

И.М. Самохвалов¹, Г.В. Зачиняев², Б.Г. Андрюков¹,
К.П. Головкин¹, В.Я. Апчел¹

Динамика эндокринного ответа при стресс-реакциях в хирургическом лечении калькулезного холецистита

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
²1477 Военно-морской клинический госпиталь, Владивосток

Резюме. Установлено, что предстоящее хирургическое вмешательство, сама операция и послеоперационный период вызывают эндокринный ответ, который характеризуется повышением содержания в крови стресс-индуцирующих гормонов, прежде всего кортизола и адреналина. Стресс в хирургической практике, является частным и достаточно распространенным случаем обшей и неспецифической реакции, вызванной страхом и неуверенностью пациентов в исходе хирургического вмешательства и течением послеоперационного периода. Проанализированы результаты лабораторного мониторинга динамики уровней в крови стресс-реализующих гормонов, кортизола и адреналина, в периоперационном периоде при хирургическом лечении по поводу острого и хронического холецистита у 156 пациентов. Выявлено, что уровни кортизола и адреналина в крови при этих заболеваниях в динамике достоверно коррелируют со степенью травматичности хирургического доступа, объемом проведенного оперативного приема. Установлено, что содержание кортизола в крови при поступлении пациента в стационар может служить показателем уровня стресса и тяжести метаболических нарушений в организме. Динамика значений указанных стресс-гормонов при острых и хронических формах холецистита отражает степень функциональных и метаболических нарушений в течение всего периоперационного периода. Определение и оценка уровня кортизола в крови может служить маркером состояния хирургического стресса и антиноцицептивной защиты организма.

Ключевые слова: хирургический стресс, острый холецистит, хронический холецистит, адреналин, кортизол, послеоперационный период, Г. Селье, обший адаптационный синдром.

Введение. Универсальной формой реакции человека на экстремальные ситуации является стресс. Этот термин Г. Селье в 1936 г. использовал для описания обшей неспецифической адаптационной реакции на сильные и неадекватные раздражители за счет мобилизации компенсаторных механизмов [12].

Описанный Г. Селье обший адаптационный синдром (ОАС) развивается при ведущем участии эндокринной системы – выброса в кровь адреналина надпочечниками, стимуляцией секреции глюкокортикоидов (кортизола). При этом в механизме развития стресса эндокринному ответу принадлежит главная роль [5, 12]. Однако при воздействии экстремальных факторов возникающие адаптационные реакции всегда избыточны, поэтому стресс-реакция сопровождается не только приспособительными, но и патологическими изменениями. Модуляции функций нервной и эндокринной систем сопровождаются изменениями со стороны практически всех органов и систем организма. При изучении стадий ОАС и его характеристик, было обращено внимание на операционный стресс при хирургической травме. В частности, на посттравматические и предоперационные модуляции метаболической активности у хирургических пациентов [10, 12].

Стресс в хирургии, который испытывают пациенты в ожидании операции, является частным, хотя и достаточно распространенным в медицинской практике

случаем стрессовой реакции, вызванной страхом и неуверенностью пациентов в исходе хирургического вмешательства и послеоперационного периода [2, 13].

Хирургический стресс после полостных вмешательств обусловлен многочисленными факторами, в том числе диагнозом, осложнением, сопутствующими заболеваниями, кровопотерей, анестезиологическим пособием, а также состоянием симпатического отдела вегетативной нервной системы пациента. Хирургические операции вызывают эндокринный ответ, который характеризуется повышением содержания в крови стресс-индуцирующих гормонов, к которым относятся кортизол и адреналин [4, 6, 7, 9]. Эндокринная реакция на стресс проявляется и в послеоперационном периоде. Поэтому в современной хирургии часто предметом исследования является периоперационный стресс [1, 3, 8]. Хирургические стресс-реакции могут привести к послеоперационным осложнениям, вызванным иммунодепрессией в условиях повреждения тканей [2, 5, 10]. Рассматривая оперативное вмешательство, как хирургическую травму, можно схематически (рис.) и в табличном виде (табл. 1) представить определенные механизмы ОАС при системном реагировании организма на хирургический стресс.

