

УДК 616.12-007-053.3-089.5-031.81

СТРЕСС-ОТВЕТ НА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

А.Ю. Дудковская, В.Н. Ломиворотов, Л.Г. Князькова, Т.А. Могутнова, С.Н. Прохоров, О.В. Струнин,
А.В. Бирюков

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

cpssc@meshalkinclinic.ru

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, стресс-ответ, гликолиз, перекисное окисление липидов, пациенты первого года жизни, искусственное кровообращение.

Стресс-ответ на операционную травму и искусственное кровообращение (ИК) – многокомпонентная реакция, включающая в себя активацию всех видов гормонального обмена, изменение баланса в системе оксидантной/антиоксидантной защиты, глюкокортикоидный и воспалительный ответ.

Перестройка углеводного обмена является неременной составляющей адекватного ответа организма на экстремальное воздействие. Гипергликемическая реакция рассматривается как результат гормонально-опосредованной мобилизации глюкозы и развития транзитного «стрессорного» диабета. Главную роль в мобилизации резерва углеводов играют катехоламины за счет прямого влияния на гликогенолиз. Источником глюкозы в условиях хирургического стресса может быть также активация глюкокортикоидами гидролиза белков и увеличение фонда свободных аминокислот, в условиях которого стимуляция глюкокортикоидами ферментов глюконеогенеза приводит к трансаминированию свободных аминокислот и образованию из них глюкозы [6, 7].

В реакциях организма на различные экстремальные воздействия существенную роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), что позволяет рассматривать ее как неспецифический компонент стресс-реакции. Известно, что в реализацию адаптивного или повреждающего действия комплекса факторов операционного периода вносит вклад модификация молекулярной структуры мембран под влиянием процессов перекисидации [8]. Активация гликолитических процессов может приводить к увеличению свободно-радикального окисления и усилению перекисидации липидов, способствующей структурной модификации клеточных мембран и тем самым снижению эффективности использования кислорода и субстратов для продукции энергии [9].

Успех послеоперационной реабилитации оперированных больных первого года жизни будет зависеть от того, насколько сбалансированно действуют системы стресс-лимитирующей, антигипоксической и антиоксидантной защиты.

До настоящего времени в анестезиологии и реаниматологии остается актуальным исследова-

ние и оценка стрессорной и воспалительной реактивности на хирургическую травму и ИК у новорожденных и детей первого года жизни с врожденными пороками сердца с целью оптимизации ведения послеоперационного периода.

Цель работы – оценить выраженность стресс-ответа на основе исследования динамики содержания кортизола, острофазовых белков, а также некоторых показателей углеводного обмена и ПОЛ у новорожденных и детей первого года жизни после коррекции ВПС в условиях ИК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2004 по 2007 год нами обследовано 98 больных ВПС, оперированных в условиях ИК и НТ; возраст от 3 дней до 12 мес. ($8,3 \pm 3,5$ мес.), 49 мужского пола и 46 – женского. Биохимические показатели метаболизма и процессов ПОЛ исследованы в динамике 48 операций. Минимальная ректальная температура во время операции составила $31,1 \pm 0,6$ °C, средняя длительность операции $232,8 \pm 23,2$ мин. Продолжительность ИК $82,0 \pm 33,45$ мин. Длительность окклюзии аорты составила: менее 30 мин ($17,68 \pm 10$ мин) у 29 больных, от 30 до 60 мин ($39,4 \pm 7,5$ мин) у 48 больных и более 60 мин ($79,6 \pm 17,47$ мин) у 18 больных. Все больные оперировались впервые. Критерии включения: возраст пациента до 1 года, неосложненное течение раннего послеоперационного периода.

