

Реакция эндокринной и сердечно-сосудистой систем больных на операционный стресс

Э.В.Даян*, Р.А.Бурназян**, М.Г.Мнацаканян**, В.В.Григорян*

*ЕрГМУ им. М.Гераци, кафедра хирургических болезней N2,

**Лаборатория эндокринологии и сексопатологии Центра медицинской генетики НАН РА

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: операционный стресс, премедикация, мидазолам, кортизол, тироксин, тиреотропный гормон

Операционный стресс независимо от конкретной нозологической формы заболевания, как правило, сопровождается целой гаммой физиологических, эндокринных и биохимических нарушений. В процессе формирования операционного стресса интегративную и доминирующую роль играет ЦНС, а также первичное звено нейрогуморальной регуляции, выполняющее роль пускового механизма – симпатoadренальная система, участие которой не ограничивается катехоламинемией. В стресс-реакцию вовлекаются также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и гормоны других желез [1,8,10]. Исследованиями последних лет показано, что одна из ведущих ролей в обеспечении адаптации организма к экстремальным факторам принадлежит гормонам щитовидной железы, имеющей важное значение в формировании стрессорных реакций и обеспечении психологической устойчивости личности [5,9]. Нарушение функционального состояния щитовидной железы, регуляторных механизмов в звене гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, а также включение в цепь патологических реакций тканевых гормонов приводит к изменению деятельности важных органов, систем и практически всех видов метаболизма. Следовательно, уровень стрессорных гормонов, крайне чувствительных к любым внешним воздействиям, может служить критерием оценки степени выраженности операционного стресса, что позволяет проводить патогенетически обоснованные лечебные мероприятия.

Имеющиеся в литературе сведения об изменении отдельных гормональных систем носят дискретный характер и, как правило, не отражают качественных особенностей межгормональных взаимоотношений при операционном стрессе. В первую очередь, это касается корреляционной зависимости между уровня-

ми таких важных веществ, как кортизол и гормоны щитовидной железы, принадлежащих к различным звеньям регуляции, однако имеющих общие точки приложения.

Сохранение стабильного адаптационного ответа организма и важнейших показателей гомеостаза при хирургических операциях является актуальной задачей современной интенсивной терапии. Лимитированный физиологический резерв, как и неадекватное напряжение в системах, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма, является основным фактором развития мультиорганного дисфункционального синдрома [7]. К настоящему времени расширился спектр фармакологических препаратов стресс-лимитирующего и стресс-модулирующего действия, регулирующих тонус вазомоторных центров вегетативной нервной системы, тканевую перфузию, гормональный и кислородный метаболизм организма. На сегодняшний день использование стресс-лимитирующих препаратов является необходимым компонентом успешной интенсивной терапии при подготовке больных к хирургическому вмешательству и уходе за ними в послеоперационный период.

Цель настоящей работы заключается в изучении индивидуальных особенностей адаптивных реакций хирургических больных, а также зависимости между типом регуляции сердечного ритма и изменением эндокринного статуса организма в период операционного стресса. В качестве лечебного средства был использован мидазолам, который, обладая выраженными анксиолитическими и седативными свойствами, поддерживает жизненно важные функции организма, обеспечивая минимальные сдвиги гомеостаза без отрицательных последствий и, в первую очередь, ослабления сердечно-сосудистой системы (ССС) [6].

Материал и методы

Исследования проведены на 31 больном без патологии в ССС. Оперлируемые были разделены на три группы: 1 – контрольная ($n=10$); 2 – основная ($n=11$), 3 – больные, принимающие плацебо ($n=10$). Больные основной группы на ночь, накануне операции (за 2 ч до сна) и следующим утром (за час до операции) перорально принимали препарат дормикума (мидазолам, 0,1–0,2 мг/кг). С целью послеоперационной седации те же пациенты принимали мидазолам также на ночь первого и второго послеоперационного дней. Больным третьей группы традиционную предоперационную подготовку проводили с использованием плацебо.

