

УДК 616.366-002-089.168.1
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-5-70-75

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРЕССОВЫХ МАРКЕРОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

К.Ж. Ташиев, А.Ж. Рысбаева

Аннотация. Представлены результаты изучения динамики стрессовых маркеров (кортизол, С-реактивный белок, глюкоза крови) в периоперационном периоде у 164 больных острым калькулезным холециститом. Изучение проводилось в трех идентичных группах больных, составленных в зависимости от метода холецистэктомии (лапароскопическая, открытая, мини-доступ). В исследовании отмечены высокие показатели биохимических стрессовых маркеров после открытых операций по сравнению с малоинвазивными методами, которые оказывают негативное влияние на важные клинические параметры (активизация, энтеральное питание, восстановление гастроинтестинальной моторики, операционные осложнения, реабилитация). Динамика уровня С-реактивного белка как системный воспалительный ответ у хирургических больных должна рассматриваться как биохимический критерий агрессивности оперативных вмешательств.

Ключевые слова: хирургический стресс-ответ; послеоперационный болевой синдром; кортизол; глюкоза крови; С-реактивный белок.

КУРЧ КАЛЬКУЛЕЗДУУ ХОЛЕЦИСТИТ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН ПЕРИОПЕРАЦИЯЛЫК МЕЗГИЛДЕ СТРЕСС МАРКЕРЛЕРИНИН ӨЗГӨРҮҮСҮНҮН ДИНАМИКАСЫН ИЗИЛДӨӨ

К.Ж. Ташиев, А.Ж. Рысбаева

Аннотация. Макалада курч калькулездук холецистит менен ооруган 164 бейтаптын операциядан кийинки мезгилде стресс маркерлеринин (кортизол, С-реактивдүү белок, кандагы глюкоза) динамикасын изилдөөнүн натыйжалары берилген. Изилдөө холецистэктомия ыкмасына жараша түзүлгөн (лапароскопиялык, ачык, кичи кирүү) бейтаптардын 3 бирдей тобунда жүргүзүлгөн. Изилдөө маанилүү клиникалык көрсөткүчтөргө (активация, энтералдык тамактануу, ичеги-карын моторикасын калыбына келтирүү, хирургиялык татаалдашуу, реабилитация) терс таасирин тийгизген ачык операциялардан кийин биохимиялык стресс маркерлеринин минималдуу инвазивдик методдорго салыштырмалуу жогорку деңгээлин көрсөттү. Хирургиялык бейтаптардагы системалуу сезгенүү реакциясы катары С-реактивдүү протеиндин деңгээлинин динамикасы хирургиялык кийлигишүүлөрдүн агрессивдүүлүгүнүн биохимиялык критерийи катары каралууга тийиш.

Негизги сөздөр: хирургиялык стресстик жооп; операциядан кийинки оору синдрому; кортизол; кан глюкозасы; С-реактивдүү белок.

STUDYING THE DYNAMICS OF CHANGES IN STRESS MARKERS DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

K.Zh. Tashiev, A.Zh. Rysbaeva

Abstract. The paper presents the results of studying the dynamics of stress markers (cortisol, C-reactive protein, blood glucose) in the perioperative period in 164 patients with acute calculous cholecystitis. The study was carried out in 3 identical groups of patients, composed depending on the method of cholecystectomy (laparoscopic, open, miniaccess). The study showed high levels of biochemical stress markers after open operations compared to minimally

invasive methods, which have a negative impact on important clinical parameters (activation, enteral nutrition, restoration of gastrointestinal motility, surgical complications, rehabilitation). The dynamics of the level of C-reactive protein as a systemic inflammatory response in surgical patients should be considered as a biochemical criterion for the aggressiveness of surgical interventions.

Keywords: surgical stress response; postoperative pain syndrome; cortisol; blood glucose; C-reactive protein.

Введение. В настоящее время вопросы регуляции хирургического стресс-ответа и профилактики послеоперационного болевого синдрома (ПБС) являются актуальными в клинической хирургии и анестезиологии. Несмотря на достижения современной анестезиологии, во всех хирургических областях степень защиты больного от оперативной агрессии и модуляция ПБС признана недостаточными [1, 2]. По данным литературы, около 40–60 % больных страдают от ПБС умеренной и сильной выраженности в первые сутки после операции [3–5]. Как правило, считается, что хирургический стресс инициируется только у больных после обширных и симультанных оперативных вмешательств [2, 5]. Однако имеются данные о том, что хирургический стресс-ответ не менее актуален и развивается также после малоинвазивных операций [6].

