

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРЕССИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НЕКАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Р.В. Репникова¹, О.И. Голофаева², О.Л. Барбараш³

¹ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

²ГУЗ Областная клиническая больница, Кемерово

³НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

E-mail: rvrkem@mail.ru

RELATIONSHIP OF STRESS-INDUCED DISORDERS OF HOMEOSTASIS WITH INDICATORS OF ARTERIAL PRESSURE DAILY MONITORING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING NON-CARDIAC OPERATIONS

R.V. Repnikova¹, O.I. Golofaeva², O.L. Barbarash³

¹Kemerovo State Medical Academy

²Regional Clinical Hospital, Kemerovo

³Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

Цель исследования: оценить взаимосвязь стрессиндуцированных нарушений эндотелиальной функции и цитокинового профиля с показателями суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), подвергшихся плановой лапароскопической холецистэктомии, в зависимости от наличия послеоперационных осложнений. Выполнен анализ стрессиндуцированных нарушений гомеостаза у 52 пациентов с АГ, поступивших для проведения лапароскопической холецистэктомии. Приведена клиническая характеристика больных с оценкой маркеров гуморальной регуляции, эндотелиальной функции, воспаления, показана их взаимосвязь с показателями СМАД. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия послеоперационных осложнений. У пациентов с АГ накануне операции по сравнению с показателями, оцененными за 2 недели до планируемой госпитализации, усугубляются проявления синдрома АГ по данным СМАД; регистрируется повышение уровня эндотелина и провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6 и 8, а также снижение противовоспалительного интерлейкина 10. Риск развития послеоперационных осложнений определяется выраженностью предоперационных клинико-лабораторных маркеров. Пациенты с АГ перед оперативным вмешательством имеют проявления классического стресс-синдрома, характеризующегося не только повышением артериального давления (АД), но и дисбалансом про- и противовоспалительного цитокинового профиля, повышением эндотелина. Выраженность стресс-реакции может выступать в качестве прогностического фактора в отношении развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, кортизол, эндотелин, цитокины, холецистэктомия.

The aim of the research: to evaluate the relationship of stress-induced violations of endothelial function and cytokine profile with the daily indicators of arterial pressure monitoring (DMAP) of the patients with arterial hypertension (AH) subjected to planned laparoscopic cholecystectomy, depending on the presence of postoperative complications. The analysis of stress-induced violations of homeostasis in 52 patients with AH, admitted for laparoscopic cholecystectomy was performed. The clinical characteristics of patients with assessment of markers of humoral regulation, endothelial function, inflammation, and their relationship with the DMAP is shown. Patients were divided into 2 groups depending on the presence of postoperative complications. Patients with AH before surgery, compared with the indicators, evaluated for 2 weeks before the planned hospitalization, aggravated manifestations of hypertensive syndrome, according to the DMAP, recorded increase in endothelin and proinflammatory cytokines – interleukin 6 and 8, as well as reducing anti-interleukin – 10. The risk of postoperative complications is determined by preoperative studied clinical and laboratory markers. Patients with AH before operation have classic stress syndrome, characterized not only by high arterial pressure, but also by the imbalance of pro-and anti-inflammatory cytokine profile, increased endothelin. Severity of the stress reaction can act as a prognostic factor for the development of postoperative complications.

Key words: arterial hypertension, daily monitoring of arterial pressure, cortisol, endothelin, cytokines, cholecystectomy.

Введение

Известно, что пациенты с синдромом АГ имеют высокий риск психоэмоциональных стрессиндуцированных нарушений гомеостаза. Принимая во внимание, что хирургическая операция является классической моделью стресса, можно ожидать, что стресс для больных с АГ в условиях оперативного вмешательства проявится дистрессом. У хирургических больных психоэмоциональное напряжение возникает уже на этапе ожидания оперативного вмешательства и достигает максимума накануне ее [8, 9, 12, 14]. Высокий уровень психоэмоционального стресса может способствовать ишемическим повреждениям жизненно важных органов и определять неблагоприятный прогноз оперативного вмешательства.