Для оценки функционального состояния обследуемых при постельном режиме в положении лежа с помощью прикроватного монитора "Bioview-1000X" фирмы NEK (Япония) регистрировались ЭКГ и артериальное давление (систолическое – СД, диастолическое – ДД, среднелинейное – СДД). Специально разработанной компьютерной программой "Cardio", основанной на методе вариационной пульсометрии, осуществлялся математический анализ сердечного ритма. С целью оценки психического состояния больных до и после премедикации в обеих группах обследуемых осуществлялось компьютерное психологическое тестирование пациентов с определением уровня тревожности по Спилбергеру, а также оценка самочувствия (С), активности (А) и настроения (Н) по опроснику САН.

Состояние коры надпочечников оценивалось по концентрации кортизола в крови, являющегося также показателем выраженности операционного стресса. Иммуноферментное исследование кортизола производилось методом хемилюминесценции на иммунохемилюминесцентном анализаторе "Westan Access". Определение уровня тиреоидных гормонов (трийодтиронин – Т₃, тироксин – Т₄, тиреотропный гормон – ТТГ), также производилось иммуноферментативными методами с использованием кит наборов фирмы "Иммунометрикс" (Великобритания). Подсчет оптической плотности образцов производился на спектрофотометре "Serono-Serozyme" при 550 нм. Интерполяция концентраций образцов производилась со стандартной кривой с использованием компьютерной программы WHO DPP. Для оценки функциональной активности щитовидной железы рассчитывались тиреоидный индекс – Т₃+Т₄/ТТГ [2] и показатель Т₄/Т₃ [4]. Кровь для анализов бралась из локтевой вены больных в день поступления в клинику, до начала операции, после премедикации (до введения наркоза), на первый и пятый дни после операции. Исходными служили показатели тех же больных, полученные за 3–4 дня до предстоящей операции. Полученные данные

подвержены статистической обработке с вычислением уровня достоверности по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

В зависимости от исходного состояния вегетативного гомеостаза по отношению к АМо/2Δ Х·Мо (индекс напряжения – ИН) больные основной и контрольной групп были разделены на 2 группы: нормотоники (с равновесием вегетативного гомеостаза, ИН ≥ 81 –200 усл. ед.) и симпатотоники (с преобладанием симпатического тонуса регуляции сердечного ритма – ИН > 200 усл. ед.). В результате проведенных исследований было установлено, что преобладающим типом регуляции сердечного ритма больных является симпатотонический (85,7%). Средний уровень ситуационной тревожности в обеих группах больных при поступлении в клинику равнялся $39,6 \pm 1,6$ баллам ($p < 0,001$). В предоперационный период в контрольной группе он значительно возрастал, достигая в среднем $55,3 \pm 2,7$ баллов ($p < 0,001$). Несколько менее выраженный уровень ситуационной тревожности в предоперационный период наблюдался у больных основной группы ($43,8 \pm 2,1$ баллов, $p < 0,001$). Сходные межгрупповые различия в предоперационный период обнаружены и по уровню показателей настроения (тест САН), минимальное понижение которого наблюдалось у больных основной группы, а максимальное – контрольной ($p < 0,001$).

Анализ показателей сердечного ритма в дооперационный период свидетельствовал о несколько более сбалансированном состоянии регуляторных механизмов управления ритмом сердца у больных основной группы по сравнению с контрольной. Абсолютные значения параметров ритма сердца в этот период, а также характер их изменений присущи умеренному напряжению механизмов регуляции и свидетельствуют об эффективности предоперационной подготовки и премедикации. У симпатотоников с выраженным в исходном состоянии напряжением регуляторных механизмов после премедикации наблюдалось понижение ИН на 76,57%.