Оценка состояния гемодинамики проводилась при помощи мониторингового наблюдения за показателями ЧСС, АД (инвазивное и неинвазивное). Исследовался газовый состав крови, кислотно-основное состояние (уровень pH, HCO_3^- -act, BE (vt, vv)) и пульсоксиметрии. Из биохимических маркеров стресс-ответа и системной воспалительной реакции определялись: концентрации кортизола, лактата, малонового диальдегида (МДА), церулоплазмина (ЦП), альфа1-антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ), активность каталазы (КТ), содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и уровня гликемии. Также изучалось содержание лейкоцитов в крови на этапах исследования. Проводился компьютерный анализ и обработка полученных резуль-

татов с применением релевантных статистических методов.

Обследование пациентов проводили на следующих этапах: исходный (при установке центрального венозного катетера), через 15 мин после окончания операции, в 1-е сутки послеоперационного периода, 3-и–5-е сутки после оперативного вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование смешанной венозной крови выявило, что к моменту окончания операции происходило увеличение содержания в крови кортизола (табл. 1), которое сопровождалось достоверным возрастанием уровня глюкозы в 1,7 раза и лактата в 3 раза ($p<0,001$) (табл. 2), что могло свидетельствовать об активации гликолитических процессов.

Параллельно изменениям глюкокортикоидного и углеводного обмена отмечена активация ПОЛ и антиокислительной защиты. Увеличение в 2 раза по сравнению с исходным уровнем МДА и активности антиперекисного фермента каталазы ($p<0,001$), на фоне тенденции к снижению концентрации ЦП, отражало усиление процессов пероксидации к моменту окончания операции (табл. 3).

В 1-е сутки после операции увеличение количества лейкоцитов и содержания острофазовых белков – СРБ и $\alpha 1$ -АТ ($p<0,001$) свидетельствовало о воспалительной реакции организма на хирургическое вмешательство и ИК, в то время как концентрация кортизола резко снижалась ($p<0,001$). В это время уровень глюкозы и лактата оставался достоверно выше исходного. Активность каталазы и содержание МДА снижались, но не достигали исходных значений. В первые сутки после операции отмечено возрастание уровня СРБ –

Таблица 1

Динамика содержания кортизола в крови на этапах коррекции ВПС (в условиях ИК) и послеоперационного периода у новорожденных и детей первого года жизни (n=48)

Этапы исследования	Кортизол, нмоль/л
Катетеризация центральных сосудов	1082,3 $\pm$ 433,8
Конец операции	1260,5 $\pm$ 269,2
1-е сут.	658,9 $\pm$ 425,4**,#
3-и сут.	1375,6 $\pm$ 805,4
5-е сут.	451,7 $\pm$ 269,4
7-е сут.	379,0 $\pm$ 42,0

** $p<0,01$ различия достоверны по сравнению с исходными показателями; # $p<0,05$ различия достоверны по сравнению с показателями в конце операции

Таблица 2

Динамика некоторых показателей углеводного обмена на этапах коррекции ВПС (в условиях ИК) и послеоперационного ведения у новорожденных и детей первого года жизни (n=98)

Этапы	Глюкоза, моль/л	Лактат, моль/л
Исходно	5,68 $\pm$ 0,36	1,52 $\pm$ 0,15
Конец операции	9,81 $\pm$ 0,67***	4,65 $\pm$ 0,72***
1-е сут. п/о	8,21 $\pm$ 0,46**	3,102 $\pm$ 0,55**
3-и–5-е сут. п/о	6,31 $\pm$ 0,39	2,43 $\pm$ 0,51**

** $p<0,01$; *** $p<0,001$ различия достоверны по сравнению с исходными показателями

Таблица 3

Динамика содержания перекисных метаболитов и активности антиокислительной защиты на этапах коррекции ВПС (в условиях ИК) и послеоперационного ведения у новорожденных и детей первого года жизни (n=46)

Этапы	МДА, мкмоль/л	ЦП, г/л	КТ, мкат/л
Исходно	5,95 $\pm$ 0,54	0,39 $\pm$ 0,05	89,7 $\pm$ 8,39
Конец операции	11,22 $\pm$ 0,97***	0,29 $\pm$ 0,03	172,3 $\pm$ 18,73***
1-е сут. п/о	8,22 $\pm$ 0,40**	0,31 $\pm$ 0,02	127,0 $\pm$ 9,81
3-и–5-е сут. п/о	8,72 $\pm$ 0,82*	0,29 $\pm$ 0,04	91,4 $\pm$ 9,55