Психоэмоциональный стресс характеризуется патофизиологическими сдвигами в организме: гиперкатехоламинемией, избыточным выбросом гормонов коры надпочечников, нарушением равновесия в вегетативной нервной системе и высоким уровнем метаболизма, а также сопровождается активацией иммунного ответа. Взаимоотношения между стрессом и иммунитетом сложны и многогранны. Различные отделы головного мозга (гиппокамп, миндалевидное тело, гипоталамус), связанные с эмоциональными реакциями и вегетативной регуляцией внутренних органов, участвуют и в иммунных реакциях. Происходящие во время стресса нейрогуморальные сдвиги служат пусковым механизмом для развития иммунного ответа, что обуславливает биологическую взаимосвязь между стрессреализующей системой и иммунитетом [6]. Однако до сих пор нет единого мнения о характере влияния стрессорных факторов на иммунные процессы и механизмах, обеспечивающих это влияние. Принимая во внимание способность гормонов и медиаторов изменять течение иммунных процессов, нейрогормональные составляющие стрессорного синдрома можно рассматривать как важный фактор, определяющий характер и интенсивность влияния стресса на иммунные процессы. А для больных с АГ, наиболее склонных к повышенным стресс-реакциям, этот фактор может быть ответственным за формирование стрессиндуцированных нарушений гомеостаза, цитокинового профиля и эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования: оценить взаимосвязь стрессиндуцированных нарушений эндотелиальной функции и цитокинового профиля с показателями СМАД у пациентов с АГ, подвергшихся плановой лапароскопической холецистэктомии, в зависимости от наличия послеоперационных осложнений.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента с АГ, поступивших в хирургический стационар Кемеровской областной клинической больницы. Все больные с учетом их основной патологии (наличие конкрементов в желчном пузыре, подтвержденное результатами ультразвукового исследования) подверглись проведению плановой лапароскопической холецистэктомии. Пациенты распределились по половому составу следующим образом: мужчины – 6 (11,54%), женщины – 46 (88,46%) человек. Средний воз-

раст больных составил 54,96 (53,10; 56,82) лет. Критериями включения явились: наличие АГ, возраст пациентов 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.

АГ установлена согласно клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2008). Средняя длительность анамнеза АГ у обследованных пациентов составила 106,84 (71,24; 142,44) мес. Среди факторов риска имели место: гиперхолестеринемия – 26 (40,91%) и курение – 10 (19,23%) пациентов. Средняя продолжительность дооперационного периода составила 3,53 (3,01; 4,05) койко-дней. Общая продолжительность госпитализации – 10,58 (9,41; 11,75) койко-дней.

Всем включенным в исследование пациентам проводилось СМАД автоматической системой BPLab МнСДП-2 (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород). Показатели АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью компрессионной пневматической манжеты, накладываемой на плечо пациента. Мониторирование АД осуществлялось в соответствии с этапами исследования: в течение суток за 2 недели до госпитализации и за сутки до операции. Исследование начиналось в 8 ч утра и продолжалось в течение 24 ч. Кратность измерений в дневной период с 6.00 до 22.00 ч составила 1 раз в 30 мин, в ночной период с 22.00 до 6.00 ч – 1 раз в 60 мин. При проведении суточного мониторинга анализировали средние показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС днем, ночью и за сутки, стандартные отклонения в качестве вариабельности этих показателей. Показатели нагрузки повышенным давлением: индекс времени и индекс площади САД и ДАД за 3 временных промежутка. В целом определялся тип суточной кривой АД. При суточном индексе (СИ) 10–20% тип кривой характеризовали как “dipper”, менее 10% – “non-dipper”, менее 0% – “night-peaker”, более 20% – “over dipper”. Обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных компьютерных программ.