Хирургический стресс-ответ – это комплекс нейроэндокринных, метаболических и воспалительных изменений, развивающихся после хирургической травмы [6–8]. При отсутствии должной корригирующей терапии эти изменения могут инициировать серьезные послеоперационные осложнения со стороны ряда органов и систем. Среди основных критериев оценки травматичности хирургических операций отмечены уровень интерлейкина-6, изменение лейкоцитарной формулы, визуально-аналоговая шкала, количество и длительность использования наркотических анальгетиков и другие [3, 4, 9]. Однако в рутинной клинической работе практически не придается значение биохимическим маркерам травматичности оперативных вмешательств.

Кортизол – гормон стресса, играет большую роль в стабилизации физиологического гомеостаза, регуляции процессов бодрствования и сна, принимает участие в различных процессах метаболизма и иммунитета, оказывает сильный противовоспалительный эффект. Продукция кортизола надпочечниками сразу усиливается после начала воспалительного процесса и хирургической операции [2, 5, 7].

С-реактивный белок (СРБ) является высокочувствительным индикатором повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме [6]. В крови здорового человека СРБ минимален, либо отсутствует. СРБ продуцируется гепатоцитами, как реакция на инфекционную инвазию, на различного рода травмы (в том числе и операционные), а также при системных ревматологических заболеваниях. СРБ усиливает иммунные процессы в организме, стимулирует защитные механизмы и напрямую связан с активностью воспалительного процесса, в связи с чем СРБ также называют протеином “острой фазы” [1, 5, 7]. К воспалительным маркерам также относятся лейкоцитоз и скорость оседания эритроцитов. Однако СРБ является более информативным, так как его концентрация в крови увеличивается на ранних стадиях патологического процесса (воспаление, травма, операция), уменьшается в более ранние сроки после лечебного процесса по мере снижения агрессивного фактора и не зависит от таких факторов, как пол больных, число эритроцитов [3, 4, 10]. Таким образом, для оценки хирургического стресс-ответа изучение динамики изменений стрессовых маркеров (кортизол, СРБ, глюкоза крови) является важным и обоснованным.

Цель – изучение динамики изменения стрессовых маркеров (кортизол, СРБ, глюкоза крови) в периоперационном периоде у больных с острым калькулезным холециститом.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное (2008–2011) и проспективное (2012–2023) нерандомизированные исследования 164 больных с острым калькулезным холециститом (ОКХ). Мужчины составили 43 (26,2 %), а женщины – 121 (73,8 %) человек. Медиана возраста всех 164 пациентов составила 47 лет (25–65).

Всем больным, включенным в исследование, были выполнены холецистэктомии (ХЭ) тремя методами:

- лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ);
- ХЭ из мини-доступа;
- ХЭ из верхнесрединной лапаротомии.

Таблица 1 – Клинико-морфологические формы ОКХ (n = 164)

Форма ОКХ	Группа исследования						p
	1-я группа (n = 56)		2-я группа (n=53)		3-я группа (n=55)		
	абс. ч.	% ± SD	абс. ч.	% ± SD	абс. ч.	% ± SD	
Катаральная	7	12,5 ± 4,4	8	15,1 ± 4,9	7	12,7 ± 4,4	p > 0,05
Флегмонозная	30	53,6 ± 6,6	27	50,9 ± 6,8	23	41,8 ± 6,6	p > 0,05
Гангренозная	12	21,4 ± 5,4	13	24,5 ± 5,9	14	25,5 ± 5,8	p > 0,05
Водянка желчного пузыря	4	7,1 ± 3,4	3	5,7 ± 3,1	6	10,9 ± 4,2	p > 0,05
Эмпиема желчного пузыря	3	5,4 ± 3,0	2	3,8 ± 2,6	5	9,1 ± 3,8	p > 0,05

Соответственно, все больные в зависимости от метода ХЭ разделены на эти 3 группы. Первая группа составлена из 56 (34,2 %) больных, которым была выполнена ЛХЭ. Вторую группу составили 53 (32,3 %) пациента, перенесших ХЭ из мини-доступа. В третью группу включены 55 (33,5 %) больных, оперированных лапаротомным доступом. Все больные были госпитализированы по линии ургентной медицинской помощи в различные сроки от начала заболевания. Следует также отметить, что лица молодого возраста (25–45 лет) обращались в ранние сроки – 24–48 часов, а больные среднего возраста (45–65 лет) – в поздние сроки (более 48 часов).

Согласно классификации острого холецистита по В.С. Савельеву и М.И. Филимонову (2009), больные распределены следующим образом (таблица 1).

Пациенты всех трех групп были сопоставимы по всем сравниваемым критериям, обеспечивающим объективность и достоверность результатов исследования.

