

ISSN 1684-9280

Травматология
ЖӘНЕ
Ортопедия

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРЕСС-РЕАКЦИИ НА ХИРУРГИЧЕСКУЮ АГРЕССИЮ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

А.К. КОНКАЕВ, О.Ю. ПОПОВА, С.А. ТАЙЖАНОВА,
Б.А. КУРМАНГАЛИЕВА, З.Н. МЫНБАЕВА

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Астана

Ауырлығы жоғары дәрежелі травматологиялық операциялар кезіндегі стрессті гормоналды маркерлердің плазматикалық деңгейінің қорытынды анализі статьяда белгіленген. Әр түрлі анестезиялар шартында орындалған операциялық шалдығуларда әр науқас зерттелінді. Науқастар 4 топқа бөлінген. Зерттеудің нәтижесінде стресс маркерлерінің деңгейін бақылау, оптималды анестезияның түрін анықтауға көмектеседі.

The article reviews results of analysis of plasmatic level of stress markers during difficult types of operations treatment. The study was performed in 28 patients who had operation treatment with different types of anesthesia. The patients were divided to four groups. The study shows that control of the level of stress markers helps to plane optimal type of anesthesia.

Поддержание гомеостаза в условиях острого и значительного по силе повреждения является необходимым условием для выживания организма. Как плановое хирургическое вмешательство, так и случайная травма представляют одинаковую угрозу для внутренней среды организма. Лечебные мероприятия на этом этапе в основном направлены на поддержание витальных функций во время продолжающегося тканевого повреждения, а также профилактику и лечение сопутствующих дисфункций различных органов и систем организма. Однако практические врачи должны не только вовремя диагностировать и компенсировать недостаточность того или иного органа, но и быть знакомыми с реакцией самого организма на тканевое повреждение, сдвигами в системе гомеостаза, представляющими непосредственную угрозу для его выживания в критической ситуации. Таким образом, на смену господствовавшего когда-то представления об "адаптивной мудрости" организма [1,2], согласно которому стресс-реакция организма на травму рассматривалась как необходимый для выживания компенсаторный механизм, пришла концепция, обосновывающая необходимость активных терапевтических воздействий на компоненты стресс-реакции периоперационного периода. Доказано, что такой подход, сглаживая повреждающие эффекты этой реакции, благоприятно воздействует на течение послеоперационного периода [3].

Плановые хирургические вмешательства являются идеальной экспериментальной моделью для исследования стресс-реакции на травму. Кроме того, отсутствие дополнительных стрессорных воздействий, таких как гипоперфузия тканей и сепсис, позволяет проследить изолированные эффекты тканевого повреждения. Согласно классической теории Дж. Боника [4], как плановые хирургические операции, так и случайная травма вызывают локальное тканевое повреждение с последующим выбросом аллогенных субстанций и стимуляцией периферических ноцицепторов. Преобразованные в нервные импульсы болевые стимулы передаются затем в центральное звено нервной системы посредством А-дельта и С-волокон. Аллогенные субстанции, включающие ионы калия и водорода, лактат, серотонин, брадикинин и простагландины, вызывают сенситизацию ноцицепторов, которая сохраняется и в послеоперационном периоде. После достижения задних рогов спинного мозга ноцицептивные импульсы подвергаются модулирующим воздействиям, которые определяют их дальнейшую судьбу. Некоторые из них переходят на передние и боковые рога того же (или прилегающих к нему) сегмента, вызывая сегментарный рефлекторный ответ; другие передаются в вышележащие отделы ЦНС, провоцируя супрасегментарные и кортикальные реакции [5]. Определение уровня стрессовых гормонов позволяет оценить степень антиноцицептивной защиты организма во время хирургического вмешательства. Оценка стресс-реакции во вре-

мя ортопедо-травматологических операций и выбор метода эффективного анестезиологического пособия явилась целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, которым были проведены оперативные вмешательства III-IV категории сложности [6]. К ним относились - эндопротезирование крупных суставов (тазобедренный, коленный), остеосинтез по поводу переломов бедра, голени, реконструктивные операции на нижних конечностях. Было обследовано 28 пациентов в возрасте от 40 до 55 лет. Все пациенты были разделены на 4 группы (в каждой группе – 7 пациентов). У пациентов I-III групп до хирургического вмешательства устанавливали эпидуральный катетер (G 18) на уровне L₂₋₃. В первой группе для эпидуральной блокады в качестве локального анестетика использовали 2 % лидокаин из расчета 7-8 мг/кг. Во второй группе для усиления сенсорного блока и повышения эффективности центральной нейроаксиальной анестезии к местному анестетику добавляли морфина гидрохлорид (3-7 мг). В третьей группе к локальному анестетику добавляли реланиум (5-10 мг), в четвертой группе внутривенная анестезия проводилась реланиумом (0,2 мг/кг) и калипсолом (2-3 мг/кг) в сочетании с механической вентиляцией легких.