Одновременно со СМАД проводилось исследование показателей неспецифического воспаления – цитокинов. Определение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови оценивалось количественно методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор крови для лабораторных исследований проводился из кубитальной вены строго натощак с 7.00 до 8.00 ч. Сыворотку замораживали при температуре –20 °С. Уровни цитокинов – интерлейкина 1α – ИЛ-1α (IL-1α Human test), интерлейкина 6 – ИЛ-6 (IL-6 Human test), интерлейкина 8 – ИЛ-8 (IL-8 Human test), интерлейкина 10 – ИЛ-10 (IL-10 Human test) и эндотелина (Biomedica ENDOTELIN) в сыворотке крови определялись специальными тест наборами (Bio Source International Inc., USA) с последующей колориметрической оценкой концентраций цитокинов (Stut Fax 3300 580/630 Нм). Уровень кор-

тизола определяли твердофазным иммуноферментным анализом, используя набор фирмы “Алкор Био” (Россия). Считывание результатов проводили на планшетном ридере “Униплан”, Россия.

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. Независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Динамику показателей во времени оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ осуществлялся методом ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, в качестве сопутствующей патологии имели синдром АГ. В связи с этим важно было определить степень компенсации АД на момент поступления больных в клинику. До сих пор в стационарах хирургического профиля офисный метод измерения АД является ведущим. Среди обследованных пациентов с помощью традиционного метода исследования у 16 (30,76%) больных при поступлении в стационар имели место декомпенсированные цифры АД. Так, средние значения САД составили 124,72 (120,67; 128,76) мм рт. ст., ДАД – 77,22 (74,93; 79,51) мм рт. ст. Однако проведение СМАД позволило выявить в 2 раза больше больных с некомпенсированной АГ. Таким образом, при поступлении в стационар только у 20 (38,46%) из 52 больных были достигнуты целевые значения АД по данным СМАД. Перед операцией по сравнению с исходным догоспитальным уровнем (за 2 недели до операции) у обследованных пациентов САД увеличилось на 18,26%, ДАД – на 8,46% ($p = 0,01$).

В таблице 1 представлены основные показатели суточного мониторинга АД у обследованных пациентов за 2 недели до госпитализации и за 24 ч до операции.

За 24 ч до оперативного вмешательства выявлено достоверное повышение среднесуточных, а также дневных, ночных значений САД, ДАД и пульсового АД по сравнению с показателями, оцененными за 2 недели. Так, предопераци-

онные значения таких показателей СМАД, как САД суточное > 140 мм рт. ст. увеличилось в 2 раза ($p < 0,001$), ДАД общее > 90 мм рт. ст. – на 66% ($p = 0,02$). По показателям САД отмечена динамика в виде увеличения за 24 ч до оперативного вмешательства ИВ САД – на 85% ($p < 0,001$), ИВ САД днем – в 2 раза ($p < 0,001$). ИВ САД ночью – на 57% ($p = 0,02$), ИП САД 24 ч – в 2,5 раза ($p < 0,001$), днем – в 3 раза ($p < 0,001$).

В зависимости от типа суточной кривой АД пациенты распределились следующим образом: у 50% пациентов за 2 недели до вмешательства был нормальный суточный профиль АД – “dipper” как по САД, так и ДАД. За 24 ч до операции отмечен рост выявления патологических суточных индексов САД и ДАД в большей степени за счет большего процента регистрации пациентов с типом суточной кривой “non-dipper” (табл. 2). Так, за 24 ч до операции число пациентов с суточной кривой “non-dipper” по САД увеличилось на 30%, а по ДАД – практически в три раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными характеристиками.

Далее у пациентов с синдромом АГ были проанализированы показатели гормонального статуса, маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый профиль (табл. 3).

Общеизвестно, что основным проявлением стресса является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма адаптации [1, 3]. У обследованных больных не выявлено достоверной динамики содержания кортизола перед операцией. Факт отсутствия изменений концентрации кортизола, возможно, связан с наличием у обследованных пациентов хронического забо-

Таблица 1

Параметры суточного профиля АД у пациентов с АГ исходно (за 2 недели до госпитализации) и перед операцией (за 24 ч до операции), $n = 52$ чел.