Всем больным проведены общеклинические и специальные методы обследования, включавшие сбор жалоб и анамнеза болезни, объективный и локальный осмотры, инструментальные и лабораторные анализы крови и мочи. Лабораторная диагностика включала в себя общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (печеночные и почечные тесты, глюкоза крови, щелочная фосфатаза, кортизол, СРБ, общий белок и его фракции, маркеры вирусных гепатитов В и С, протромбиновый индекс,

фибриноген, международное нормализованное отношение).

Статистический анализ и обработка цифрового материала диссертационной работы проведены с использованием программы “STATISTICA” Version 6.

Результаты и обсуждение. Для оценки хирургического стресс-ответа (нейроэндокринный, воспалительный, метаболический) организма при применении трех методов операции (ЛХЭ, ХЭ из лапаротомного и мини-доступов) нами проведено изучение ряда “стрессовых” лабораторных показателей (кортизол, СРБ, глюкоза крови) до операции, на первые и третьи сутки после операции. Исследование показало, что вариация концентрации в крови этих маркеров наблюдается у больных еще на дооперационном этапе, во время хирургической операции и в послеоперационном периоде. При этом нами было установлено, что повышение плазменной концентрации стрессовых маркеров напрямую зависит от морфологического вида ОКХ (катаральный, флегмонозный, гангренозный), метода хирургического вмешательства, а именно: травматичности операции, а также от реализации принципов мультимодальной концепции Fast Track Surgery.

Необходимо отметить, что уровень кортизола в крови у всех больных трех групп на дооперационном этапе был выше нормы, что связано с наличием острого воспалительного процесса в желчном пузыре, приведшего к стресс-индуцированной гиперкортизолемии.

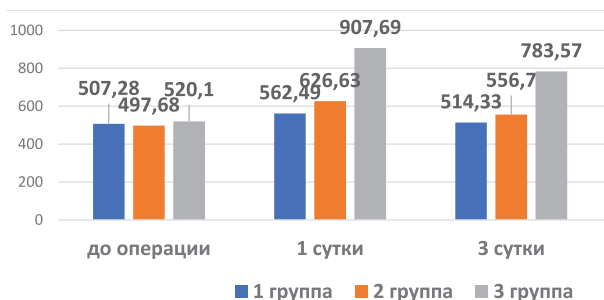


Рисунок 1 – Уровень кортизола в крови (нмоль/л) в исследуемых группах

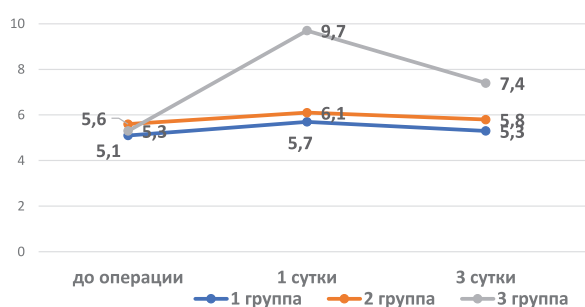


Рисунок 2 – Динамика колебания гликемии в зависимости от вида ХЭ

На дооперационном этапе значение кортизола в крови при норме в дневное время 167–506 нмоль/л в первой группе составило $507,28 \pm 35,19$ нмоль/л, во второй – $497,68 \pm 36,17$, а в третьей – $520,10 \pm 31,34$ (разница нерепрезентативна; $p > 0,05$).

В первые сутки после операции повторное определение уровня кортизола в крови в дневное время составило $562,49 \pm 43,15$ нмоль/л, $626,63 \pm 45,15$ нмоль/л и $907,69 \pm 59,65$ нмоль/л, соответственно, т. е. мы наблюдаем повышение уровня этого гормона во всех группах, но более высокие показатели выявлены в третьей группе ($p < 0,001$), что более вероятно связано с большой травматичностью хирургического вмешательства. К третьим суткам по мере постепенного снижения ПБС уровень кортизола в крови постепенно снижается, достоверно приближаясь к референсным значениям у больных первой группы ($514,33 \pm 29,84$ нмоль/л). После ХЭ из мини-доступа, т. е. во второй группе, также регистрируется снижение уровня кортизола в крови в среднем до $556,70 \pm 38,74$ нмоль/л, оставаясь все же немного выше нормы. А в третьей группе после полостной операции уровень кортизола минимизировался постепенно, оставаясь к третьим суткам все еще повышенным – в среднем $783,57 \pm 40,93$ нмоль/л, что было выше, чем у больных первой и второй групп после первых суток операции ($p < 0,001$) и свидетельствует о повышенном хирургическом стрессе. Динамика колебаний уровня кортизола в крови у больных изучаемых трех групп представлена на рисунке 1.

