

ВЫБОР ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРОВ ТРАВМАТИЧНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Ю. Винник, доктор медицинских наук, профессор,

А. Плахотникова,

О. Теплякова, кандидат медицинских наук

Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

E-mail: yuvinnik@yandex.ru

Обзор представляет собой анализ результатов современных исследований о роли цитокиноопосредованных реакций в развитии системного послеоперационного воспалительного ответа и методах оценки его интенсивности.

Ключевые слова: хирургия, хирургический стресс-ответ, цитокины, вазоактивные медиаторы, маркеры окислительного стресса.

В связи с неуклонным ростом числа малоинвазивных операций и появлением новых способов оперативных вмешательств актуальным становится изучение выраженности физиологических факторов, обуславливающих интраоперационную травматизацию при лапароскопических и «открытых» операциях.

Комплекс гомеостатических нарушений, сопровождающий хирургическую операцию и лежащий в основе периоперационного развития органных дисфункций, описывается как «травматическая болезнь», «послеоперационная болезнь», «системная послеагрессивная болезнь», «хирургический адаптационный синдром», а также «хирургический стресс-ответ» (ХСО) [1]. Последний термин наиболее точно отражает изначально защитный характер системной реакции, направленной на повышение сопротивляемости организма при сильном внешнем воздействии, основные законы которой были детально изучены Г. Селье в 30-х годах прошлого века [2, 3].

Известно, что первостепенное значение в запуске каскада системных реакций имеет активизация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и симпатического отдела вегетативной нервной системы [4]. Аfferентные импульсы с рецепторов операционной раны по чувствительным волокнам задних корешков, восходящим трактам спинного мозга передаются в гипоталамус, где активируют выброс либеринов, стимулирующих переднюю долю гипофиза к секреции адренокортикотропного (АКТГ) и соматотропного гормона, пролактина [5]. Импульсная активность нейросекреторных нейронов паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса стимулирует синтез и секрецию вазопрессина задней долей гипофиза. Раздражение гипоталамуса также приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы, накоплению медиатора норадреналина в пресинаптических нервных окончаниях, повышению концентрации адреналина в крови [5].

Одновременно за счет АКТГ-опосредованной стимуляции коркового вещества надпочечников быстро возрастает концентрация глюкокортикоидов (ГК), наиболее изученным из которых в реакциях ХСО является кортизол. Концентрация этого гормона при травматических операциях может в

3–4 раза превышать исходное значение, достигая пика через 4–6 ч [2], что, по мнению многих ученых, позволяет количественно оценивать интенсивность ХСО [4]. Эффекты ГК и катехоламинов направлены на быструю мобилизацию и повышение биодоступности энергетических ресурсов за счет активации глюконеогенеза, гликогенолиза и гликолиза в печени и скелетных мышцах, липолиза и липопротеинолиза в жировой ткани [5].

Катехоламины, особенно адреналин, подавляют продукцию важнейшего анаболического гормона (инсулина), несмотря на рост концентрации глюкозы. Выброс катаболических гормонов препятствует потреблению глюкозы периферическими тканями и способствует развитию послеоперационной инсулинорезистентности [3]. Таким образом, одним из наиболее ярких метаболических проявлений ХСО является гипергликемия, связанная с процессами гликогенолиза и глюконеогенеза в ответ на контринсулярную гормональную стимуляцию [4, 5]. Степень увеличения концентрации глюкозы в крови во время операции и непосредственно после нее прямо пропорциональна ее травматичности, благодаря чему этот показатель многие авторы считают простым и высокоинформативным критерием оценки тяжести ХСО [3, 6]. Открытые вмешательства на органах грудной клетки сопровождаются повышением концентрации глюкозы до 10–15 ммоль/л и сохранением гипергликемии в последующие сутки [2]. Сопутствующий сахарный диабет усугубляет тяжесть периоперационной гипергликемии [6].