Параметры	Исходно	Перед операцией	p
САД офисное, мм рт. ст.	124,72 (120,67; 128,76)	147,50 (141,58; 153,41)	$< 0,001$
ДАД офисное, мм рт. ст.	77,22 (74,93; 79,51)	83,75 (74,88; 92,61)	$< 0,001$
САД дневное, мм рт. ст.	125,11 (120,55; 129,67)	134,34 (128,12; 140,56)	0,01
ДАД дневное, мм рт. ст.	77,00 (73,66; 80,33)	82,07 (78,19; 85,96)	$< 0,001$
ПАД дневное, мм рт. ст.	47,73 (44,48; 50,97)	52,15 (48,12; 56,18)	0,02
Вариабельность САД днем	11,57 (9,98; 13,17)	13,15 (11,87; 14,42)	0,02
Вариабельность ДАД днем	9,92 (8,71; 11,13)	11,00 (9,63; 12,36)	0,21
ИП САД днем, мм рт. ст.	22,57 (5,92; 39,23)	65,94 (31,63; 100,25)	$< 0,001$
ИП ДАД днем, мм рт. ст.	12,51 (0,84; 24,18)	28,73 (13,54; 43,93)	$< 0,001$
ИВ САД днем, %	15,72 (7,00; 24,43)	36,80 (23,66; 49,93)	$< 0,001$
ИВ ДАД днем, %	12,26 (4,44; 20,08)	25,25 (15,13; 35,36)	0,01
САД ночное, мм рт. ст.	115,92 (110,43; 121,41)	122,73 (114,82; 130,63)	0,02
ДАД ночное, мм рт. ст.	70,00 (66,55; 73,44)	71,15 (66,82; 75,48)	0,47
ПАД ночное, мм рт. ст.	47,73 (44,48; 50,97)	52,15 (48,12; 56,18)	0,02
Вариабельность САД ночью	10,57 (8,09; 13,05)	11,26 (9,41; 13,12)	0,35
Вариабельность ДАД ночью	9,23 (7,45; 11,01)	9,75 (8,35; 11,10)	0,42
ИП САД ночью, мм рт. ст.	27,93 (8,87; 47,00)	61,40 (23,48; 99,33)	$< 0,001$
ИП ДАД ночью, мм рт. ст.	20,00 (8,53; 31,48)	27,12 (15,52; 41,73)	0,36
ИВ САД ночью, %	28,17 (13,29; 43,05)	44,25 (27,92; 60,58)	0,02
ИВ ДАД ночью, %	31,15 (18,48; 43,81)	38,00 (23,49; 52,50)	0,19
СИ САД	8,00 (4,97; 11,02)	8,23 (5,47; 10,98)	0,97
СИ ДАД	12,19 (8,11; 16,27)	10,00 (6,49; 13,58)	0,17

Примечание: ПАД – пульсовое артериальное давление, ИП САД – индекс площади систолического артериального давления, ИП ДАД – индекс площади диастолического артериального давления, ИВ САД – индекс времени систолического артериального давления, ИВ ДАД – индекс времени диастолического артериального давления, СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления, СИ ДАД – суточный индекс диастолического артериального давления.

ления. Так, существует мнение о наличии у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией состояния, подобного хроническому стрессу [1, 9]. С этих позиций чрезмерный по силе раздражитель в условиях хронического стресса может не повышать уровень стрессреализующих гормонов крови, а напротив, даже его снижать [4, 8].