Нами также изучена динамика колебания уровня гликемии в зависимости от вида оперативного вмешательства, такого как стресс-индуцированный компонент (рисунок 2). Но следует отметить, что из исследования были исключены больные с сахарным диабетом 2-го типа. Из первой группы ($n = 56$) были исключены 3 пациента, из второй ($n = 53$) и третьей групп ($n = 55$) – по 4 больных. Всего 11 пациентов.

Как видно из представленных выше таблицы и диаграммы, на дооперационном этапе во всех трех группах уровень глюкозы крови была практически одинаковой ($p > 0,05$). Через сутки после операции ХЭ наблюдается статистически незначимое повышение уровня глюкозы крови в первой и второй группах и достоверно резкое увеличение сахара в крови до $9,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$ по сравнению с первой и второй группами), что связано с тенденцией к стресс-индуцированной гипергликемии в послеоперационном периоде. Подводя итоги, можно констатировать, что коррекция стрессорной инсулинорезистентности была достигнута использованием принципов мультимодальной концепции Fast Track Surgery, а именно: мультимодальной анальгезии, минимизации травматичности операционных доступов (лапароскопия, мини-доступы), сокращения периода голодания до 2-х часов для жидкостей и до 6 часов – твердой пищи, предоперационной инфузии 5%-го раствора глюкозы, сокращением периода голодания путем раннего энтерального питания.

В нашей работы важное и информативное значение также придавали использованию

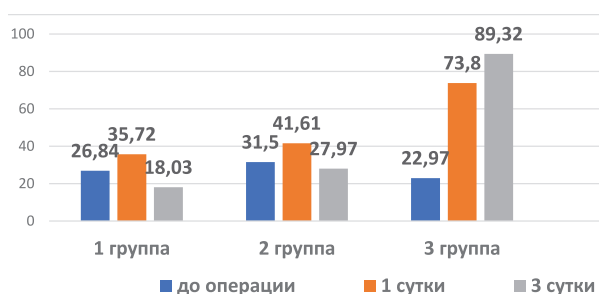


Рисунок 3 – Динамика вариации уровня СРБ в крови в зависимости от вида ХЭ

в качестве биохимического маркера травматичности изучаемых трех методов ХЭ содержание СРБ в сыворотке крови до операции, первые и третьи сутки после операции. Референсные значения концентрации СРБ в крови равны 0–5 мг/л.

На дооперационном этапе уровень СРБ у всех пациентов был выше нормы (22,97–31,50 мг/л; $p < 0,001$ по сравнению с референсным значением), что обусловлено острым воспалительным процессом в ЖП. Через 24 часа после операции во всех трех группах мы наблюдали повышение СРБ в разных вариациях. Так, в первой группе зарегистрировано недостоверное, но умеренное повышение уровня СРБ в сыворотке крови с $26,84 \pm 7,5$ мг/л до $35,72 \pm 8,3$ мг/л ($p > 0,05$). Во второй группе также разница показателей уровня СРБ до и через 24 часа после операции оказалась небольшой ($p > 0,05$), составляя до операции в среднем $31,50 \pm 6,3$ мг/л, а через сутки после операции – $41,61 \pm 5,4$ мг/л. Напротив, в третьей группе исследуемых больных отмечено существенное повышение концентрации СРБ с $22,97 \pm 7,1$ мг/л до $73,80 \pm 6,2$ мг/л ($p < 0,001$).

Через 68–72 часа после ХЭ повторно определяли уровень СРБ в крови и были получены следующие данные. В первой группе отмечено значительное снижение СРБ до $18,03 \pm 4,2$ мг/л, что существенно ниже по сравнению с показателем через 24 часа ($p < 0,001$) и даже ниже исходного уровня, хоть и с небольшой разницей ($p > 0,05$). Это было связано с купированием воспалительного процесса минимально инвазивным эндохирургическим методом лечения ОКХ. Аналогичная тенденция выявлена и во второй

группе – на третьи сутки после ХЭ уровень СРБ был равен $27,97 \pm 5,1$ мг/л, что ниже по сравнению со значениями до операции ($p > 0,05$) и через сутки после ХЭ ($p > 0,05$). А в третьей группе, напротив, нами было выявлено дальнейшее повышение концентрации СРБ в сыворотке крови у оперированных больных до уровня в среднем $89,32 \pm 5,8$ мг/л, что значительно больше по сравнению с исходными показателями до операции ($p < 0,001$). Уровни СРБ на трех этапах исследования в каждой группе представлена на рисунке 3.