Повышенная концентрация кортизола и тиреоидных гормонов запускает белковый катаболизм. Потери белка происходят в основном со стороны скелетных мышц, что проявляется клинически уменьшением массы тела, астеническим синдромом; лабораторно – гипопроотеинемией и отрицательным азотистым балансом [6].

Катехоламины и глюкагон опосредованно (через аденилатциклазную систему) активируют липазы и липопротеиназы, способствуя утилизации жиров как наиболее эффективных источников энергии. В плазме повышается концентрация глицерола и жирных кислот, окисление которых происходит с образованием кетоновых тел [5]. Активация липаз и фосфолипаз запускает процессы свободнорадикального окисления липидов. Изначально этот процесс соответствует общей компенсаторной направленности метаболических реакций при стрессе и обеспечивает модификацию липидного окружения мембраносвязанных белков, быструю активацию биокатализаторов жизненно важных энергетических реакций, рецепторов, каналов ионного транспорта [7].

Чрезмерная активация липаз в результате сверхсильного и продолжительного стрессового воздействия определяет трансформацию адаптивной реакции в патологическую с повреждением структуры биомембран, ДНК, митохондрий, запуском механизмов клеточной гибели, развитием органических дисфункций [8]. Эти процессы наиболее вероятны при исходных нарушениях регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, депрессии естественных антиоксидантных систем, например, в пожилом и старческом возрасте [7], при наличии основной или сопутствующей свободнорадикальной патологии [1].

Неотъемлемым компонентом системной реакции организма на повреждение тканей, в том числе во время хирургического вмешательства, является воспалительный ответ. Патогенез локального воспаления связан с местным высвобождением вазоактивных медиаторов (гистамин, брадикинин, лейкотриены), вазодилатацией, повышением сосуди-

стой проницаемости, микротромбозами, миграцией к ране гранулоцитов и мононуклеаров [5].

Основную роль в развитии системной воспалительной реакции на операционную травму играют цитокины – низкомолекулярные иммунорегуляторные пептиды, среди которых условно выделяют провоспалительные – интерлейкины (ИЛ)-1, 2, 6, 8, фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерферон- γ (ИФН γ) и противовоспалительные (ИЛ4, 10, трансформирующий фактор роста- β). В последние годы активно изучается динамика продукции различных цитокинов в ответ на хирургическое вмешательство. Известным медиатором септического шока является ФНО α , который самостоятельно или в синергизме с ИЛ1 запускает каскад воспалительных медиаторов, активацию лейкоцитов, продукцию других цитокинов (ИЛ1, 6, 8, ИФН γ). Гиперпродукция ФНО α оказывает цитотоксический эффект, может вызывать коагулопатию, нарушения микро- и макрогемодинамики (диффузное увеличение проницаемости капилляров, снижение сократимости миокарда, уменьшение сердечного выброса) [6].

Ярким примером реализации цитотоксического действия провоспалительных цитокинов являются нейротропные эффекты: апоптоз и некроз нервных клеток [9], нарушение церебрального окислительного метаболизма с развитием биоэнергетической недостаточности [10].

К числу наиболее изученных цитокинов относится плейотропный ИЛ6, модулирующий пролиферацию, дифференцировку и созревание гемопоэтических клеток, В-лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; обеспечивающий контроль клеточной метаболической активности; активирующий выработку печенью острофазовых протеинов – С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, α_1 -антитрипсина [11].

В настоящее время в литературе приводятся многочисленные свидетельства тесной взаимосвязи между разными звеньями ХСО. Доказано, что увеличение продукции ИЛ6 является мощным стимулом к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, секреции кортиколиберина, повышению концентрации АКТГ и естественного гормонального иммунодепрессанта – кортизола [5]. Катехоламины и ГК подавляют образование ИФН γ и одновременно стимулируют продукцию противовоспалительных ИЛ4, 10 [12]. Воздействие на β_2 -адренорецепторы CD4-положительных Т-лимфоцитов подавляет их пролиферацию и секрецию провоспалительных интерлейкинов [13]. Таким образом, гиперпродукция ИЛ6 замыкает цепь отрицательной обратной связи с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, что позволяет некоторым авторам относить его к группе не только провоспалительных цитокинов, но и противовоспалительных [12].

