

© БАРБАРАШ О.Л., РЕПНИКОВА Р.В., ГОЛОФАЕВА О.И.

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.366-089.87

**ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС У
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ
ВЫПОЛНЕНИИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

О.Л. Барбараш, Р.В. Репникова, О.И. Голофаева

Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н.,
проф. В.М. Ивойлов; Кемеровская областная клиническая больница, гл. врач
– д.м.н. В.Э. Новиков.

***Резюме.** Обследовано 52 пациента с артериальной гипертензией, поступивших для проведения плановой лапароскопической холецистэктомии. За 2 недели до госпитализации и накануне операции проводилось определение маркеров воспаления (IL-1α, IL-6, IL-8, IL-10) и оценка тревожности Спилбергера-Ханина. В зависимости от наличия послеоперационных осложнений пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту.*

Для пациентов с послеоперационными осложнениями в предоперационном периоде характерна тенденция к более высоким значениям личностной и реактивной тревожности и достоверно более высокому уровню провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) и снижению противовоспалительного IL-10 по сравнению с пациентами с неосложненным послеоперационным периодом.

***Ключевые слова:** тревожность, артериальная гипертензия, воспаление, холецистэктомия.*

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., проф., зав. отделом
мультифокального атеросклероза НИИ комплексных проблем сердечно-

сосудистых заболеваний СО РАМН, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМА; e-mail: olb61@mail.ru.

Репникова Рената Витальевна – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии с клинической иммунологией, профпатологией и эндокринологией КемГМА; e-mail- rvrkem@mail.ru.

Голофаева Ольга Ивановна – врач-гастроэнтеролог Кемеровской областной клинической больницы; e-mail- olga_golofaeva@mail.ru.

Поиск возможных механизмов негативного влияния психо-эмоциональных расстройств на ближайший и отдаленный прогноз при проведении оперативных вмешательств является предметом исследований последних лет. Принимая во внимание, что хирургическая операция является классической моделью стресса, можно ожидать, что периоперационный период для больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с артериальной гипертензией (АГ) проявится дистрессом. У хирургических больных психоэмоциональное напряжение возникает уже на этапе ожидания оперативного вмешательства и достигает максимума накануне его [2, 5, 6, 15]. Доказано, что высокий уровень психоэмоционального стресса может способствовать ишемическим повреждениям жизненно-важных органов и определять неблагоприятный прогноз оперативного вмешательства [3, 8, 10].

В последние годы проведены исследования, свидетельствующие о том, что одним из важных звеньев в патогенезе АГ является воспалительная реакция сосудистой стенки с развитием дисфункции эндотелия [7]. Провоспалительным интерлейкинам (IL) - IL-1 α , IL-6 и IL-8 отводится особая роль в индукции сосудистого повреждения. Эти маркеры воспаления могут выступать в качестве предиктора развития инфаркта миокарда и неблагоприятного прогноза [11, 13].

Вместе с тем до сих пор отсутствуют данные о взаимосвязи психоэмоциональных реакций с динамикой воспалительного ответа у пациентов с АГ. В связи с этим целью данного исследования явилась оценка взаимосвязи психологического состояния, стресс-индуцированных изменений про- и противовоспалительных интерлейкинов с послеоперационными осложнениями у пациентов с наличием синдрома АГ, подвергшихся плановой лапароскопической холецистэктомии.

Материалы и методы

Проведено обследование 52 пациентов с артериальной гипертензией, поступивших в хирургический стационар Кемеровской областной клинической больницы для проведения плановой лапароскопической холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни, из них мужчин было 6 (11,54%), женщин – 46 (88,46%). Средний возраст больных составил 54,96 (53,10;56,82) лет. Критериями включения явились: наличие артериальной гипертензии, возраст от 45 до 59 лет (средний возраст по классификации ВОЗ), плановая госпитализация. Критерии исключения из исследования: симптоматическая АГ, ожирение, наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. Перед началом исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Диагноз АГ устанавливали согласно Национальным клиническим рекомендациями 2008 года Всероссийского научного общества кардиологов. Средняя длительность анамнеза АГ у обследованных пациентов составила 106,84 (71,24;142,44) месяцев. I стадия АГ верифицирована у 12 (23,08%), II – у 26 (50,00%) и III – у 14 (26,92%) пациентов. В анамнезе выявлялись перенесенный инфаркт миокарда у 4 (7,69%) больных, по 2 случая (3,84%) перенесенных нарушений мозгового кровообращения и нарушений ритма сердца. Среди факторов риска имели место гиперхолестеринемия у 26