Хирургический стресс вызывает возбуждение головного мозга, которое через нервные рецепторы ЦНС по афферентным путям передается в гипотала-

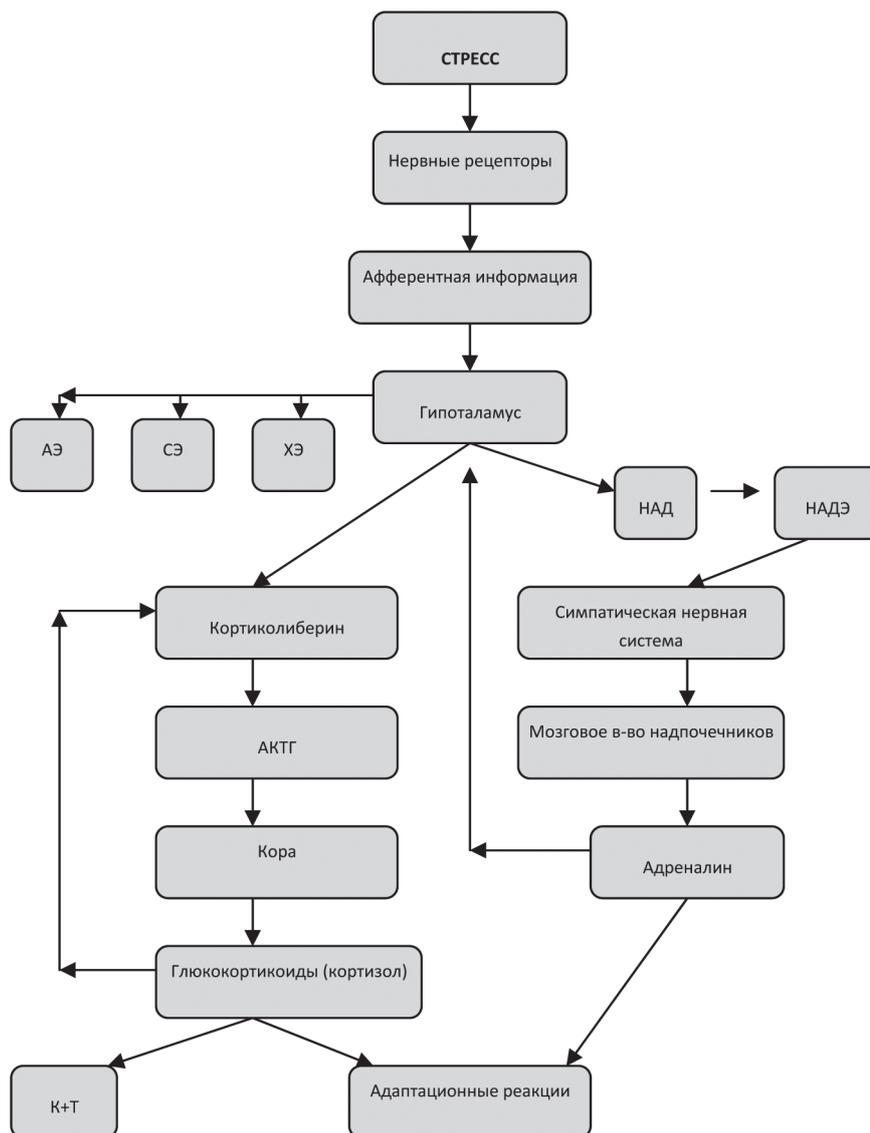


Рис. Схема участия эндокринной системы в компенсаторных реакциях при стрессе

мус, где происходит освобождение активных форм норадреналина (НАД), который активирует норадренэргические элементы лимбико-ретикулярной системы (НАДЭ) и через них – усиление деятельности САС. В мозговом веществе надпочечников происходит выброс адреналина, который секретируется в кровь и через гематоэнцефалический барьер попадает в гипоталамус, где активирует адренэргические элементы (АЭ) ЦНС и, одновременно, возбуждает серотонинэргические (СЭ) и холинэргические (ХЭ) элементы головного мозга. Стимуляция их активности усиливает секрецию кортиколиберина (релизинг-фактора), который, действуя на гипофиз, способствует активной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Под влиянием АКТГ кора надпочечников усиливает выработку глюкокортикоидов (кортизола). Попадая в кровь, кортизол проникает в гипоталамус и тормозит выработку релизинг-фактора. При длительном воз-

действии стресса кортизол (К) связывается с белком-переносчиком транскортином (Т), что затрудняет его проникновение через гематоэнцефалический барьер. В гипоталамус перестает поступать информация о содержании кортизола в крови, что приводит к нарушению закона обратной связи и расстройству регуляции функций

Таким образом, в неспецифических системных реакциях организма при хирургическом стрессе системообразующее значение принадлежит эндокринным реакциям, обеспечивающим весь спектр метаболических изменений.

