии» (Москва, 1999), а также цитологическое, микробактериологическое, иммунологическое и биохимическое исследование перитонеальной жидкости и контрольные инструментальные исследования (метод ранней контрольной лапароскопии).

Отдаленные результаты оценивали по следующим критериям: 1) степень проходимости маточных труб по данным гистеросальпингографии через 3—6 мес после операции; 2) субъективные жалобы, данные осмотра и общеклинического обследования через 1, 3 и 6 мес после операции; 3) наступление беременности в течение года после операции.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программы Microsoft Excel и Statistica для Windows с применением параметрических и непараметрических методов. Проверку нормальности распределения выполняли с использованием критериев Шапиро—Уилки. Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Пирсона (или Спирмена в случае распределения признаков, отличного от нормального). Оценка силы влияния факторов, способствующих образованию и рецидиву послеоперационного спаечного процесса, рассчитывали в ходе одно- и двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с вычислением показателя силы влияния (η^2x), его ошибки ($m\ \eta^2x$) и достоверности (p). Применялись также методы анализа таблиц сопряженности и корреляционный анализ. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона χ-квадрат (χ^2), информационной статистики Кульбака (2I — статистика) для оценки связи изучаемых факторов и результативных признаков как вариант непараметрического дисперсионного анализа. Для сравнения числовых данных двух независимых групп использовался U-критерий Манна—Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

В группе ретроспективного анализа (128 пациенток) наиболее значимыми факторами риска вторичного бесплодия оказались (по мере убывания значимости): хронические и острые (в том числе инфекции, передаваемые половым путем) воспалительные заболевания органов женской репродуктивной системы (ANOVA: $\eta^2x>14,5\%$; $p<0,001$); боли/дискомфорт в области половых органов и/или нижней части живота (ANOVA: $\eta^2x>12\%$; $p<0,001$); интенсивность перитонеального спаечного процесса (ANOVA: $\eta^2x>13\%$; $p<0,001$); перенесенные хирургические вмешательства на органах малого таза (ANOVA: $\eta^2x>8\%$; $p<0,05$); избыточная масса тела (ANOVA: $\eta^2x>5\%$; $p<0,05$). Установленные выше связи реализовались выраженной взаимозависимостью состояния репродуктивной функции в целом и интенсивности спаечного процесса в брюшной полости, что подтверждено непараметрическим аналогом дисперсионного анализа — информационной статистикой Кульбака (ИСК: $2I\phi=129,87$; $2I\tau=16,92$; $df=9$; $p<0,001$).

Оценка эффективности интраоперационной профилактики спаечного процесса у гинекологических больных раствором верапамила. В клеточном составе перитонеальной жидкости на 3-и сутки послеоперационного периода достоверно увеличилось количество полиморфно-ядерных лейкоцитов. В группе сравнения количество полиморфно-ядерных лейкоцитов ($14,12\pm2,1\cdot10^9$/л) было несколько большим, чем в основной группе ($10,8\pm2,4\cdot10^9$/л; $p>0,05$). Фагоцитарная активность нейтрофилов оказалась достоверно выше в группе сравнения (55,25±4,5%), чем в основной (39,5±5,3%; $p<0,05$). Введение верапамила предотвращало чрезмерную активацию клеток моноцитарно-макрофагального ряда перитонеальной жидкости. Это проявлялось уменьшением в 2 раза ($p<0,05$) количества моноцитов, способных к трансформации в макрофаги, у пациенток основной группы (21,0±6,1%) по сравнению с группой контроля (42,7±6,9%). Отмечено закономерное увеличение содержания интерлейкина (ИЛ) 1β и уменьшение количества ИЛ-6 в перитонеальной жидкости у пациенток как основной, так и контрольной групп ($p=0,80$). Повышение содержания фактора некроза опухоли (ФНО) оказалось статистически значимым лишь в основной группе: 61,55±31,4 пг/мл — до операции, 317,9±106,1 пг/мл — после операции ($p=0,0322$). Известно, что высокие концентрации ФНО блокируют пролиферацию фибробластов. Следовательно, повышение уровня ФНО в перитонеальной жидкости может быть одним из фармакодинамических эффектов, обусловливающих антипролиферативное действие верапамила на фибробласты. Статистически значимое снижение уровня фибриногена в перитонеальной жидкости отмечено у пациенток основной группы с 0,797±0,09 до 0,326±0,08 г/л ($p=0,0034$) и по сравнению с показателями пациенток группы сравнения: 0,681±0,11 г/л ($p=0,0390$). На 3-и сутки после опера-