В приведенном исследовании при оценке эндотелиальной дисфункции было обнаружено достоверное повышение в крови перед оперативным вмешательством по сравнению с исходным уровнем концентрации вазоконстриктора – эндотелина (на 51,91%; $p=0,021$). Кроме того, в предоперационном периоде отмечается повышение концентраций провоспалительных цитокинов. Так, в день операции у обследованных больных наблюдалось повышение концентраций цитокинов – ИЛ-6 на 26,30% ($p=0,048$) и ИЛ-8 – на 50,59% ($p=0,009$). Согласно данным литературы, ИЛ-1 α относится к главным медиаторам развития местной воспалительной реакции [5]. Однако в данном исследовании не выявлено достоверной динамики указанного маркера в предоперационном периоде. Одновременно с увеличением содержания провоспалительных цитокинов отмечено уменьшение на 25,3% ($p=0,017$) содержания противовоспалительного цитокина – ИЛ-10. Являясь супрессором синтеза провоспалительных цитокинов, можно предположить, что его снижение связано с риском развития в послеоперационном периоде инфекционных осложнений. Выявлены корреляционные связи между изучаемыми биомаркерами и параметрами СМАД. Так, за 2 недели до предполагаемой хирургической процедуры выявлена положительная связь концентрации эндотелина в сыворотке крови с величиной утреннего подъема САД ($r=0,423$; $p=0,03$), а за 24 ч до операции – между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и величиной утреннего подъема САД ($r=0,436$; $p=0,03$).

Таким образом, у пациентов с АГ, по данным СМАД, за 24 ч до операции усугубляются проявления синдрома АГ в виде повышения среднесуточных, ночных и дневных показателей АД, а также формирования патологических суточных индексов САД и ДАД, преимущественно по типу “non-dipper”. Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что офисное измерение АД является обязательным, но недостаточным исследованием для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с планируемым хирургическим вмешательством. Проведение СМАД в дооперационном периоде позволяет дополнительно выявить пациентов с некомпенсированными цифрами АД и выделить группу повышенного риска развития периоперационных осложнений. Данный факт может быть использован не только для предоперационной риск-стратификации, но и оценки качества и эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Обследованные пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от развития послеоперационных осложнений: первая – с отсутствием и вторая – с наличием осложнений (кардиологических и хирургических).

Таблица 2

Типы суточной кривой артериального давления у пациентов с АГ исходно (за 2 недели до госпитализации) и перед операцией (за 24 ч до операции), n=52 чел.

Показатели	Типы суточной кривой	Исходно	Перед операцией
СИ САД (%)	dipper	26 (50,00%)	16 (30,77%)
	non-dipper	20 (38,47%)	26 (50,00%)
	over-dipper	–	2 (3,84%)
	night-peaker	6 (11,53%)	8 (15,39%)
СИ ДАД (%)	dipper	28 (53,84%)	24 (46,15%)
	non-dipper	6 (11,53%)	16 (30,78%)
	over-dipper	12 (23,07%)	4 (7,69%)
	night-peaker	6 (11,53%)	8 (15,38%)

Таблица 3

Показатели гормонального профиля, эндотелиальной дисфункции и воспаления у пациентов с синдромом АГ исходно (за 2 недели до госпитализации) и перед операцией (за 24 ч до операции), n=52 чел.

Показатели	Исходно	Перед операцией	p
Кортизол, нмоль/л	535,60 (441,500; 645,700)	534,40 (474,500; 766,800)	0,150
Эндотелин, фмоль/мл	0,680 (0,562; 1,373)	1,033 (0,716; 1,284)	0,021
ИЛ-1 α , пг/мл	0,819 (0,776; 0,886)	0,806 (0,761; 0,895)	0,210
ИЛ-6, пг/мл	1,160 (0,550; 1,910)	1,470 (1,010; 1,960)	0,048
ИЛ-8, пг/мл	6,740 (5,018; 31,320)	10,150 (4,162; 36,270)	0,009
ИЛ-10, пг/мл	1,241 (0,936; 2,040)	0,927 (0,753; 1,651)	0,017

По частоте выявляемости превалировали хирургические осложнения (6 человек – 11,60%), среди которых локальные гнойно-септические определены у 4 больных (7,74%) в виде абсцесса ложа желчного пузыря – на 3-и сутки после операции и желчеистечения – на 2-е сутки после операции – по 2 случая (3,86%) на каждый, сопровождающиеся гипертермией субфебрильного и фебрильного характера; и посттравматические, проявившиеся у 2 больных (3,86%) повышением температуры до субфебрильных цифр со 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, – у 2 (3,86%) пациентов.