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ различия достоверны по сравнению с исходными показателями

Таблица 4

Динамика показателей острофазового ответа на этапах коррекции ВПС (в условиях ИК) и послеоперационного ведения у новорожденных и детей первого года жизни (n=46)

Этапы	$\alpha 1$ -АТ, мг/дл	СРБ, мг/дл	Лейкоциты $\times 10^9$ /л
Исходно	114,4 $\pm$ 7,97	0,20 $\pm$ 0,05	10,55 $\pm$ 0,97
Конец операции	90,7 $\pm$ 4,36*	0,50 $\pm$ 0,28	
1-е сут. п/о	145,1 $\pm$ 5,74**	9,11 $\pm$ 1,81**#	15,30 $\pm$ 0,78***
3-и–5-е сут. п/о	208,2 $\pm$ 13,23*	14,47 $\pm$ 4,19**#	

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ различия достоверны по сравнению с исходными показателями; # $p<0,05$ различия достоверны по сравнению с показателями в конце операции

маркера воспалительного ответа, максимальные значения которого были зарегистрированы на 3-и сут. после операции ($p < 0,001$), отражая развитие острофазовой реакции. Уровень $\alpha 1$ -АТ к концу операции достоверно снижался ($p < 0,05$), однако уже в 1-е сутки его содержание значительно увеличивалось ($p < 0,01$), а к 3-м суткам достигало максимальных значений, свидетельствуя об усилении антипротеолитической активности (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из составляющих стресс-реализующих систем является гипоталамо-надпочечниковая система. Глюкокортикоиды представляют собой важные адаптивные гормоны, действие которых направлено на противодействие факторам периперационной агрессии.

В динамике кортизола в послеоперационном периоде у больных с ВПС, оперированных в условиях ИК, имеются значимые отличия в зависимости от возраста. Исходное содержание кортизола в смешанной венозной крови у новорожденных детей и детей первого года жизни с ВПС, зарегистрированное нами, было значительно выше его исходных значений у взрослых пациентов с ВПС, составляя 1082,3 (648,5; 1126,1) против 407,0 (366,0; 473,0) нмоль/л соответственно [1]. Проведенные нами исследования содержания кортизола на этапах коррекции ВПС (в условиях ИК) и послеоперационного ведения у новорожденных и детей 1-го года жизни показали, что после окончания операции отмечается тенденция к еще большему содержанию гормона у детей этой возрастной группы. Обнаруженное в 1-е сутки послеоперационного периода снижение его уровня по сравнению со взрослыми пациентами и детьми более старших возрастных групп может свидетельствовать о низком функциональном резерве коры надпочечников у детей периода новорожденности и первого года жизни. Глюкокортикоиды мобилизуют функцию органов и тканей и обеспечивают активное снабжение их субстратами для получения энергии, и, при благоприятном исходе стрессорного ответа, вслед за фазой активированного катаболизма формируется более длительная фаза – анаболическая, которая и обеспечивает в итоге адаптацию к действию стрессорных факторов.

Выявленное нами накопление в крови недоокисленных продуктов превращения глюкозы свидетельствует, вероятно, с одной стороны, о снижении эффективности использования кислорода, вследствие чего происходит интенсификация анаэробного пути окисления, о чем можно судить по накоплению лактата в сыворотке крови ($p < 0,001$), сохраняющемуся до 3-х суток ($p < 0,01$) послеоперационного периода. С другой стороны, в накопление продуктов гликолиза может также вносить

вклад снижение чувствительности тканей к инсулину в условиях ИК и хирургического стресса на фоне высокого уровня кортизола. По литературным данным, между содержанием кортизола и инсулина существует умеренно выраженная корреляция, что связано с увеличением уровня инсулина в ответ на гипергликемический эффект кортизола, как контринсулярного гормона [1]. Кроме того, усиление процессов свободнорадикального окисления может быть одним из факторов модификации и повреждения инсулиновых рецепторов [2]. На этом фоне стимулирующее влияние инсулина на ферменты пируватдегидрогеназного комплекса ослабляется, и поэтому может накапливаться лактат. Нельзя исключить также и непосредственного повреждающего влияния продуктов перекисидации на ферменты цикла Кребса. В этих условиях активация ПОЛ и гипоксия являются взаимоподдерживающими процессами в период окончания операции.