Плазменный уровень гормональных маркеров стресса определяли методом иммуноферментного анализа на ридере Aptos-2020 (Italy) при длине волны 450 нм и выражали в следующих единицах: значения инсулина - в $\mu\text{МЕ/мл}$, содержание кортизола –

в нмоль/л и АКТГ – нг/мл. Биохимические исследования выполняли на следующих этапах: I – до операции, II – через 40 минут от начала операции, III – через 3 часа от начала операции, IV – в 1-е сутки послеоперационного периода.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием параметрических критериев (метод Стьюдента), различия считали достоверными при уровне вероятности $p < 0,05$ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что плазменный уровень адреналина, кортизола и других маркеров стресса существенно не изменяется во время операции, но значительно повышается в ранний послеоперационный период, особенно в первые 24 часа [8]. Проведенные исследования подтвердили указанные данные (таблица 1). Вместе с тем, в третьей группе отмечалось снижение уровня кортизола в первые сутки послеоперационного периода (таблица 1). У пациентов, оперированных в условиях общей анестезии, на травматичном этапе операции кортизолемиа была наибольшей по сравнению с остальными группами и составляла $1450,0 \pm 323,7$ нмоль/л. К 1 суткам после хирургического вмешательства в третьей и четвертой группах уровень кортизола был в 1,7-2,2 раза ниже, чем первой и второй группах ($p < 0,05$). Снижение уровня кортизола - одного из стрессорных гормонов и отсутствие значимых изменений содержания инсулина в крови могли свидетельствовать о меньшей выраженности процессов катаболизма и достаточной нейровегетативной защите организма от хирургического стресса.

Таблица 1- Динамика уровня кортизола в исследуемых группах

Группы	Этапы исследования			
	I	II	III	IV
I	424,7±133,3	951,5±238,3	707,5±377,7	730,0±77,2
II	624,5±154,4	915,6±291,8	735,9±201,9	678,3±119,3
III	625,8±50,9	579,2±77,8	908,2±224,8	322,8±125,8*
IV	501,4±221,6	1450,0±323,7	832,0±293,7	389,5±75,9
P ₁	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,02
P ₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001
P ₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P ₅	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P ₆	> 0,05	< 0,02	> 0,05	> 0,05

Примечание: * - достоверность различий с исходными значениями при $p < 0,05$, P₁ – достоверность различий между I и II; P₂ – между I и III; P₃ – между I и IV; P₄ – между II и III; P₅ – между II и IV; P₆ – между III и IV группами.

Изучение динамики уровня АКТГ в сравниваемых группах обнаружило сходные изменения

(таблица 2). Так, у пациентов первой группы отмечалось значительное интраоперационное повышение

уровня АКТГ. Через 40 минут от начала хирургического вмешательства у пациентов четвертой группы наблюдалось максимальное повышение значений АКТГ по сравнению с пациентами остальных групп, с превышением в 1,8-7 раза ($p < 0,05$). Известно, что послеоперационный болевой синдром является мощнейшим фактором, индуцирующим разви-

тие хирургического стресс-ответа, представляющего собой совокупность эндокринных, метаболических и воспалительных процессов, ведущих к нарушениям нормальной деятельности всех жизненно важных функциональных систем. При этом установлена прямая пропорциональная зависимость между степенью тканевого повреждения и выраженностью

Таблица 2- Динамика уровня АКТГ в исследуемых группах

Группы	Этапы исследования			
	I	II	III	IV
I	9,9±1,3	18,5±2,0*	16,1±0,8*	32,1±15,8
II	10,8±3,2	18,2±12,6	10,5±2,0	20,6±14,7
III	13,6±5,2	73,5±65,2	66,2±50,6	16,8±6,6
IV	78,5±40,3	133,8±52,4	230,2±123,8	11,2±2,2
P ₁	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₃	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₅	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₆	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: * - достоверность различий с исходными значениями при $p < 0,05$, P₁ – достоверность различий между I и II; P₂ – между I и III; P₃ – между I и IV; P₄ – между II и III; P₅ – между II и IV; P₆ – между III и IV группами.