Проведен анализ различий в стрессиндуцированных изменениях изучаемых параметров у пациентов в зависимости от развития послеоперационных осложнений. Так, у пациентов с осложненным послеоперационным периодом в предоперационном периоде регистрировали более выраженные изменения показателей СМАД: патологический индекс суточной кривой САД “non-dipper” за 2 недели до операции регистрировался у 8 (80,00%) больных, а накануне операции – в 100% случаев. Показатели САД дневное и САД суточное увеличились на 12,38 и 12,00% соответственно ($p=0,04$), ПАД – на 17,7% ($p=0,04$). По показателям ДАД: ИП ДАД 24 ч увеличился на 60,55% ($p=0,04$). У пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода происходило увеличение САД дневное и САД суточное всего на 6,05 и 6,35%

соответственно ($p < 0,001$), ПАД – на 8,3% ($p = 0,06$); ИП ДАД 24 ч – в 2 раза ($p = 0,06$).

При рассмотрении исходного уровня гуморальных факторов у пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода отмечены различия, представленные в таблице 4.

Так, у пациентов с осложненным послеоперационным периодом имела место тенденция к более высоким (на 8,03%; $p > 0,05$) значениям уровня кортизола, концентрации эндотелина (на 27,42%; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с неосложненным течением. Кроме того, пациенты с осложненным течением послеоперационного периода характеризовались более чем в 2 раза высокими значениями исходного уровня ИЛ-8 ($p < 0,001$), а также в 2 раза более низкими значениями противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами без осложнений. Накануне операции пациенты с осложненным течением послеоперационного периода имели более высокие значения кортизола (25,84%; $p = 0,01$), уровня и концентрации ИЛ-8 (более чем в 2,5 раза, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, не имеющими послеоперационных осложнений. Таким образом, пациенты с развитием послеоперационных осложнений отличались от пациентов без осложнений не только достоверно более высокими значениями маркеров воспаления, снижением противовоспалительного потенциала, но и достоверно более высоким предоперационным приростом кортизола, ИЛ-6, ИЛ-8 и снижением ИЛ-10.

Существует взаимосвязь показателей гормонального профиля и данных СМАД, оцененных накануне проведения оперативного вмешательства у пациентов с наличием послеоперационных осложнений. Так, в группе больных с осложнениями перед операцией регистрировалась сильная положительная корреляционная связь концентрации кортизола с показателями СМАД: общим ДАД > 90 мм рт. ст. ($r = 0,900$, $p = 0,03$), ДАД днем > 90 мм рт. ст. ($r = 0,900$, $p = 0,03$), ДАД ночью > 90 мм рт. ст. ($r = 0,900$, $p = 0,03$) и средней ЧСС уд./мин ночью ($r = 0,873$, $p < 0,05$), а также содержанием провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($r = 0,970$, $p < 0,001$). В свою очередь, у пациентов без осложнений в послеоперационном периоде корреляционные связи имели меньшую значимость. Отмечена отрицательная связь средней силы между концентрацией

ИЛ-1 α и вариабельностью суточного ДАД ($r = -0,480$, $p = 0,03$); концентрации ИЛ-6 с вариабельностью ЧСС ночью ($r = 0,558$, $p = 0,01$); ИЛ-10 с индексом времени САД ночью ($r = -0,509$, $p = 0,03$).

У пациентов с осложнениями выявлена сильная корреляционная связь предоперационных показателей эндотелина со средним за сутки пульсовым АД ($r = 0,974$, $p < 0,001$), в группе без осложнений статистически значимых связей такого рода не обнаружено.