Воспаление желчного пузыря (холецистит) и его осложнения является одним из наиболее распространенных хирургических заболеваний. Исследования последних десятилетий были направлены в основном на изучение гормональных и метаболических изменений в организме при хирургическом лечении холе-

Таблица 1

Механизмы системного реагирования при хирургическом стрессе

Гормональное обеспечение ОАС	Метаболическое обеспечение ОАС
Нервные рецепторы	Активная утилизация глюкозы мышцами
Афферентная информация	Повышение теплопродукции в организме
Гипоталамус (релизинг-факторы)	Жиромобилизирующий эффект глюкокортикоидов и катехоламинов
Активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (катехоламины)	Повышение содержания в крови свободных жирных кислот
Секреция гипофизом АКТГ	Активация глюконеогенеза
Активация гормонов надпочечников (кортизол)	Переключение энергетического типа с углеводного на липидный
Резистентность к инсулину, повышение уровня глюкозы в крови	Нейтрофильный лейкоцитоз, индукция продукции цитокинов

цистита. Однако зависимости эндокринных стресс-реакций от течения заболевания, его осложнений и сопутствующих заболеваний были исследованы не в полной мере.

Цель исследования. Оценить динамику эндокринного ответа при стресс-реакциях в периоперационном периоде при хирургическом лечении калькулезного холецистита.

Материалы и методы. Обследовано 156 пациентов (59,27±24,35 лет) с диагнозом хронический (ХХ, 51,28%) и острый (ОХ, 48,72%) холецистит. Исследовалась динамика уровня кортизола (ΔКр) и адреналина (ΔА) в плазме крови в пред-, интра- и постоперационном периодах методом иммуноферментного анализа (тест-системы Labor Diagnostika Nord GmbH & Co). Периодичность исследования уровня гормонов: при поступлении (№ 1, контроль), перед убытием в операционную (№ 2), перед операцией после интубации (№ 3), после оперативного доступа (№ 4), после оперативного приема (№ 5), после операции (№ 6), через 2 часа после операции (№ 7), через 3 суток после операции (№ 8). Контрольные значения уровней гормонов определяли при исследовании донорской плазмы (n=30).

Для анализа использовались образцы плазмы крови, взятой с этилдиаминтетраацетатом. Критерием исключения из исследований являлись признаки гемолиза и липемии в образцах плазмы крови. Образцы плазмы крови хранились при температуре -20°C. Характеристика групп обследуемых пациентов представлена в таблице 2.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы Statistica 10.0 Statsoft Inc. с использованием описательной

Таблица 2

Частотная характеристика групп обследуемых пациентов

Показатель	Категории	Количество	Доля, %
Пол	Муж (0)	45	28,85
	Жен (1)	111	71,15
Гистология	ХХ (1)	80	51,28
	КХ (2)	41	26,28
	ФХ (3)	26	16,67
	ГХ (4)	9	5,77
ИБС	Нет (0)	97	62,18
	ИБС (1)	48	30,77
	ИБС+ПИКС (2)	11	7,05
Сахарный диабет (СД)	Нет (0)	146	93,59
	СД (1)	10	6,41
Ожирение	Нет (0)	91	58,33
	1 ст (1)	37	23,72
	2 ст (2)	23	14,74
	3 ст (3)	5	3,21
Оперативный доступ	Лапароскопия (1)	149	95,51
	Лапаротомия (2)	5	3,21
	ЧЧХС (3)	2	1,28
Оперативный прием	Холецистэктомия (1)	154	98,72
	Холецистостомия (2)	2	1,28
Объем кровопотери	<100 мл (0)	147	94,23
	100-500 мл (1)	7	4,49
	>500 мл (2)	2	1,28
Наркоз	ИВЛ (0)	154	98,72
	Внутривенно (1)	2	1,28
Исход	Выздоровление (0)	155	99,36
	Летальный (1)	1	0,64
Температура после операции	<37°C (0)	82	52,56
	До 38°C (1)	66	42,31
	38,1-38,4°C (2)	5	3,21
	>38,4°C (3)	3	1,92
Осложнения	Да (0)	2	1,28
	Нет (1)	154	98,72
Окончательный диагноз	ОХ (1)	68	43,59
	ХХ (2)	88	56,41

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; КХ – калькулезный холецистит; ФХ – флегманозный холецистит; ГХ – гангренозный холецистит; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧЧХС – чрезкожно-чрезпеченочная холецистэктомия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

статистики, непараметрического критерия U-теста Манна – Уитни для независимых выборок. С помощью этого критерия оценивались наличие (альтернативная гипотеза) или отсутствие (нулевая гипотеза) различий в группах сравнения. Оценка сравнения уровней гормонов с различными категориями сравнения: видами операции и наркоза, формами холецистита, наличием сопутствующих заболеваний, степенью кровопотери проводилась с использованием двухстороннего критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием модулей Distribution fitting и Descriptive Statistics (графика нормальных вероятностей). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm ошибка среднего ($M \pm m$) при представлении данных измерений и среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$) при оценке данных естественного разброса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для дисперсионного анализа зависимых выборок применялся дисперсионный анализ Фридмана и критерий согласованности Кендалла [11].