Применение же мидазолама больными основной группы в первые два дня после оперативного вмешательства предупреждало гиперактивацию симпатического звена вегетативной нервной системы. У последних послеоперационная тревожность была менее выражена. Величины ИН у симпатотоников основной группы на 5-й день после операции почти не отличались от показателей исходного уровня, что свидетельствует о тенденции к восстановлению вегетативного равновесия (табл.1). В постоперационный период выявлено наличие корреляционной связи между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и ИН больных данной группы ($r=0,8$).

Таблица 1

Динамика показателей ЧСС, сердечного ритма и АД больных основной группы при премедикации мидазоламом

Показатели	1	2	3	4
ЧСС, уд/мин	80.6±3.33	85.4±4.37	93.1±4.25	81.36±2.86
ИН, усл.ед.	359.9±61.97	275.6±43.37	457.1±43.13	386.9±38.58
СД, мм рт. ст.	129.4±6.04	135.4±7.82	133.4±6.57	130.0±5.85
ДД, мм рт. ст.	74.15±3.47	86.4±3.71	75.2±2.59	71.0±3.28
СДД, мм рт. ст.	98.1±3.71	108.2±4.45	97.0±4.31	95.7±3.73

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции после премедикации; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции.

ЧСС колебалась в пределах исходного уровня. Отмечалось также умеренное повышение показателей АД: СД – на 4,63%, ДД – на 13,41%, СДД – на 10,29% (табл.1). В то же время в контрольной группе наблюдалось значительное напряжение центрального звена регуляции сердечного ритма и явное преобладание симпатических влияний, о чем свидетельствовало повышение ИН (на 40,40%). ЧСС при этом составляла

98,40±3,67 уд/мин. Показатели АД (СД, ДД, СДД) увеличивались соответственно на 10,2, 12,7, 8,3% (табл.2). Выявленные в этой группе обследуемых особенности свидетельствуют о состоянии гиперсимпатотонии и перенапряжении центральных механизмов управления сердечным ритмом. Эти изменения сохранялись и в ближайший постоперационный период (табл.2).

Таблица 2

Динамика показателей ЧСС, сердечного ритма и АД больных контрольной группы в пред- и постоперационный периоды

Показатели	1	2	3	4
ЧСС, уд/мин	83.3±1.62	98.4±3.67***	102±3.54****	90.8±3.70
ИН, усл.ед.	525.3±67.01	737.8±44.47**	1576.2±67.76****	803.67±43.2
СД, мм рт. ст.	123.3±5.53	135.9±6.79	133.2±7.39	130.4±5.60
ДД, мм рт. ст.	74.3±2.69	83.8±4.53	86.5±3.15	88.3±2.97
СДД, мм рт. ст.	96.1±4.56	104.1±6.14	101.1±4.39	108.1±5.21

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции.

** – $p < 0.02$; *** – $p < 0.01$; **** – $p < 0.0001$ по сравнению с исходными значениями.

При поступлении в клинику уровень кортизола в обеих группах обследованных соответствовал показателям здоровых людей. Перед операцией у больных контрольной группы отмечалась гипердинамическая реакция коры надпочечников с повышением концентрации кортизола почти в 2,0 раза (табл.3). Из литературных источников известно, что в предоперационный период происходит напряжение гипоталамо-надпочечниковой системы (ГНС), выражающееся активацией аденокортикотропной функции аденогипофиза и коры надпочечников. Это связано с воздей-

ствием на организм больных хирургической агрессии, проявляющейся в формировании стресс-реакции и увеличении содержания основного адаптивного гормона – кортизола [11]. Согласно нашим данным, наблюдавшийся в предоперационный период рост показателей АД и ИН свидетельствует о повышении симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Изменение содержания кортизола во все сроки исследований коррелировало с динамикой ЧСС (r – от 0,58 до 0,68). Через день после операции отмечено дальнейшее повышение уровня кортизола, наблюдавшееся

и на 5-й день постоперационного периода (табл.3). Повышение содержания кортизола перед операцией является обычным проявлением психоэмоционального напряжения больных. Сохранение же высокого уровня гормона и в постоперационный период свиде-

тельствует об инертности регуляторных механизмов адаптации, что, в свою очередь, может стать причиной развития различных физиологических нарушений в организме.