ции 12 пациенткам основной и контрольной групп (по 6 из каждой) по медицинским показаниям выполнена контрольная лапароскопия. Характер течения острой асептической воспалительной реакции и репаративную регенерацию тканей брюшной полости при ранней контрольной лапароскопии оценивали по балльной системе регистрации макроскопических изменений оперированных органов [6]. В основной группе средняя оценка составила 1,41±0,2 балла, что соответствует нормальному течению воспалительной реакции и репаративной регенерации тканей. В контрольной группе средняя оценка была 1,92±0,1 балла, что соответствовало осложненному легкому течению воспалительной реакции и репаративной регенерации тканей с существенной дисперсией высокого риска образования спаек (60—80%). Различия статистически значимы (U-критерий Манна—Уитни: U=3,500; z= −2,3219; p=0,020).

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у одной пациентки основной группы и у 5 — контрольной. Ни одного побочного эффекта верапамила при внутрибрюшинном введении зарегистрировано не было.

Отдаленные результаты впервые оценивали у пациенток обеих клинических групп через месяц после хирургического вмешательства и затем через 6 мес или по наступлению беременности. Статистически значимых различий по частоте и характеру жалоб, предъявляемых пациентками обеих клинических групп, не отмечено. Исследование проходимости маточных труб методом гистеросальпингографии было проведено у 22 пациенток основной и 20 контрольной группы. Маточные трубы были полностью проходимы у 15 (68,2%) женщин основной и 7 (35,0%) контрольной группы; частично проходимы — у 6 (27,3%) и 10 (50,0%); полностью непроходимы у одной (4,5%) и одной (5,0%) пациентки соответственно (ИСК: df=2; 2Iф = 4,02; 2Iт=3,84; p<0,05). В течение первого года после операции маточная беременность наступила у 7 (25,0%) пациенток основной группы и 3 (10,7%) контрольной группы, эктопическая беременность — у 2 (7,1%) и 8 (28,6%) соответственно. Беременность не наступила (при регулярном ритме половой жизни) у 5 (17,9%) и 3 (10,7%) пациенток основной и контрольной групп соответственно. Таким образом, наступление маточной беременности было статистически значимо более вероятным у женщин, входивших в группу исследования.

Установлено, что верапамил при интраоперационном интраперитонеальном введении оказывает прямое воздействие на перитонеальные фибробласты и клетки микроокружения. При применении данного метода риск неблагоприятного исхода (возникновение эктопической беременности) снижается на 57,1±24,4% в основной группе по сравнению с контрольной с вероятностью 95%.

Заключение

Однократное интраоперационное внутрибрюшинное введение верапамила пациенткам, оперированным по поводу невоспалительных гинекологических заболеваний, — эффективный, безопасный и экономически целесообразный способ 1,5-кратного повышения репродуктивного потенциала прооперированных женщин путем профилактики перитонеального спайкообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бакуридзе Э.М., Данилов А.Ю., Фотеева Т.С., Митря И.В.* Современные технологии в лечении пациенток после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза с трубно-перитонеальным бесплодием. Общ здор и здравоохр 2008; 4: 71—75.
2. *González-Quintero V.H., Cruz-Pachano F.E.* Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. Rev Obstet Gynecol 2009; 2: 1: 38—45.
3. *Аравийская Е.Р.* Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств для ежедневного ухода. Рус мед журн 2008; 8: 574—575.
4. *Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д.* Иммунология. Пер. с англ. М: Мир 2000; 592.
5. *Diamond M.P., Saed G.* Modulation of the expression of peroxisome proliferators-activated receptors in human fibroblasts. Fertil Steril 2007; 87: 3: 706—709.
6. *Мынбаев О.А.* Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1997; 45.