

© Л.Л.Плоткин, В.Н.Бордуновский, 2007
УДК 617.55-002-06:616.4

Л.Л.Плоткин, В.Н.Бордуновский

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.Н. Бордуновский) Челябинской государственной медицинской академии

Ключевые слова: эндокринная дисфункция, перитонит, сепсис.

Введение. В настоящее время считается доказанным факт высокой вероятности возникновения относительной надпочечниковой недостаточности у больных с сепсисом и эффективность применения у этих пациентов гидрокортизона для заместительной терапии [12]. В то же время известно, что определенный вклад в развитие органных дисфункций у больных с сепсисом вносят нарушения физиологии щитовидной железы [5] и нейрогипофиза [16, 20]. Данные о состоянии этих желез внутренней секреции у пациентов с сепсисом и, в частности, с абдоминальным сепсисом, очень разноречивы. Имеется очень мало сведений о нарушении взаимодействия внутри функциональной системы, образованной гипофизом, щитовидной железой, надпочечниками, у больных с абдоминальным сепсисом.

Цель исследования — выявить возможные варианты дисфункции эндокринной системы у больных с абдоминальным сепсисом.

Материал и методы. В работе представлены результаты проспективного исследования, в которое включены 270 пациентов с абдоминальным сепсисом, госпитализированные в нашу клинику в период 2000–2005 гг. В исследование вошли случаи верифицированного во время операции разлитого гнойного перитонита, соответствующие расширенным диагностическим критериям сепсиса [17]. На основании данных критериев, все больные с абдоминальным сепсисом ранжированы на группы. 1-я группа образована из 122 (45%) пациентов с градацией — сепсис, 2-я группа составлена из 86 (32%) больных с тяжелым сепсисом и, наконец, в 3-ю группу включены 62 (23%) пациента с септическим шоком. Средний возраст больных был $(48 \pm 0,5)$ года, среди них 74,6% мужчин. Показатель летальности составил 50,7% (137) больных. Причинами развития абдоминального сепсиса явились: прободные гастродуоденальные

язвы (36%), различные травмы органов брюшной полости (21,6%), деструктивные формы аппендицита (13,8%), острая кишечная непроходимость (9,6%), деструктивный холецистит (7,2%), несостоятельность анастомоза после различных операций на органах брюшной полости (6,6%), прободение опухоли толстой кишки (5,2%).

Из исследования были исключены случаи разлитого гнойного перитонита, если очаг инфекции у пациента был ликвидирован в ходе первой операции, а клиника заболевания не соответствовала расширенным диагностическим критериям сепсиса [17]. Из исследования также были исключены больные с абдоминальным сепсисом, у которых в анамнезе жизни были эндокринные заболевания (сахарный и несахарный диабет, хроническая надпочечниковая недостаточность, нарушения функции щитовидной железы), заболевания печени (хронический гепатит, цирроз печени) и тяжелая черепно-мозговая травма.

Оценка тяжести пациентов проводилась по шкале АРАСНЕ II [15]. Анализы крови осуществляли в 1-, 3-, 5-е и 10-е сутки после лапаротомии (релапаротомии). За маркер интенсивности синдрома системного воспалительного ответа был принят уровень интерлейкина-6 (IL-6) [14], который определяли методом иммуноферментного анализа (реагенты фирмы «Biosource»). Дисфункцию печени, в условиях развития септического процесса, оценивали по содержанию в крови триглицеридов, которые являются единственным стабильным маркером печеночной недостаточности у пациентов с сепсисом [19]. Концентрация триглицеридов определялась калориметрическим методом на фотометре «ФП-901М» (реагенты фирмы «Randox»). Методом иммуноферментного анализа изучалось содержание в крови пациентов адренокортикотропного гормона (АКТГ) (реагенты фирмы «DSL»), кортизола (стероид ИФА — кортизол 01), тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) (Тироид ИФА — 1), вазопрессина (реагенты фирмы «R&D»).