Результаты и их обсуждение. Показано, что при ОХ динамика уровней стресс-реализующих гормонов в крови в периоперационном периоде достоверно выше, как по сравнению с ХХ ($p < 0,04$), так и с контролем ($p < 0,03$). При этом максимальные значения содержания кортизола при ОХ были выявлены в пробах крови, взятой после оперативного доступа, а адреналина – после окончания операции (табл. 3).

Содержания кортизола и адреналина начиная с предоперационного периода при острой и хронической формах осложненных и неосложненных течений холецистита возрастали, однако, статистически значимых зависимостей не выявлено (табл. 4).

Таким образом, в зависимости от вида операции (перед убытием в операционную), окончательного диагноза и вида анестезии выявлен 5% уровень значимости различий динамики уровня в крови Δ Кр. Для Δ А принятие альтернативной гипотезы было справедливо для оценки влияния вида операции, течения холецистита, вида анестезии и гистологической формы заболевания ($p < 0,04$). При этом, динамика значений Δ Кр и Δ А при острых и хронических формах холецистита отражала степень функциональных и метаболических

Таблица 3

Уровень стресс-реализующих гормонов в крови при оперативном лечении холецистита, $M \pm m$

Кортизол, нмоль/л; (конт. зн.= 405±255)		p	Адреналин, мкг/л; $M \pm m$ (конт. зн.=68±20)		p
ОХ	ХХ		ОХ	ХХ	
239,65±13,29	231,39±12,56	>0,05	76,21±9,22	77,26±10,37	>0,05
580,08±15,84	498,80±12,24	> 0,05	83,23±8,17	77,34±11,26	<0,05
675,35±18,94	429,61±14,92	<0,05	88,42±8,41	79,43±10,43	<0,05
854,51±19,45	644,31±14,95	<0,02	92,17±9,56	84,12±10,51	<0,04
716,35±18,22	523,41±15,26	<0,03	98,58±8,29	87,52±9,73	<0,04
686,40±16,37	539,43±15,53	<0,04	109,42±10,01	92,35±10,53	<0,03
410,24±14,95	390,36±13,24	>0,05	98,29±11,24	84,15±11,19	<0,04
391,23±17,04	372,47±14,25	>0,05	91,27±10,31	81,25±10,26	<0,04

Таблица 4

Уровень кортизола в крови в зависимости от гистологической формы холецистита

Периодичность исследования кортизола	Гистология – ХХ (1), КХ (2), ФК (3), ГХ (4)							
	M	δ	n	m	Контр. знач.	t-крит.	Ст. своб.	p
1	388,14	252,24	21	55,04	311,00	1,40	20	0,176
2	395,62	251,56	21	54,90	311,00	1,54	20	0,139
3	497,76	231,48	21	50,51	311,00	3,69	20	0,001
4	696,38	306,53	21	66,89	311,00	5,76	20	0,001
5	664,95	278,38	21	60,51	311,00	5,82	20	0,001
6	610,19	279,64	21	61,02	311,00	4,90	20	0,001
7	504,08	258,69	21	56,45	311,00	3,42	20	0,003
8	385,00	221,60	21	48,35	311,00	1,53	20	0,142

нарушений в организме (липидный и углеводный профили, гемостаз, параметры электрокардиограммы, температура тела после операции) течение всего периоперационного периода.

Одним из направлений совершенствования профилактики периоперационного стресса и антиноцицептивной защиты является, так называемая, преэмптивная аналгезия, основой которой является начало применения средств системной и / или регионарной анестезии и аналгезии перед нанесением хирургической травмы тканей с целью уменьшения её активирующего воздействия на ноцицептивную систему [2, 10, 13]. Известно, что при применении предупреждающей аналгезии в абдоминальной хирургии происходит статистически значимое снижение стрессобусловленного уровня кортизола в крови, содержание которого коррелирует с концентрациями провоспалительных цитокинов, частотой случаев лейкоцитоза после операции, повышенной скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации и положительной динамикой клинических критериев течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов [3, 12, 15].