При сравнительном анализе показателей СРБ в сыворотке крови больных трех групп, как представлено в таблице 1, исходные значения были выше нормы и равнозначны между собой ($p > 0,05$). Через сутки после операции в первой и второй группах наблюдается умеренное повышение концентрации СРБ с незначимой межгрупповой разницей ($p > 0,05$). Однако в третьей группе регистрируется резкое повышение СРБ до $73,80 \pm 6,2$ мг/л, что превышает эти показатели первой и второй групп почти в два раза ($p < 0,001$). На 3-и сутки уровень СРБ в крови больных первой и второй групп постепенно имеет тенденцию к снижению, более выраженное в первой группе ($18,03 \pm 4,2$ мг/л). А в третьей группе, напротив, выявлено дальнейшее повышение СРБ до $89,32 \pm 5,8$ мг/л ($p < 0,001$ по сравнению с первой и второй группами).

Выводы. Таким образом, изучение вариации биохимических стрессовых маркеров установило высокую степень по сравнению с малоинвазивными методами (ЛХЭ, ХЭ мини-доступом) травматичности открытых операций при ОКХ, которые оказывают негативное влияние на многие важные клинические параметры (активизация, энтеральное питание, восстановление моторики ЖКТ, операционные осложнения, реабилитация). Динамика уровня СРБ как системный воспалительный ответ у хирургических больных должна рассматриваться как биохимический критерий агрессивности оперативных вмешательств.

В плане рациональной коррекции хирургического стресс-ответа в периоперационном периоде перспективна максимальная реализация мультимодальной стратегии Fast Track Surgery, которая позволит сократить время

пребывания больных в стационаре и частоту послеоперационных осложнений, уменьшить ПБС и, в конечном итоге, получить лучшие результаты хирургического лечения по сравнению со стандартной оперативной тактикой.

Поступила: 08.04.24; рецензирована: 22.04.24;
принята: 24.04.24.

Литература

1. Баялиева А.Ж. Актуальность анестезиологической защиты на стресс-лимитирующие факторы в онкохирургии / А.Ж. Баялиева, В.Р. Трифонов, И.И. Ямалиева // Поволжский онкологический вестник. 2016: 1 (23): 50–54.
2. Любошевский П.А. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности / П.А. Любошевский, А.М. Овечкин // Региональная анестезия и лечение острой боли. 2014: 8 (4): 5–21.
3. Correll D.J. No evidence of real progress in treatment of acute pain / D.J. Correll, K.V. Vlassakov, I. Kissin // Journal of pain research. 2014: 7: 199–210. DOI:10.2147/JPR.S60842. PMID: 24748816 PMCID: PMC3990387.
4. Gerbershaden H.J. Pain intensity on the first day after surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures / H.J. Gerbershaden, Sanjay Aduckathil, Albert J.M. [et al.] // Anaesthesiology. 2013: 118 (4): 934–944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3. PMID: 23392233.
5. Хиновкер В.В. Влияние различных методов обезболивания тотального эндопротезирования тазобедренного сустава на иммунную систему пациента / В.В. Хиновкер, Е.Ю. Красавина, А.А. Газенкампф // Со-
временные проблемы науки и образования. 2017: 5. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=26941> (дата обращения: 15.04.2022). DOI: 10.17513/spno.31716.
6. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А.М. Овечкин // Региональная анестезия и лечение острой боли. 2008: 2 (2): 49–62.
7. Казанин А.А. Влияние метода анестезиологического пособия на хирургический стресс-ответ и гуморальный иммунитет при перипротезной инфекции тазобедренного сустава / А.А. Казанин, В.И. Загреков, М.Ю. Лебедев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2022: 3: URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31716> (дата обращения: 04.04.2024). DOI: 10.17513/spno.31716.
8. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // British Journal of Anaesthesia. 2000: 85 (1): 109–117. DOI: 10.1093/bja/85.1.109. PMID: 10927999.
9. Vosoughian M. Effects of General Anesthesia Versus Spinal Anesthesia on Serum Cytokine Release After Cesarean Section: A Randomized Clinical Trial / M. Vosoughian, M. Dahi, S. Dabir [et al.] // Anesth Pain Med. 2021. Vol. 11 (2). P. 111272. DOI: 10.5812/aapm.111272. PMCID: PMC8314075. PMID: 34336612.
10. Pang Q.Y. Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: A systematic review and meta-analysis / Q.Y. Pang, L.P. Duan, Y. Jiang, H.L. Liu // Medicine (Baltimore). 2021: 100 (43): 27668. DOI: 10.1097/MD.0000000000027668. PMCID: PMC8556046. PMID: 34713863.