Таким образом, у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода имеет место более выраженная стрессиндуцированная динамика показателей гомеостаза. Это проявилось большими сдвигами показателей СМАД, более высокими значениями предоперационных уровней кортизола, эндотелина, провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-8 на фоне снижения ИЛ-10. Приведенные данные позволяют утверждать, что момент ожидания оперативного вмешательства у пациентов с исходной сердечно-сосудистой патологией является уязвимым периодом. С одной стороны, в этот период велика вероятность развития эпизодов нестабильности АД, коронарного кровообращения и нарушений ритма сердца [1]. С другой стороны, предоперационные стрессиндуцированные нарушения у пациентов с хронически протекающим заболеванием могут быть ответственны за течение периоперационного периода, повышая вероятность развития различных как кардиологических, так и некардиологических осложнений.

В настоящем исследовании перед оперативным вмешательством у пациентов с АГ было обнаружено достоверное повышение мощного вазоконстриктора – эндотелина, что является одним из условий ухудшения перфузии жизненно важных органов и создает предпосылки ишемического и метаболического повреждения тканей и органов [2, 10]. Повышенная нагрузка на сердце, увеличение минутного и ударного объема крови способны повлечь за собой энергетическое голодание сердечной мышцы, что запускает каскад воспалительных процессов и развитие “порочного круга” [4, 9]. В настоящее время цитокины относят к новой самостоятельной системе регуляции, существующей наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза. Все эти три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы [5]. Суще-

Таблица 4

Показатели гормонального профиля, эндотелиальной дисфункции и воспаления ($M \pm 95\%$ ДИ) у пациентов с синдромом АГ в зависимости от наличия послеоперационных осложнений исходно (за 2 недели до госпитализации) и перед операцией (за 24 ч до операции)

Показатели	Пациенты с отсутствием послеоперационных осложнений (n=42)		Пациенты с наличием послеоперационных осложнений (n=10)	
	Исходно	Перед операцией	Исходно	Перед операцией
Кортизол, нмоль/мл	521,35 ⁴ (438,40; 638,25)	534,40 (474,50; 770,90)	563,20 (443,80; 645,70)	672,50 ² (511,80; 766,80)
Эндотелин, фмоль/мл	0,62 ^{2,3} (0,55; 1,27)	0,98 ¹ (0,72; 1,13)	0,79 ¹ (0,68; 1,38)	1,05 (0,46; 1,82)
ИЛ-6, пг/мл	0,82 (0,78; 0,89)	0,83 (0,76; 0,89)	0,82 (0,78; 0,84)	0,77 (0,76; 0,82)
ИЛ-6, пг/мл	1,18 (0,55; 1,71)	1,38 (0,78; 1,63)	1,10 ⁴ (0,97; 3,04)	1,47 ³ (1,47; 2,70)
ИЛ-8, пг/мл	5,39 ^{2,3} (4,68; 13,58)	7,76 ^{1,4} (3,05; 36,03)	10,15 ^{1,4} (6,40; 36,37)	20,06 ^{3,2} (6,91; 34,64)
ИЛ-10, пг/мл	1,24 ^{2,3} (0,94; 1,98)	0,97 ¹ (0,75; 1,67)	2,11 ^{1,4} (1,09; 6,57)	1,09 ³ (0,79; 1,65)

Примечание: ^{1,2,3,4} – статистически значимые различия с показателем в соответствующем столбце (1–4), $p < 0,05$.

ствуется точка зрения, основанная на том, что связующим звеном острых и хронических эмоциональных стрессов и клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний является субклиническое воспаление. Даже у здоровых людей синдром выгорания (хроническое эмоциональное состояние) активирует белки острой фазы (СРБ и фибриногена).

Представленные в настоящей работе данные о различиях в цитокиновом профиле у пациентов с АГ с плановой лапароскопической холецистэктомией в зависимости от развития осложнений позволяют прийти к выводу о том, что субклиническое воспаление является одним из механизмов, определяющим прогноз у данной категории пациентов. Так, среди пациентов с послеоперационными осложнениями накануне операции наблюдался более высокий уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, а уровень ИЛ-10, наоборот, снижался. Установлено, что ИЛ-10, продуцируемый различными клетками воспаления, в основном макрофагами, является многоликим противовоспалительным интерлейкином. Основные эффекты ИЛ-10 опосредованы ингибированием прототипа провоспалительного клеточного фактора транскрипции – карра β , что в итоге ограничивает тканевой фактор экспрессии и снижает риск развития как гнойно-септических, так и сердечно-сосудистых осложнений [15].