Известно негативное влияние интра- и послеоперационной гипергликемии на частоту развития инфекционных осложнений [5]. По данным А. Frisch и соавт. (2010), увеличение концентрации глюкозы крови до 16,7 ммоль/л после общехирургических вмешательств у пациентов, ранее не страдавших сахарным диабетом, ассоциировано с 20-кратным увеличением риска 30-дневной летальности по сравнению с больными, у которых уровень глюкозы не превышал 5,5 ммоль/л [14]. Назначение инсулинотерапии при развившихся инфекционных осложнениях в клинике способствовало снижению частоты развития сепсиса, органной дисфункции, устранению инсулинорезистентности и посттравматического катаболизма [15].

Окислительный стресс также вносит существенный вклад в неблагоприятное течение послеоперационного периода. До-

казана роль свободных радикалов в развитии эндотелиальной дисфункции, нарушении микроциркуляции, тканевого ишемического и реперфузионного повреждения при возникновении септических осложнений [16]. В. Richter и соавт. [17] обнаружили корреляцию между прооксидантной активностью фермента миелопероксидазы, концентрацией окисленных липопротеидов низкой плотности, ИЛ6 и С-реактивного белка у пациентов, перенесших радиочастотную абляцию аритмогенного очага. Увеличение содержания маркеров окислительного стресса и системного воспаления было ассоциировано с ранним рецидивом фибрилляции предсердий в течение первой недели после абляции.

К числу эффективных способов модуляции ХСО относят периоперационное использование антигипоксантов, антиоксидантов [1, 18], анаболических гормонов [15]. Традиционно наиболее эффективным способом модуляции ХСО считается уменьшение травматичности оперативного вмешательства, в том числе за счет использования эндохирургических технологий [2]. Несмотря на устоявшееся мнение, уровень обоснованности этого тезиса с позиции принципов доказательной медицины невысок, а результаты современных исследований противоречивы.

Е. Yiannakopoulou и соавт. [19] в метаанализе рассматривали результаты 29 клинических исследований, оценивающих выраженность изменений редокс-потенциала после лапароскопических операций в сравнении с «открытыми». Ими отмечена разноречивость анализируемых сведений: одни исследователи склонялись к мнению о меньшей индукции окислительного стресса после лапароскопических операций, другие – после «открытых», третьи констатировали отсутствие значимых различий.

Несомненно, такие результаты не могут быть экстраполированы на пациентов с острой хирургической патологией, фоновой иммунодепрессией, недостаточностью антиоксидантного статуса. О сохраняющейся актуальности проблемы хирургической стресс-протекции свидетельствуют А. Krikri и соавт. [20], которые в эксперименте изучили зависимость интенсивности нейроэндокринного стресс-ответа от размеров разреза и способа оперативного доступа. Наименьшая концентрация катехоламинов (адреналина, норадреналина) определялась у лабораторных животных, перенесших лапароскопические вмешательства (холецистэктомии, одностороннюю адреналэктомию) по сравнению с традиционными «открытыми». Вместе с тем достоверные различия в концентрации кортизола при «открытой» и лапароскопической операциях отмечены только среди особей, которым выполнялась адреналэктомиа. Различия системного содержания кортизола при разных вариантах выполнения холецистэктомии не достигали статистической значимости [20].