Все больные были оперированы и получали сопоставимый по объему комплекс интенсивной терапии, согласно отечественным рекомендациям по лечению сепсиса [8]. Из этих больных 154 (57,1%) оперированы повторно. Три плановых релапаротомии произведены у 62 (23,3%) пациентов, а более трех релапаротомий — у 24 (8,8%) с абдоминальным сепсисом.

Статистическая обработка материала проводилась общепринятыми методами вариационной статистики. Также были

произведены расчеты относительного риска наступления летального исхода, который определяли как отношения числа умерших пациентов к числу выживших и доверительного интервала (ДИ) $= M \pm t \sigma_x$ (где M — величина выборочного среднего; t — коэффициент Стьюдента; σ_x — среднеквадратичное отклонение $= \sigma / \sqrt{n}$; n — объем выборки; σ — ошибка выборочного среднего $= \sqrt{\sum x_i^2 - M^2 / n - 1}$; x_i — значение оцениваемого признака). Корреляционный анализ проводился по общепринятой системе с применением таблицы значений коэффициента корреляции (r) [9].

Результаты и обсуждение. Тяжесть состояния изучаемой клинической популяции больных коррелировала с оценкой по шкале АРАСНЕ II и интенсивностью синдрома системного воспалительного ответа (достоверно высокое значение IL-6 в группах с различными градациями тяжести абдоминального сепсиса) (табл. 1).

Для больных с сепсисом была характерна однородность проявлений эндокринной дисфункции. Она заключалась в повышении, в сравнении с физиологическими значениями, уровня АКТГ, уменьшением концентрации кортизола и сохранением внутрисистемного взаимоотношения этих гормонов. Содержание вазопрессина было в пределах нормальных значений. Повышение содержания в периферической крови ТТГ не привело к увеличению уровня T_4 и T_3 . Соотношение тиреоидных гормонов также было не нарушено. Повышение концентрации IL-6 у больных с абдоминальным сепсисом стимулировало синтез гормонов гипоталамико-надпочечниковой системы, и в этой ситуации относительная недостаточность

функции щитовидной железы являлась адекватной реакцией организма больного на прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа [7].

В группе больных с тяжелым сепсисом проявления эндокринной дисфункции были неоднородными, что позволило выделить в ней подгруппы А и В. Подгруппа А была образована из 68 (79%), а В — из 18 (21%) пациентов с тяжелым сепсисом. Для больных подгруппы А было характерно значительное увеличение уровня АКТГ и уменьшение содержания кортизола, а также нарушение взаимоотношения этих гормонов в сравнении с аналогичными показателями в 1-й группе пациентов. Уровень вазопрессина и T_4 в данной подгруппе был снижен, но достоверных различий в содержании ТТГ и T_3 у этих больных, в сравнении со значениями соответствующих показателей у пациентов с сепсисом, получено не было. Кроме того, было нарушено соотношение тиреоидных гормонов, проявлявшееся относительным увеличением концентрации T_3 на фоне снижения в крови уровня кортизола. Этот факт свидетельствовал о сохранности адаптационных реакций организма больных с тяжелым сепсисом. Деадаптация наступала тогда, когда уровни кортизола и тиреоидных гормонов изменялись однонаправленно [4, 7].

Гормональная дисфункция у пациентов 2-й группы в подгруппе В характеризовалась нарушением соотношения гормонов гипоталамико-