Исследование динамика уровня анаболического гормона – инсулина выявило следующие изменения (таблица 3). Следует отметить, что у пациентов второй и третьей групп (эпидуральной анестезии наркотическим анальгетиком и атарактиком) выявлялось 2-3-кратное повышение уровня инсулина на II-IV этапах исследования (таблица 3). К 1 суткам после хирургической агрессии уровень инсулина был значительно выше в третьей и четвертой группах, мини-

мальные значения регистрировались во второй группе. Инсулин – единственный анаболический гормон, который предупреждает стрессовые изменения в организме, подавляет катаболическую фазу постаггессивного симптомокомплекса, вызванного стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы во время хирургического вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде [10].

Таблица 3- Динамика уровня инсулина в исследуемых группах

Группы	Этапы исследования			
	I	II	III	IV
I	6,1±1,2	5,5±1,5	8,0±3,1	7,0±1,4
II	4,6±0,4	8,5±2,8	11,5±0,6*	4,5±0,7
III	5,6±0,5	11,7±1,1*	7,5±2,8	15,8±0,3*
IV	5,9±0,7	8,9±1,4	16,4±2,1*	13,8±4,2
P ₁	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P ₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001
P ₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P ₄	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,001
P ₅	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P ₆	> 0,05	> 0,05	< 0,03	> 0,05

Примечание: * - достоверность различий с исходными значениями при $p < 0,05$, P₁ – достоверность различий между I и II; P₂ – между I и III; P₃ – между I и IV; P₄ – между II и III; P₅ – между II и IV; P₆ – между III и IV группами.

Инсулин способствует утилизации глюкозы тканями, активирует синтез триглицеридов и белка, ингибирует липолиз, протеолиз и глюконеогенез. В результате чрезмерной операционной агрессии или неадекватной анестезиологической защиты может резко усилиться симпатическая активность [11], что проявляется гипергликемией, вызванной стимулирующей гликогенолизом и подавлением выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Достижение адекватной защиты от хирургической агрессии не всегда возможно даже при современном уровне знаний. Недостаточная защита от операционного стресса связана со сложной цепной реакцией, не ограничивающейся этапом самой операции. Возникающие во время хирургического вмешательства некорректированные нейроэндокринные, метаболические, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и другие сдвиги существенно утяжеляют течение послеоперационного периода и тем самым могут ухудшать исход операции [12].

Хирургическая стресс-реакция может быть полностью подавлена парентеральным введением больших доз опиоидов (например, фентанила 50-100 мкг на 1 кг массы тела больного) [13]. Эпидуральная анестезия/аналгезия является более перспективным методом, однако ингибирование стресс-реакции может быть достигнуто только полной блокадой симпатических и соматических проводящих путей (сенсорный блок от T_4 до S_3) [14]. Эпидуральная (и вообще регионарная) блокада меньшей силы и площади, обеспечивая достаточный уровень анальгезии, в то же время не подавляет развитие стресс-реакции на хирургическую травму. Таким образом, снижение уровня стрессорных гормонов (АКТГ, кортизола, β -эндорфина) в плазме крови при опиоидной анальгезии еще не доказывает ее адекватности, в то же время сохранение повышенного содержания этих же гормонов не следует приравнивать к неадекватной анальгезии. Это может быть объяснено тем, что в развитии хирургической стресс-реакции большую роль играют гуморальные медиаторы (цитокины, интерлейкины, гормоны), которые синтезируются иммунными клетками и выбрасываются в системный кровоток в ответ на тканевое повреждение. Похоже, что в развитии болевой стресс-реакции (как важного компонента хирургической агрессии) сравнительно большую роль играет активация симпатического и соматического звеньев нервной системы, что подтверждает большую эффективность регионарных методов анальгезии в отношении ее патогенных воздействий [15].