Полагаем, что содержание кортизола и адреналина в крови при поступлении пациента в стационар служит показателем тяжести метаболических нарушений в организме, а определение и оценка уровня кортизола крови в периоперационном периоде может служить маркером состояния хирургического стресса и антиноцицептивной защиты организма.

Выводы

1. Динамика уровней кортизола и адреналина в крови пациентов при операционном лечении холецистита является отражением развития общего адаптационного синдрома.
2. Уровень кортизола и адреналина находится под значительным влиянием вида операции, течения холецистита и его гистологической формы.
3. Значения уровней кортизола и адреналина в крови при поступлении пациента в стационар могут служить показателем уровня выраженности стресса

и тяжести метаболических и функциональных нарушений в организме в периоперационном периоде.

Литература

1. Морозов, В.В. Возможности предупреждающей аналгезии при экстренных лапароскопических операциях на органах брюшной полости у детей / В.В. Морозов, А.В. Степанов, А.Ю. Патрушев // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 13–17.
2. Овечкин, А.М. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины / А.М. Овечкин, Т.Л. Романова // Росс. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 12. – С. 21–25.
3. Absolom, A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate / A. Absolom, D. Pledger, A. Kong // Anaesthesia. – 1999. – Vol. 54. – P. 861–867.
4. Ballantyne, J.C. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials / J.C. Ballantyne, D.B. Carr, S. deFerranti // Anesth. Analg. – 1998. – Vol. 86. – P. 598–612.
5. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // Br. j. anaesth. – 2000. – Vol. 85. – P. 109–117.
6. Huiku1, M. Assessment of surgical stress during general anesthesia / M. Huiku1 [et al.] // Br. j. anaesth. – 2007. – Vol. 98 (4). – P. 447–455.
7. Ledowski, T. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels / T. Ledowski [et al.] // Anaesthesia. – 2010. – Vol. 65 (10). – P. 1001–1006.
8. Mihaljevic, S. Vasoactive stress hormone (adrenaline, noradrenaline and cortisol) concentration in plasma after administration of low doses of S-(+)-ketamine epidurally / S. Mihaljevic [et al.] // Periodicum biologorum. – 2009. – Vol. 111 (2). – P. 257–261.
9. Roth-Isigkeit, A. Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery / A. Roth-Isigkeit [et al.] // J. endocrinol. invest. – 1998. – Vol. 21 (1). – P. 12–19.
10. Saito, T. Surgical stress inhibits the growth of fibroblasts through the elevation of plasma catecholamine and cortisol concentrations / T. Saito [et al.] // Surg. Today. – 1997. – Vol. 27 (7). – P. 627–631.
11. Sokal, R.R. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research / R.R. Sokal, F.J. Rohlf // 3rd. edition. – New York. – 2005. – 887 p.
12. Selye, H. Forty years of stress research: Principal remaining problems and misconceptions / H. Selye // Can. med. assoc. j. – 1976. – Vol. 115. – P. 53–56.
13. Toft, P. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress / P. Toft, P. Svendsen, E. Tonnesen [et al.] // Acta anaesthesiol. scand. – 1993. – Vol. 37 (3). – P. 245–249.

I.M. Samokhvalov, G.V. Zachiniaev, B.G. Andrukov, K.P. Golovko, V.Ya. Apchel

Endocrine stress response dynamics in the surgery for calculous cholecystitis

Abstract. Установлено, что предстоящее хирургическое вмешательство, сама операция и послеоперационный период вызывают эндокринный ответ, который характеризуется повышением содержания в крови стресс-индуцирующих гормонов, прежде всего кортизола и адреналина. Surgical stress is a special and common case of general and nonspecific response caused by the patient's feeling of fear and insecurity in the surgery outcome and postoperative period course. The study deals with the analysis of the results of postoperative laboratory monitoring of stress hormones dynamics (cortisol and adrenaline) in the surgical treatment for acute and chronic cholecystitis in 156 patients. Characteristic findings of cortisol and adrenaline blood levels for these diseases were found to correlate with injurious effects of surgery and with the extent of operation. On patient's admission blood cortisol levels can serve as an index of surgical stress and metabolic disturbances severity. Stress-hormones dynamics in acute and chronic cholecystitis reflects the degree of functional and metabolic disturbances during the whole perioperational period. The assesment of blood cortisol may serve as a marker for surgical stress and antinociceptive body protection.

Key words: surgical stress, acute cholecystitis, chronic cholecystitis, adrenaline, cortisole, послеоперационный период, Г. Селье, общий адаптационный синдром.

Контактный телефон: 8-921-974-03-45; e-mail: labws@mail.ru