Таблица 1

Зависимость между уровнем эндокринных нарушений и тяжестью состояния пациентов с абдоминальным сепсисом ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Градация тяжести сепсиса					
		Сепсис (n=122)	Тяжелый сепсис (n=86)		Септический шок (n=62)		
Подгруппа			А (n=68)	В (n=18)	А (n=33)	В (n=19)	С (n=10)
АРАСНЕ II, баллы		12±0,3	17±0,4*	20±0,3**	24±0,2*	24±0,2*	26±0,4**
IL-6, пг/мл	5±0,5	25±1,3	68±2,4*	95±5,6**	110±8,6*	145±8,2*, **	210±11,33
ТГ, ммоль/л	0,5–2	7,2±0,4	7,8±0,3	1,5±0,2**	3,5±0,4*	0,43±0,1*, **	1,8±0,1**
АКТГ, пг/мл	До 80	126±12,3	187±10,5*	163±8,3	186±9,2	280±21,3*, **	51±1,3**
Кортизол, нмоль/л	378–660	320±23,5	226±13,2*	470±10,2**	230±8,6	680±21,6*, **	210±10,2**
АКТГ/кортизол	0,2±0,05	0,3±0,05	0,8±0,08*	0,35±0,08**	0,9±0,01	0,4±0,01**	0,5±0,02**
Вазопрессин, пг/мл	7,5–28	12±1,4	7,1±0,8*	5,2±0,2**	5,1±0,4	4,8±0,3	3,2±0,01**
ТТГ, мкМЕ/мл	0,23–3,4	5,6±0,4	5,3±0,2	2,3±0,3**	4,2±0,4	2,1±0,2**	0,18±0,03**
T_4 , нмоль/л	10–23	12±0,6	7,1±0,4*	24,2±0,3**	7,0±0,3	18±0,5*, **	3,8±0,2**
T_3 , нмоль/л	1,0–2,8	1,5±0,2	1,2±0,1	0,6±0,05**	1,3±0,5	0,5±0,1	0,6±0,05
T_4/T_3	9±1,3	8±0,3	5,9±0,4*	3±0,06**	5,4±0,6	36,2±0,6*, **	6,3±0,4**
Летальность, %		19,2	26,1	36,3	59	68	92

* Различия достоверны между группами ($p < 0,05$).

** Различия достоверны внутри группы ($p < 0,05$).

надпочечниковой системы за счет достоверного увеличения концентрации в крови кортизола в сравнение с больными подгруппы А. У пациентов подгруппы В снижался уровень вазопрессина и ТТГ. Более того, у них было нарушено взаимоотношение тиреоидных гормонов, обусловленное увеличением концентрации T_4 и достоверным уменьшением уровня T_3 . При этом получена непрямая корреляционная связь ($r=-0,85\pm 0,11$) между уровнем кортизола и T_4 , с одной стороны, и содержанием триглицеридов — с другой. Аналогичный вариант изменений надпочечниковой системы был описан и в других исследованиях [3, 19]. В последней из указанных работ для таких состояний был введен термин «гепатоадреналовый синдром». Высокий уровень кортизола и нарушение соотношения T_4/T_3 свидетельствовали о развитии печеночной недостаточности. Именно в печени происходит процесс катаболизма глюкокортикоидов, а T_4 трансформируется в T_3 [4, 10].

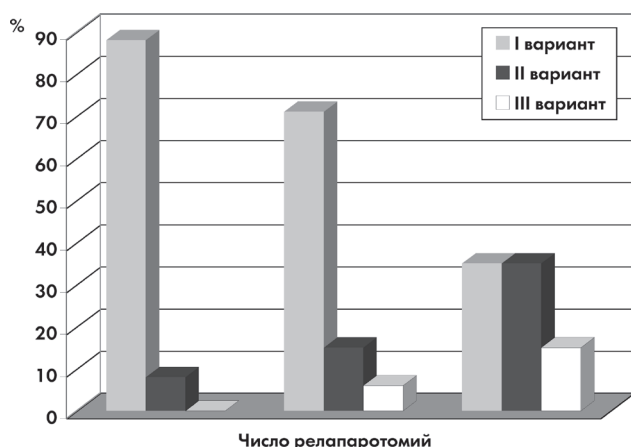
Еще большая гетерогенность изменений функции эндокринной системы была получена у пациентов 3-й группы (с септическим шоком). Все больные этой группы были разделены на подгруппы А, В, С. Они были образованы соответственно из 33 (57%), 19 (30%) и 14 (17%) пациентов. И если в первых двух подгруппах динамика изменений эндокринной системы была аналогична соответствующим подгруппам у больных с тяжелым

сепсисом, то в подгруппе С характер эндокринных нарушений принципиально отличался от предыдущих двух. Эти изменения проявлялись достоверным снижением уровня всех изучаемых гормонов. В литературе описано подобное состояние, как «синдром интраселлярной гипертензии», характерный для больных в критическом состоянии и тяжелой черепно-мозговой травмой [6]. Данные аутопсии 9 пациентов подгруппы С подтвердили наличие у них этого синдрома. На вскрытии обнаружено увеличение объема гипофиза в 1,5–2 раза и пролабирование его в полость черепа.