По мнению A.Randlich и W.Maixner (1984) «система, контролирующая сердечно-сосудистую функцию, тесно сопряжена с системой моделирования и перцепции боли», поскольку в них обеих принимают участие одни и те же нейрохимические и нейрофизиологические субстанции [16]. Активация С-волокон усиливает невральную активность паравентрикулярных ядер гипоталамуса и сегментарных симпатических нейронов в боковых стволах спинно-

го мозга. Высвобождение кортикотропного гормона гипоталамусом, согласно L.A.Fisher (1989), индуцированное стрессом или болью, является важным механизмом, определяющим нарастание симпатического тонуса [17]. Боль не только увеличивает симпатический тонус и повышает содержание катехоламинов в крови, но также вызывает рефлекторное снижение парасимпатического тонуса. Подобное нарушение равновесия между двумя отделами автономной нервной системы изменяет нормальное соотношение ЧСС и АД [18].

Таким образом, послеоперационное обезболивание остается достаточно трудной, не полностью изученной и нерешенной проблемой, как в медицинском, так и в организационном аспектах. Несмотря на значительные успехи в создании новых лекарственных веществ и технологий, далеко не всегда удается быстро и надежно достичь нужного эффекта у каждого оперированного пациента. Одна из главных предпосылок успеха в этом направлении – это понимание важности проблемы, стремление разобраться в основных закономерностях боли, ознакомление с арсеналом средств болеутоления и особенностями их использования с учетом индивидуальности пациента и специфики оперативного вмешательства. В связи с этим, проведение профилактических мероприятий на этапе подготовки пациента к хирургическому вмешательству, а также адекватное интра- и послеоперационное обезболивание являются актуальными задачами современной анестезиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривский Л.Л., Молчанов И.В., Алексеева Г.В. Лечение острого болевого синдрома // *Анестезиология и реаниматология*. - 2002. - №3. - С.20-24.
2. Жакупов Р.К., Конкаев А.К. Мультиmodalный подход в обосновании эффективности и безопасности центральной нейроаксиальной анестезии/аналгезии. - Астана, 2005. - 108 с.
3. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia // *Br. J. Anaesth.* - 1989. - Vol. 63. - P. 189-195.
4. Bonica J.J. The management of pain. - 2-nd Ed. Philadelphia-London, 1993. - P.463-464.
5. Reuben S.S., Gutta S.B., Maciolek H. et al. Effect of initiating a preventative multimodal analgesic regimen upon long-term patient outcomes after anterior cruciate ligament reconstruction for same-day surgery: A 1200-patient case series // *Acute Pain*. - 2005. - Vol. 7, №2. - P.65-73.
6. Фомичев Н.Г., Шевченко В.П. Анестезиологическое обеспечение хирургических операций на позвоночнике. - Новосибирск, 2002. - 211 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. - М.: Медиасфера, 2003. - 312 с.
8. Бочаров С.Н., Плахотина Е.Н., Мышков Г.А. и др. Анестезиологическая защита при операции эндопротезирования тазобедренного сустава // *Анестезиология и реаниматология*. - 2004. - №4. - С.27-31.

9. Хатий Х.Х., Тяжелков В.П. // *Анестезиология и реаниматология*. - 1985.-№5.- С.66-70.

10. Кендыш И.Н. *Регуляция углеводного обмена*. - М., 1983.

11. Oyama T., Yatto P., Holaday D.A. // *Canad. Anaesth. Soc. J.* - 1975. - Vol. 22, №6. - P. 696-703.

12. Fava E., Recchia O., Di Rocco N. et al. // *Minerva anesth.* - 1986. - Vol. 52, №5. - P. 121-141.

13. Anand K.J. *The stress response to surgical trauma: from physiological basis to therapeutic implications* // *Progress in food and nutrition science*. - 1986. - Vol. 10. - P. 67-133.

14. Scull T., Motamed C., Carli F. *The stress response and preemptive analgesia* // In M.A. Ashburn and L.J. Rice (eds). *The management of pain*. - Churchill - Livingstone, 1998. - P. 714.

15. Semple P. *Postoperative pain control. A survey of current practice* // *Anesthesia*. - 1991. - Vol. 46, №12. - P. 1074-1076.

16. Scheinin B., Scheinin M., Asantila R. et al. *Sympatho-adrenal and pituitary hormone responses during and immediately after thoracic surgery - modulation by four different pain treatments* // *Acta Anaesth. Scand.* - 1987. - Vol. 31. - P. 762.

17. Randlich A., Maixner W. *Interactions between cardiovascular and pain regulatory system* // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1984. - Vol. 8. - P. 343.

18. Fisher L.A. *Corticotropin-releasing factor: endocrine and autonomic integration of responses to stress* // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1989. - Vol. 10. - P. 189.