Таким образом, с позиции современных представлений о генезе ХСО наиболее обоснованным инструментом оценки его интенсивности является периоперационное комплексное количественное определение биомаркеров 3 основных типов реакций: нейроэндокринных (кортизол, АКТГ, пролактин и т.д.), метаболических (глюкоза, про- и антиоксиданты) и иммунных (про- и противовоспалительные интерлейкины). Противоречивость имеющихся в литературе сведений об эффективности хирургической стресс-протекции усугубляется односторонним учетом в большинстве исследований лишь нейроэндокринных или метаболических проявлений системной реакции. Актуальность комплексного изучения напряженности ХСО растет с расширением технических возможностей малоинвазивного лечения пациентов.

Литература

1. Власов А.П., Саскин А.А., Анаскин С.Г. Патогенетические основы предупреждения негативных влияний операционной травмы при остром панкреатите // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2013; 2: 161–7.
2. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008; 2: 49–62.
3. Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response // Can. J. Anaesth. – 2015; 62 (2): 110–9.
4. Taylor L., Auchus R., Baskin L. et al. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013; 98 (9): 3687–93.
5. Finnerty C., Mabvuure N., Ali A. et al. The surgically induced stress response // JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. – 2013; 37 (5): 21–9.
6. Blackburn G. Metabolic considerations in management of surgical patients // Surg. Clin. North Am. – 2011; 91 (3): 467–80.
7. Rosenfeldt F., Wilson M., Lee G. et al. Oxidative stress in surgery in an ageing population: pathophysiology and therapy // Exp. Gerontol. – 2013; 48 (1): 45–54.
8. Hatwalne M. Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care // Indian J. Anaesth. – 2012; 56 (3): 227–33.
9. Stolp, H., Dziegielewska K. Review: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2009; 35 (2): 132–46.
10. Berg R., Moller K., Bailey D. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2011; 31 (7): 1532–44.
11. Cruickshank A., Fraser W., Burns H. et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity // Clin. Sci. (Lond.). – 1990; 79 (2): 161–5.
12. Grisanti L., Evanson J., Marchus E. et al. Pro-inflammatory responses in human monocytes are beta1-adrenergic receptor subtype dependent // Mol. Immunol. – 2010; 47 (6): 1244–54.
13. Riether C., Kavelaars A., Wirth T. et al. Stimulation of β_2 -adrenergic receptors inhibits calcineurin activity in CD4(+) T cells via PKA-AKAP interaction // Brain Behav. Immun. – 2011; 25 (1): 59–66.
14. Frisch A., Chandra P., Smiley D. et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery // Diabetes Care. – 2010; 33 (8): 1783–8.
15. Jeschke M., Kulp G., Kraft R. et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010; 182 (3): 351–9.
16. Kumar Y., Singh G., Davidson B. Free radical and antioxidant levels in patients with secondary peritonitis and their prognostic significance // Dig. Surg. – 2007; 24 (5): 331–7.
17. Richter B., Gwechenberger M., Socas A. et al. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy and early recurrence of atrial fibrillation // Clin. Res. Cardiol. – 2012; 101 (3): 217–25.
18. Винник Ю.С., Савченко А.А., Теплякова О.В. и др. Коррекция нарушений перекисного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2009; 1: 8–13.
19. Yiannakopoulou E., Nikiteas N., Perrea D. et al. Effect of laparoscopic surgery on oxidative stress response: systematic review // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2013; 23 (2): 101–8.
20. Krikri A., Alexopoulos V., Zoumakis E. et al. Laparoscopic vs. open abdominal surgery in male pigs: marked differences in cortisol and catecholamine response depending on the size of surgical incision // Hormones (Athens). – 2013; 12 (2): 283–91.

SELECTION OF INFORMATIVE MARKERS FOR TRAUMATICITY OF SURGICAL INTERVENTION

Professor Yu. Vinnik, MD; A. Plakhotnikova; O. Teplyakova, Candidate of Medical Sciences

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

The review analyzes the results of current studies of the role of cytokine-producing reactions in the development of postoperative systemic inflammatory response, as well as methods for estimating its intensity.

Key words: surgery, surgical stress response, cytokines, vasoactive mediators, oxidative stress markers.