Таблица 3

Динамика уровней кортизола, трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона в плазме крови больных контрольной группы в пред- и постоперационный периоды

Показатели	1	2	3	4
Кортизол, мкг/дл	12.85±0.78	26.15±1.61****	30.16±1.61****	32.73±1.43****
T ₃ , нмоль/л	2.56±0.19	3.97±0.27****	3.94±0.24****	3.34±0.18****
T ₄ , нмоль/л	134.64±3.78	148.97±3.89**	144.11±4.09***	152.62±3.34***
ТТГ, мкМЕ/мл	3.91±0.11	5.57±0.24****	5.15±0.12****	4.54±0.20**
T ₄ /T ₃	55.61±1.95	38.68±0.66****	37.25±1.43****	49.44±1.98****
T ₃ +T ₄ /ТТГ	37.28±1.55	31.53±0.59***	32.05±1.44***	34.75±0.97***

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции.

** – p<0.02; *** – p<0.01; **** – p<0.001 по сравнению с исходными значениями.

Период премедикации мидазоломом характеризовался относительной стабильностью функционального состояния ГНС. Как видно из табл. 4, у больных основной группы до и после операции содержание кортизола в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем заметных изменений не претерпевало. Данное обстоятельство объясняется, по-видимому, тем, что проведенная психологическая и фармакологическая подготовка больных являлась адекватной предоперационной ситуации. Больные поступали в операционную без высокого эмоционального напряжения, спокойно реагировали на проводимые манипуляции и анестезию. Через день после операции наблюдалось некоторое повышение уровня кортизола в крови (на 33,4%), однако после седации мидазоломом, на 5-й день послеоперационного периода, его содержание снижалось до исходных показателей.

Исследование функционального состояния щитовидной железы больных контрольной группы выявило у них общую тенденцию к повышению концентрации тиреоидных гормонов – T₃, T₄, ТТГ в крови до операции и сохранение высокого их уровня в постоперационный период (табл.3). Так, перед операцией содержание T₃ и ТТГ увеличивалось соответственно на 55,07 и 42,50%. В крови больных до операции наблюдалось также незначительное повышение (на 10,64%) содержания T₄, которое оставалось на этом уровне и после операции. Подобное изменение содержания T₄ в крови, возможно, связано с активным катаболизмом гормона, либо преимущественным увеличением продукции T₃, что нашло отражение в уровнях коэффициента

T₄/T₃ и тиреоидного индекса, которые, как видно из табл. 3, в предоперационный период понижались. В пред- и постоперационный периоды выявлена также корреляционная зависимость между T₃ и T₄ (r – от 0,84 до 0,88).

Известно, что при увеличении концентрации тиреоидных гормонов в плазме чувствительность адренорецепторов к катехоламинам возрастает [11]. Следовательно, можно предполагать, что у больных контрольной группы операционный стресс сопровождается повышенной активацией симпатoadrenalовой системы и усилением ее влияния на функции организма, прежде всего на ССС. В пользу этого свидетельствует и выявленная корреляционная связь между ЧСС и T₃ (r – от 0,62 до 0,79). Следствием этого является сохранение высокого содержания кортизола, ТТГ, T₃ и T₄, а также повышение ИН, ЧСС, АД в пред- и постоперационный периоды. По всей вероятности, этой группе больных характерен инертный тип регуляции механизмов адаптации, что в дальнейшем может также привести к нарушению функций ССС. Увеличение в плазме крови кортизола, тироксина и тиреотропного гормона обнаружено и при ряде заболеваний [3,12].