Анализ результатов исследования позволил выделить три варианта эндокринной дисфункции у больных с абдоминальным сепсисом (табл. 2).

Все варианты эндокринных нарушений коррелировали с интенсивностью синдрома системного воспалительного ответа и тяжестью состояния пациентов. Относительный риск наступления летального исхода при I варианте эндокринной дисфункции у больных с сепсисом был равен 0,23 (ДИ=95%; 0,29–0,17; $p=0,02$), у пациентов с тяжелым сепсисом — 0,36 (ДИ=95%; 0,42–0,24; $p=0,03$) и больных с септическим шоком — 1,4 (ДИ=68%; 1,6–1,2; $p=0,04$). Аналогичный показатель у пациентов с тяжелым сепсисом со II вариантом нарушений эндокринной системы соответствовал 0,64 (ДИ=95%; 0,75–0,52; $p=0,02$), а больных с септическим шоком — 2,6 (ДИ=95%; 3,0–2,2; $p=0,02$). Для пациентов с септическим шоком при развитии III варианта эндокринной дисфункции относительный риск наступления летального исхода был равен 9 (ДИ=68%; 9,2–8,8; $p=0,04$). Таким образом, течение абдоминального сепсиса со II и III вариантами эндокринных нарушений прогностически более неблагоприятно.

Имеется достаточное число исследований, посвященных дисфункции отдельных желез внутренней секреции у больных с сепсисом [1, 11–13, 18, 20]. В одном из них [11] было показано, что лапаротомии (релапаротомии) не вызывают процессов функционального торможения эндокринной системы, характерного для других видов стресса. Этот факт объяснялся тем обстоятельством, что лапаротомия обладала очень сильным стрессовым воздействием, при котором угнета-



Варианты эндокринной дисфункции у больных с абдоминальным сепсисом и число релапаротомий.

Таблица 2

Варианты эндокринной дисфункции у пациентов с абдоминальным сепсисом

Варианты эндокринной дисфункции	Эндокринные нарушения
I (истинная эндокринная дисфункция)	Увеличение уровня АКТГ, ТТГ Уменьшение уровня кортизола, T_3 , T_4
II (гепатоэндокринный синдром)	Увеличение уровня кортизола, T_4 Уменьшение уровня ТТГ, T_3 , вазопрессина
III (интраселлярная гипертензия)	Уменьшение уровня АКТГ, ТТГ, T_3 , T_4 , кортизола, вазопрессина

лась отрицательная обратная связь, и становились невозможными процессы торможения [11]. В настоящем исследовании была найдена зависимость между возможными вариантами эндокринной дисфункции и числом релапаротомий у больных с абдоминальным сепсисом (рисунок).

Согласно полученным данным, с увеличением числа хирургических вмешательств число пациентов с абдоминальным сепсисом с I вариантом эндокринной дисфункции уменьшалось и возрастало число больных со II и III вариантами эндокринных нарушений. Полученные результаты в отношении прогноза у пациентов с указанными вариантами эндокринных дисфункций являются еще одним аргументом, доказывающим, что с увеличением числа релапаротомий, последние теряли все свои преимущества и полностью сохраняли все свои недостатки [2].

В настоящее время заместительная терапия гормонами применяется только у пациентов с септическим шоком [8]. У этой категории больных эксперты рекомендуют использовать низкие дозы гидрокортизона [12], а применение вазопрессина ограничено только рефракторной фазой септического шока и практически нет доказательных рекомендаций по использованию в лечение сепсиса гормонов щитовидной железы [5]. Таким образом, методы терапии дисфункции эндокринной системы у больных с абдоминальным сепсисом требуют дальнейшего изучения [16, 20].

Выводы. 1. Возможны три варианта эндокринной дисфункции у больных с абдоминальным сепсисом: I — истинная эндокринная дисфункция; II — гепатоэндокринный синдром; III — интраселлярная гипертензия.