Известно, что кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК сопровождается выраженной активацией воспалительного ответа, проявляющегося активацией каскада про- и противовоспалительных цитокинов, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, сопровождающегося секрецией в кровь белков острой фазы [4].

Значительное увеличение концентрации СРБ к исходу первых суток после операции позволяет считать, что усиление продукции этого реактанта острой фазы отражает воспалительную реакцию на хирургическое вмешательство и ИК, о чем также свидетельствует подъем количества лейкоцитов ($p < 0,001$). Нарастание данного показателя к 3–5-м суткам после операции свидетельствует о развитии синдрома системной воспалительной реакции и сопровождается увеличением уровня антипротеазного белка $\alpha 1$ -АТ.

ВЫВОДЫ

1. Напряженное функционирование коры надпочечников у детей первого года жизни в начале операции, сменяющееся к исходу первых суток после операции достоверным снижением уровня кортизола, свидетельствует о низком функциональном резерве коры надпочечников данной возрастной группы.
2. Метаболический стресс-ответ на операционную травму и ИК у новорожденных и детей первого года жизни с ВПС характеризуется увеличением уровня глюкозы в крови, интенсификацией анаэробного пути окисления, а также усилением перекисного окисления липидов.
3. К 3-м суткам послеоперационного периода сохраняющееся усиление перекисных процессов на фоне развития острофазовой реакции свидетельствует о недостаточной активности системы антиоксидантной защиты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караськов А.М., Ломиворотов В.В. Биохимическая адаптация организма после кардиохирургических вмешательств. Новосибирск: издательство СО РАН, 2004. С. 287.
2. Князькова Л.Г. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2004. № 2. С. 34–40.
3. Ломиворотов В.В. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2004. № 3. С. 31–35.
4. Струнин О.В. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2004. № 3. С. 36–40.
5. Углова Е.В. Гормональный ответ при коррекции врожденных пороков сердца в условиях бесперфузионной и перфузионной гипотермии: автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 1998. 24 с.
6. Kraenzlin M.E., Keller U., Keller A. et al. // J. Clin. Invest 1989. V 84. P. 388–393
7. Magwunobi A.O., Reid C., Maycock P. et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. 2000. V. 85. P. 3770–3778.
8. Halliwell B. // Haemostasis. 1993. V. 23. № 1. P. 118–126.
9. Halliwell B., Chirico S. // Am. J. Clin. Nutr. 1993. V. 57. № 5. P. 715–724.

STRESS-RESPONSE TO CARDIOSURGICAL INTERVENTION IN NEWBORNS AND INFANTS

A.Yu. Dudkovskaya, V.N. Lomivorotov, L.G. Kniazkova.
T.A. Mogutnova, S.N. Prokhorov, O.V. Strunin,
A.V. Biriukov

To optimize the follow-up, stress and inflammatory reactivity to surgical injury and extracorporeal circulation (ECC) in newborns and infants with congenital heart diseases (CHD) was studied and evaluated. 98 patients operated under ECC and normothermia were examined, their age varying from 3 days to 12 months. The criteria for inclusion were: a patient's age (up to 1 year), uneventful early follow-up. It was found out that in newborns and infants there was a low functional reserve of the adrenal cortex despite a considerable increase in its activity. Also observed were insufficient activity of antioxidant protection and strengthening of peroxide processes against the background of an acute form of the response in children of this age group.

Key words: congenital heart disease, stress-response, glycolysis, lipid peroxide oxidation, infants, extracorporeal circulation.