У больных основной группы после премедикации отмечалась тенденция к понижению уровня T₃, T₄ и тиреоидного индекса. Активность щитовидной железы снижалась в результате ослабления функции гипоталамуса, что выражалось в уменьшении содержания ТТГ в крови (на 17,48%). На этом этапе операции происходила сравнительная стабилизация показателей гемодинамики. Через день после операции наблюда-

лось понижение T_3 , T_4 и уровня тиреоидного индекса, а также повышение ТТГ, T_4/T_3 . На 5-й день после седации мидазоламом активность тиреоидных гормонов

была ниже исходного уровня. Исключение составлял тиреоидный индекс, который повысился на 48,4% (табл.4).

Таблица 4

Динамика уровней кортизола, трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона в плазме крови больных основной группы при премедикации мидазоламом

Показатели	1	2	3	4
Кортизол мкг/дл	13.51±0.81	13.15±0.41	18.16±0.91****	15.74±1.24
T_3 , нмоль/л	2.56±0.18	2.18±0.21	1.58±0.11****	2.15±0.20
T_4 , нмоль/л	139.60±11.99	129.33±7.16	128.22±7.48	111.48±8.6
ТТГ, мкМЕ/мл	2.46±0.23	2.03±0.25	3.95±0.21****	1.57±0.28**
T_4/T_3	60.95±4.31	64.81±7.26	86.21±9.39*	57.66±8.43
$T_3+T_4/ТТГ$	68.72±5.27	65.98±9.59	34.79±2.39***	101.99±7.53**

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции.

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.02$; *** – $p < 0.01$; **** – $p < 0.001$ по сравнению с исходными значениями.

Изменения вегетативных и гормональных показателей пациентов третьей группы были аналогичны сдвигам, наблюдаемым в контрольной.

Таким образом, при премедикации мидазоламом операционный стресс не приводил к существенному повышению уровня биохимических индукторов стресс-реакции (кортизол, T_3 , T_4 , ТТГ) по сравнению с количеством соответствующих параметров в контрольной группе. Из литературных источников известно, что мидазолам ослабляет выраженность стрессовых реакций, вызывая понижение выделения стресс-гормонов [14]. При комбинации Dormicum с кетамин в постоперационный период количество антидиуретического и адренокортикотропного гормонов, а также кортизола находится в пределах нормы [6]. Констатируется, что эффекты бензодиазепинов, в том числе и мидазолама, опосредованы ГАМК-ергической системой. Последняя представлена группой нейронов, продуцирующих γ -аминомасляную кислоту – ГАМК, оказывающую тормозное действие на нейроны головного и спинного мозга. Выделяющиеся при активации стресс-системы норадреналин и релизинг-факторы стимулируют ГАМК- и опиоидергические нейроны, которые секретируют ГАМК и опиоиды, тем самым ограничивая активность стресс-

системы в целом [13]. Особо следует подчеркнуть ингибирующее влияние ГАМК и агонистов бензодиазепиновых рецепторов на функцию кортикотропин-релизинг-гормон-синтезирующие нейроны, которые, согласно литературным данным [17], координируют эндокринные, метаболические и поведенческие реакции организма на стрессоры. Это влияние реализуется главным образом путем угнетения высвобождения кортикотропин-релизинг-гормонов (КРГ) из терминалей КРГ-нейронов [13]. Однако рецепторы ГАМК находятся не только в ЦНС, но и на аксонах симпатических нейронов, иннервирующих органы и ткани, а также в самих органах, что обеспечивает ограниченное высвобождение и влияние катехоламинов [15,16].

Таким образом, в период операционного стресса выявляется зависимость между сдвигами вегетативных и биохимических показателей крови. При этом отмечается увеличение содержания кортизола, T_3 , T_4 , ТТГ.

Премедикация, мидазоламом тормозит появление стресс-зависимых признаков регуляции сердечного ритма, а также ограничивает повышение уровня биохимических индукторов стресс-реакции – кортизола, T_3 , T_4 , ТТГ.