2. У 82,6% пациентов с абдоминальным сепсисом диагностируется первый из описанных вариантов эндокринной дисфункции, в 13,7% — II и у 9,7% — III вариант эндокринных нарушений.

3. Наиболее неблагоприятными в отношении прогноза являются II и III варианты эндокринной дисфункции.

4. При вынужденном продолжении хирургической агрессии возможен переход эндокринного статуса больного из одного варианта в другой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гельфанд Б.Р. Инфекционно-токсический шок при гнойном перитоните // Анест. и реаниматол.—1984.—№ 5.—С. 25–30.
2. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гиткович В.Е., Гайнулин Ш.М. Абдоминальный сепсис // Вестн. интенсивной тер.—1996.—№ 4.—С. 29–35.
3. Гельфанд Б.Р., Нистратов С.А., Шпилов О.С. и др. Эффективность применения малых доз гидрокортизона в лечении септического шока // Вестн. интенсивной тер.—2005.—№ 2.—С. 3–8.

4. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: Пер. с англ.—М.—СПб.: Бином, Невский диалект, 2001.—С. 34–35.
5. Марино П. Интенсивная терапия: Пер. с англ.—М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.—640 с.
6. Медведев Ю.А., Савостьянов Г.Д. Сдавление придатка мозга в турецком седле при критических состояниях как причина адренокортикальной недостаточности // Вопр. нейрохир.—1996.—№ 2.—С. 17–21.
7. Рафф Г. Секреты физиологии: Пер. с англ.—М.—СПб.: Бином, Невский диалект, 2001.—448 с.
8. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство.—М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004.—130 с.
9. Сергеев В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях.—М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.—256 с.
10. Ступин В.А., Румянцев С.А. Критические состояния в хирургии.—М., 2005.—225 с.
11. Филаретов А.А. Принципы и механизмы регуляции гипоталамо-адреналовой системы.—Л.: Наука, 1987.—165 с.
12. Annane D., Sebille V., Charpentier C. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock // JAMA.—2002.—Vol. 288.—P. 862–871.
13. Annane D., Sebille V., Troche G. et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin // JAMA.—2000.—Vol. 283.—P. 1038–1045.
14. Bozza F., Bozza P., Castro-Faria-Neto H.C. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines; what is their value as biomarkers for disease severity? // Mem. Inst. Oswald Cruz.—Vol. 100, № 1.—P. 341–346.
15. Knaus W. A., Sun X., Nystrom P.-O., Wagner D.P. Evaluation of definitions for sepsis // Chest.—1992.—Vol. 101.—P. 1656–1662.
16. Landry D.W., Levin H.R., Ge Haut E.M. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock // Circulation.—1997.—Vol. 95.—P. 1122–1125.
17. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESJCM/ACCP/ATS/SJS International Sepsis Definitions Conference // Crit. Care Med.—2003.—Vol. 31, № 4.—P. 1250–1256.
18. Loisa P., Rinne T., Kauskinen S. Adrenocortical function and multiply organ failure in severe sepsis // Acta Anesthesiology. Scand.—2002.—Vol. 46, № 2.—P. 145–151.
19. Marik P.E., Gayowski T., Starzl E. The hepatoadrenal syndrome: common et unrecognized clinical condition // Crit. Care Med.—2005.—Vol. 33, № 6.—P. 1256–1259.
20. Sharshar T., Blanchard A., Paillard M. Circulating vasopressin levels in septic shock // Crit. Care Med.—2003.—Vol. 31, № 6.—P. 1752–1758.

Поступила в редакцию 04.05.2007 г.

L.L.Plotkin, V.N.Bordunovsky

DYSFUNCTION OF THE ENDOCRINE SYSTEM IN PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS

The article presents results of a prospective investigation of 270 patients with abdominal sepsis. Three variants of endocrine impairments were established which correlated with the intensity of syndrome of inflammatory response and severity of the patients' state. In addition, possible transition of one variant of the endocrine dysfunction into another was proved in case of increased number of programmed sanitation relaparotomies.