(40,91%) и курение – у 10 (19,23%) пациентов. Среди пациентов с АГ антигипертензивную терапию получали 44 (84,61%) больных, из них регулярно – только 36 (81,82%) человек.

При оценке уровня тревожности исходно – за 2 недели до госпитализации и накануне перед проведением операции – использовали метод Ч. Д. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [9], основным достоинством которого является возможность разграничения реактивной тревожности (РТ) (динамического свойства) и личностной тревожности (ЛТ) (устойчивой характеристики личности).

Концентрация про- и противовоспалительных ИЛ в сыворотке крови оценивалась методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор крови для лабораторных исследований проводился из кубитальной вены строго натощак с 7.00 до 8.00 часов за 2 недели до госпитализации и накануне операции. Сыворотку замораживали при температуре -20°C . Уровень ИЛ – ИЛ-1 α (ИЛ- 1 α Human test), ИЛ-6 (ИЛ-6 Human test), ИЛ-8 (ИЛ-8 Human test), ИЛ-10 (ИЛ-10 Human test) в сыворотке крови определялся специальными тест-наборами (Bio Source International Inc., США) с последующей колориметрической оценкой концентраций (Stut Fax 3300 580/630 Нм).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 8.0. Для анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики, рассчитывались средние значения показателей с определением доверительного интервала. Динамику показателей во времени оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ осуществлялся методом ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании отмечено, что пациенты с АГ за 2 недели до госпитализации и накануне операции в большинстве случаев имели высокий уровень ЛТ (61,54% и 65,38%, соответственно), а низкая степень ЛТ регистрировалась лишь у 2 пациентов (3,85%) за 2 недели до госпитализации накануне проведения операции. При анализе РТ у обследованных пациентов как исходно, так и накануне операции преобладал средний ее уровень (80,76% и 84,62%, соответственно), и у меньшего числа – высокий уровень (11,54% и 15,38%, соответственно). Низкий уровень РТ у больных обеих групп накануне операции не был зарегистрирован (рис. 1).

При оценке динамики среднего балла, характеризующего уровень тревожности, установлено, что накануне операции, по сравнению с исходным уровнем, достоверно увеличивался уровень РТ ($p=0,01$) при практически неизменном уровне ЛТ (табл. 1).

В зависимости от развития послеоперационных осложнений, пациенты были распределены на две группы: первая - с отсутствием и вторая – с наличием осложнений (кардиологических и хирургических). По частоте выявляемости преобладали хирургические осложнения: они развились у 6 человек (11,60%), среди которых локальные гнойно-септические осложнения выявлены у 4 (7,74%) больных в виде абсцесса ложа желчного пузыря на 3-е сутки после операции (2 случая) и желчеистечения на 2-е сутки после операции (2 случая), сопровождающиеся гипертермией субфебрильного и фебрильного характера; посттравматические, проявившиеся у 2 (3,86%) больных повышением температуры до субфебрильных цифр с вторых по пятые сутки после операции. Кардиологические осложнения имели характер декомпенсации АГ в послеоперационном периоде у 4 (7,74%) больных и кардиалгии, не сопровождающейся изменениями электрокардиограммы и изменением кардиоспецифических ферментов у 2 (3,86%) пациентов.

У пациентов с наличием и отсутствием послеоперационных осложнений не было выявлено достоверных различий в уровнях тревожности (ЛТ и РТ), оцененной в предоперационном периоде (табл. 1). Однако у пациентов с

осложнённым течением послеоперационного периода уровни тревожности (как ЛТ, так и РТ) имели тенденцию к повышению накануне операции, по сравнению с их уровнем, оцененным за 2 недели до госпитализации ($p=0,07$ и $p=0,07$, соответственно).