Известно, что повышение содержания провоспалительных интерлейкинов, в частности ИЛ-8, опосредует повреждение сосудистого эндотелия. Повышение активности ИЛ-6, мультифункционального провоспалительного и вазодепрессивного цитокина, ассоциируется с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы [4, 10, 13]. Приводятся данные и о том, что ИЛ-6 повышает секрецию кортикотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [7, 11]. Данный факт проявился в настоящем исследовании более высокими показателями кортизолемии и уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов с наличием послеоперационных осложнений. Принимая во внимание тот факт, что ИЛ-6 способен вызывать дисфункцию миокарда и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, а ИЛ-8 ответствен за индукцию адгезивных молекул, осуществляющих взаимодействие лейкоцитов и эндотелия и последующую лейкоцитарную экстравазацию в месте воспалительной реакции, можно предположить, что повышение содержания данных цитокинов у пациентов с АГ может быть ответственно и за более тяжелый (осложненный) госпитальный прогноз. В свою очередь, стрессиндуцированные нарушения гомеостаза, выявленные у этой категории больных, дают возможность прогнозировать течение послеоперационного периода.

Таким образом, пациенты с АГ перед оперативным вмешательством имеют проявления классического стресс-синдрома, характеризующегося не только повышением АД, но и дисбалансом про- и противовоспалительного цитокинового профиля, повышением эндотелина. Выраженность стресс-реакции может выступать в каче-

стве прогностического фактора в отношении развития послеоперационных осложнений.

Литература

1. Барбараш О.Л., Шабалина Л.В., Берген Е.И. и др. Феномен предоперационного стресса у больных ИБС. Оценка его клинической и прогностической значимости // Тер. архив. – 1998. – № 12. – С. 31–35.
2. Бахтияров Р.З., Забиров М.Р. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция // Вестник ОГУ. – 2004. – № 4. – С. 114–118.
3. 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. экспер. биол. и мед. – 2007. – № 11. – С. 574–577.
4. Горбат Т.В., Нечесова Т.А. Современные представления о стрессиндуцированной артериальной гипертензии // Здравоохран. – 2007. – № 7. – С. 36–38.
5. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем // Symposium. – 2004. – № 3. – С. 159.
6. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах // Хирургия. – 2006. – № 11. – С. 11–16.
7. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммунновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутритивнопрофилактика и терапия: монография (Этюды современной иммунологии и иммунонутриентологии; вып.1) – Киев: Віпол, 2008. – 592 с.
8. Мелешко В.А., Лукьянова М.А., Войновский Е.А. и др. Сердечно-сосудистые осложнения хирургических вмешательств: современные подходы к прогнозированию и предупреждению // Хирургия. – 2006. – № 4. – С. 10–15.
9. Нечаева Г.И., Зверев С.А. Нарушение гемодинамики и профилактика ишемических осложнений у больных артериальной гипертензией при лапароскопической холецистэктомии // Анестезиол. и реаниматол. – 2006. – № 2. – С. 32–35.
10. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии // Клин. лаб. диагност. – 2008. – № 10. – С. 3–9.
11. Шаврин А.П., Хаваева Я.Б., Черешнев В.А. и др. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскул. терапия и профил. – 2009. – № 3. – С. 15.
12. Freeman W.K., Gibbons R.J. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery // Mayo Clin. Proc. – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 79–90.
13. Packard R.R., Libby P. Inflammation and atherosclerosis: from vascular biology to biomarkers discovery and risk prediction // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54. – P. 29–34.
14. 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.
15. Wullaert A., Leo van G., Heynuck K. et al. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappa β : effect on liver homeostasis and beyond // Endocr. Rev. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 365–386.

Поступила 15.10.2010