Поступила 15.01.02

Ներգաղաթական և սիրտանոթային համակարգերի ռեակցիայի առանձնահատկությունները վիրահատական սթրեսի պայմաններում

Է.Վ.Դայան, Բ.Ա.Բուրնազյան, Մ.Գ.Մնացականյան, Վ.Վ.Գրիգորյան

Վիրահատական լարվածության պայմաններում նկատվել են ներգաղաթական գեղձերի ֆունկցիոնալ փոփոխություններ՝ ավելացել է արյան պլազմայի կորտիզոլի, տրիպոտոֆոնի, քիորոսինի և քիլոտորոպինի քանակությունը: Այս շրջանում բացահայտվել է նաև հարաբերակցական կապ սրտի ռիթմի կարգավորման, արյան ճնշման և պլազմայի

հորմոնների քանակական ցուցանիշների միջև: Նախա- և հետվիրահատական շրջաններում հիվանդների կողմից միջազգային օգտագործվող արգելակել է սթրեսային իրավիճակի հետ կապված սրտային ռիթմի կարգավորման ցուցանիշների դրսևորումը, սահմանափակել ուսումնասիրված հորմոնների քանակական փոփոխությունները:

Peculiarities of the reaction of endocrine and cardiovascular systems of patients to the operative stress

E.V.Dayan, R.A.Burnazyan, M.G.Mnatsakanyan, V.V. Grigoryan

The operative stress brings to changes in the endocrine system: increase in the contents of hydrocortisone, T₃, T₄ and TTG. During the operative stress period an interaction between the shifts of vegetative and biochemical exponents of blood was revealed. Premedication and seda-

tion by midazolam inhibited occurrence of the stress-dependent symptoms of heart rhythm regulation, limited increase in the stress-reactions biochemical inductors levels (hydrocortisone, T₃, T₄, TTG) in comparison with corresponding parameters of patients of the control group.

Литература

1. Балич Э.Я., Зигизмунд В.А., Сойфер В.А. и др. Анестезиология и реаниматология, 1990, 1, с.28.
2. Бреусов А.А., Загашвили И.В. В кн.: II Всесоюзный съезд эндокринологов, тез.докл. Л., 1980, с. 458.
3. Бобков А.И., Решетняк Д.В., Никушкин Е.В. Клиническая лабораторная диагностика, 2000, 9, с.42.
4. Гольцева Т.А., Самодумова М.Г., Долгов А.Б. Пробл. эндокринологии, 1987, 4, с.30.
5. Городецкая И.В., Божко А.П. Патологическая физиология, 2000, 3, с.32.
6. Дормикум в анестезиологии и интенсивной терапии. Базель, 1998.
7. Кирячков Ю.Ю., Хмелевский Я.М., Словентантор В.Ю. и др. Анестезиология и реаниматология, 2000, 3, с.12.
8. Лебедев В.В., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Нейрохирургия, 2001, 2, с.42.
9. Максимов А.А., Горбачев А.Л. Физиология человека, 2001, 27, 4, с.85.
10. Пшенинкова М.Г. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2000, 2, с.24.
11. Структурные основы адаптации и компенсации нарушения функций. Под ред. Д.С.Саркисова. М., 1987.
12. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Ляников Г.В. и др. Анестезиология и реаниматология, 2000, 6, с.10.
13. Calogero A.E., Ann N.Y. Acad. Sci., 1995, 771, p.31.
14. Crevoisier C., Eckert M., Hejzmann P., Thumeyen D.J., Ziegler W.H. Aspects pharmacocinetiques. Aszneimittelforschung, 1981, 11, p.2211.
15. Erdo S.L. Trends Sci., 1985, 6, p.205.
16. Fuder H. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1985, 7, 5, p.52.
17. Koob G.P., Williams R.B. New York, Acad. Press, 1985, 2, p.39.