Анализ различий в параметрах, характеризующих тревожность в зависимости от степени компенсации АГ показал, что за 2 недели до госпитализации у пациентов с компенсированной АГ (значения офисного измерения АД не выше 139 и 89 мм рт.ст.) регистрировался у большего числа средний и высокий уровень ЛТ (38,10% и 57,14%, соответственно), а низкий уровень – в 4,76% случаев. У пациентов с декомпенсацией АГ исходно преобладал высокий уровень ЛТ (80,00%), пациентов с низким уровнем ЛТ не было. Данная закономерность по уровням ЛТ прослеживалась и накануне операции. Следует отметить, что средний балл ЛТ перед операцией был достоверно выше у больных с декомпенсированной АГ по сравнению с лицами, имеющими компенсацию АГ ($p=0,02$) (табл. 2).

Средний уровень РТ наблюдался у большинства пациентов вне зависимости от степени компенсации АГ как исходно (с компенсацией – 85,71%; с декомпенсацией – 60,00%), так и накануне операции (с компенсацией – 85,71%; с декомпенсацией – 80,00%). Однако у пациентов с декомпенсированной АГ он был достоверно выше накануне операции (на 11,61%), по сравнению с пациентами, имеющими компенсацию АГ. Также у пациентов с декомпенсацией АГ в отличие от пациентов с компенсированной АГ накануне операции регистрировался достоверный прирост среднего балла ЛТ и РТ (на 12,39% и на 14,67%, соответственно ($p=0,04$ в обоих случаях)), с исходными данными (табл. 2).

Таким образом, в предоперационном периоде у большинства больных с АГ диагностирована высокая личностная тревожность и средние значения РТ. Предоперационный период у пациентов с АГ характеризовался увеличением накануне оперативного вмешательства показателей РТ при отсутствии динамики показателей ЛТ. Пациенты с декомпенсированной АГ

имели больший прирост среднего балла ЛТ и РТ накануне операции, по сравнению с исходными данными.

В исследованиях последних лет большое внимание уделяется изучению иммунологического ответа на хирургическую агрессию и связи ряда послеоперационных осложнений с характером реагирования системы цитокинов [3, 4]. Вместе с тем, до сих пор отсутствуют данные о взаимосвязи психоэмоциональных нарушений с динамикой воспалительной реакции у пациентов с АГ.

В предоперационном периоде у обследованных пациентов регистрировалось повышение концентраций провоспалительных цитокинов. Так, по сравнению с исходными показателями (за 2 недели до госпитализации) накануне операции регистрировалось достоверное увеличение концентрации в сыворотке крови интерлейкинов: ИЛ-6 – на 26,30% [с 1,16 (0,55;1,91) до 1,47 (1,01;1,96) пг/мл, $p=0,048$] и ИЛ-8 – на 50,59% [с 6,74 (5,02;31,32) до 10,150 (4,162;36,270) пг/мл, $p=0,009$]. Согласно данным литературы [4, 7], ИЛ-1 α относится к главным медиаторам развития местной воспалительной реакции. Однако в нашем исследовании не выявлено изменений уровня ИЛ-1 α у обследованных больных [с 0,82 (0,78;0,89) до 0,81 (0,76;0,89) пг/мл, $p=0,210$]. Одновременно с повышением в предоперационном периоде концентрации провоспалительных цитокинов отмечено уменьшение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 - на 25,3% [с 1,24 (0,94;2,04) до 0,93 (0,75;1,65) пг/мл, $p=0,017$]. Поскольку ИЛ-10 является супрессором синтеза провоспалительных цитокинов, можно предположить, что снижение его уровня связано с риском развития в послеоперационном периоде инфекционных и других осложнений.

В табл. 3 представлены различия в динамике маркеров воспаления у пациентов в зависимости от наличия либо отсутствия послеоперационных осложнений. У пациентов с осложненным течением послеоперационного периода уже за 2 недели до госпитализации концентрация ИЛ-8 оказалась в 2 раза выше, по сравнению с пациентами без осложнений. В

предоперационном периоде у больных с наличием послеоперационных осложнений имело место повышение, по сравнению с показателями, установленными, до госпитализации, концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 на 33,64% ($p=0,05$) и двукратное увеличение уровня IL-8. В то же время у пациентов без осложнений прирост концентрации IL-8 был менее выражен. При этом концентрация противовоспалительного IL-10 у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода исходно оказалась в 2 раза выше, по сравнению с пациентами с неосложненным течением ($p<0,001$). Однако накануне операции пациенты, у которых развились последующие осложнения, имели двукратное снижение IL-10 ($p=0,01$), в то время как у пациентов с неосложненным течением это снижение было лишь на 21,77% по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, феномен предоперационного стресса проявился изменением баланса между содержанием про- и противовоспалительных цитокинов. Наименее благоприятные изменения были характерны для пациентов, у которых развились послеоперационные осложнения.

Далее изучена взаимосвязь стрессиндуцированных нарушений цитокинового профиля с психологическим состоянием пациентов с АГ. Анализ корреляции уровня тревожности с цитокиновым профилем показал их тесную связь, степень и сила которой менялась в зависимости от времени их оценки. Уровень ЛТ, установленный за 2 недели до поступления пациента в стационар, коррелировал со следующими изучаемыми маркерами воспаления: с концентрацией IL-6 - прямая корреляционная связь ($r=0,69$; $p=0,04$) и обратная – с концентрацией IL-10 ($r=-0,83$; $p=0,01$), а накануне операции ЛТ не коррелировала ни с одним из анализируемых цитокинов. В то же время уровень РТ имел прямую корреляционную связь с концентрацией IL-8 ($r=0,58$; $p=0,01$) и обратную – с концентрацией IL-10, определенную накануне оперативного вмешательства ($r=-0,43$; $p=0,03$). Вместе с тем уровни ЛТ и РТ не коррелировали с изучаемыми биомаркерами у пациентов с компенсированной и декомпенсированной АГ в течение

предоперационного периода, и не различались у пациентов с наличием и отсутствием послеоперационных осложнений.

Данные настоящего исследования свидетельствуют, что пациенты с желчнокаменной болезнью и АГ имеют выраженные психоэмоциональные нарушения, степень которых нарастает по мере приближения даты предстоящей операции, это является отражением известных данных о том, что обсуждаемая категория пациентов является классическим примером болезней, проявляющихся нарушением психологической адаптации. Установлено, что лица с высоким уровнем тревоги, депрессии, социальной интроверсии, а также с напряжением психологической адаптации и дезадаптацией составляют группу риска по развитию осложнений после операции [8].

Представленные в настоящей работе различия в цитокиновом профиле пациентов с АГ перед планируемой лапароскопической холецистэктомией в зависимости от выраженности психо-эмоциональных дисфункций позволяют прийти к выводу о том, что субклиническое воспаление является одним из механизмов негативного влияния тревоги на прогноз данной категории пациентов. Так, среди пациентов с послеоперационными осложнениями наличие симптомов тревоги ассоциировалось с более низким уровнем противовоспалительного цитокина IL-10, хотя концентрация провоспалительных IL в зависимости от уровня тревожности практически не изменялась. Повышение активности IL-6 ассоциируется с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы [11]. Приводятся данные и о том, что IL-6 повышает секрецию кортикотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [14]. При этом увеличивается концентрация в крови кортизола, способного вызывать или усиливать депрессию [1, 12]. В настоящем исследовании за 2 недели до госпитализации выявлена положительная корреляционная связь ЛТ с уровнем провоспалительного IL-6 и обратная связь - с уровнем противовоспалительного IL-10. Накануне операции была выявлена прямая корреляционная связь РТ с концентрацией

провоспалительного IL-8 и имела место обратная корреляционная связь с уровнем IL-10.

Известно, что иммунная активация, сопровождающаяся увеличением продукции провоспалительных цитокинов – таких, как IL-1 и фактор некроза опухоли, приводит к изменению активности моноаминовых систем, что в свою очередь влияет на поведенческие процессы, чем и может объясняться взаимосвязь провоспалительных маркеров с повышенными уровнями депрессии, личностной и реактивной тревожности [12]. В крупных исследованиях доказано, что пациенты с депрессивными симптомами имеют высокие значения циркулирующих провоспалительных маркеров – таких, как СРБ, IL-6, фибриноген, и дисфункцию эндотелия [14]. В проспективных исследованиях у здоровых лиц высокие уровни СРБ и IL-1 являлись предикторами развития депрессии в ближайшие 5 лет [11]. Повышение уровня цитокинов плазмы у пациентов с большой депрессией или шизофренией, супрессия некоторыми антидепрессантами воспалительного ответа, антивирусные свойства антидепрессанта клозапина, по крайней мере *in vitro*, являются еще одним подтверждением важной роли иммунной системы в психических расстройствах [14].

Таким образом, у пациентов с АГ в предоперационном периоде развивается феномен предоперационного стресса, проявлением которого является психо-эмоциональная дисфункция и изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Риск развития послеоперационных осложнений определяется выраженностью предоперационного стресса. Для пациентов с послеоперационными осложнениями в предоперационном периоде характерна тенденция к более высоким значениям личностной и реактивной тревожности, достоверно более высокому уровню провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) и снижению - противовоспалительного IL-10 по сравнению с пациентами с неосложненным послеоперационным периодом. Кроме того, пациенты с осложненным

течением характеризуются и более выраженной предоперационной динамикой маркеров воспаления.

O.L. Barbarash, R.V. Repnikova, O.I. Golofaeva

Kemerovo state medical academy; Regional clinical hospital», Kemerovo city,
Russia

Литература

1. Гончарова Н.Д., Шмалый А.В., Маренин В.Ю. и др. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении // Бюл. экперим. биол. и медицины. – 2007. – № 11. – С. 574-577.
2. Горбат Т.В., Нечесова Т.А. Современные представления о стрессиндуцированной артериальной гипертензии // Здоровоохранение. – 2007. – № 7. – С. 36-38.
3. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах // Хирургия. – 2006. – № 11. – С. 11-16.
4. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентофилактика и терапия. – Киев.: Віпол, 2008. – 592с.
5. Копылов Ф.А. Психосоматические аспекты гипертонической болезни // Врач. – 2008. – №2. – С. 2-5.
6. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близневская Е.В. и др. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции // Лечащий врач. – 2007. – №3. – С.89-91.
7. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии // Клинич. лабораторная диагностика. – 2008 – №10. – С.3-9.
8. Фомин А.В., Косинец А.Н., Дорожкина О.П. Динамика показателей функции сердечно-сосудистой системы и гемокоагуляции у женщин после

холецистэктомии при нарушениях психологической адаптации // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, №3. – С.220-224.

9. Ханин Ю.Л. Краткое руководство по применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.С. Спилбергера. – Л.: ЛНИИТЕК, 1976. – 130 с.

10. Freeman W.K., Gibbons R.J. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery // Mayo Clin Proc. – 2009. – Vol.84, №1. – P.79-90.

11. Howren M., Lamkin D.M., Suls J. Association of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis // Psychosom. Med. – 2009. – Vol.71. – P.171-186.

12. Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality // J. Psychosom. Res. – 2002. – Vol. 53. – P.873-876.

13. Li J.J., Guo Y.L., Yang Y.J. Enhancing anti-inflammatory cytokine IL-10 may be beneficial for acute coronary syndrome // Med. Hypotheses. – 2005. – Vol. 65, №1. – P.103-106.

14. Pennix B.W., Kritchevsky S.B., Yaffe K. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging, and body composition study // Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol.54. – P.566-572.

15. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery, European Society of Cardiology; European Society of Anaesthesiology // Eur. Heart J. – 2009. – Vol.30. – P.2769-2812.