

У. А. Фесенко

Харківський національний
медичний університет

© У. А. Фесенко

ПАМ'ЯТЬ І РІВЕНЬ СТРЕС-ГОРМОНІВ У ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ДІТЕЙ

Резюме. Кореляційно-регресійний аналіз у 54 дітей виявив, що максимальне зниження довготривалої механічної пам'яті (ДМП) у ранньому післяопераційному періоді та її об'єм через місяць після наркозу не корелюють із рівнями кортизолу та пролактину в сироватці крові у дітей в періопераційному періоді ($r \leq 0,15$). Між рівнем максимального зниження ДМП у ранньому післяопераційному періоді та її об'ємом через місяць після наркозу існує зворотний зв'язок середньої сили ($r = -0,45$). Рівень страху перед операцією не корелює з періопераційним рівнем кортизолемії, перед- і післяопераційним рівнем пролактинемії, але має слабку зворотну кореляцію з рівнем пролактинемії під час ($r = -0,31$) та наприкінці ($r = -0,23$) операції. Між рівнем страху та максимальним зниженням ДМП у ранньому післяопераційному періоді існує помірна позитивна кореляція ($r = 0,35$). Рівень передопераційного страху не корелює з об'ємом ДМП через місяць після операції.

Ключові слова: пам'ять, рівень страху, кортизол, пролактин, діти, анестезія.

Вступ

Серед багатьох можливих причин післяопераційних когнітивних дисфункцій називають і емоційний стрес, і хірургічну травму [4].

Особливої актуальності набуває ця проблема в дитячій анестезіології, де загальна анестезія превалює. У наших попередніх публікаціях ми проаналізували динаміку стрес-гормонів у періопераційному періоді у дітей. Серед когнітивних показників у періопераційному періоді найбільше порушується довготривала механічна пам'ять (ДМП).

Для оцінки адекватності антиноцицептивного захисту організму від хірургічного стресу, що забезпечується різними видами анестезії, використовують, окрім клінічних ознак адекватності анестезії, рівень стрес-гормонів (адреналіну, норадреналіну, кортизолу, соматотропного гормону, інсуліну, вазопресину, АКТГ (адрено-кортикотропний гормон), пролактину, а також вільних жирних кислот, глікемії.

Метою даного дослідження було вивчення взаємозв'язків між динамікою довготривалої механічної пам'яті, рівнями страху та кортизолу і пролактину в сироватці крові у дітей в періопераційному періоді.

Матеріали та методи

Обстежено 54 дитини віком від 7 до 17 років, яким проводилися планові оперативні втручання під різними видами знеболювання. Серед них було 25 хлопчиків та 29 дівчаток. 36 дітей оперовані в умовах загального знеболення, 15 із них — під інтубаційним наркозом. 18 дітей оперовані під провідниковою анестезією, з них 14 — із седатцією, 4 — без седатії. Антропометричні дані досліджених дітей наведені у табл. 1.

Об'єм довготривалої механічної пам'яті визначали за допомогою тесту запам'ятовування десяти слів, відстроченого їх повтору [2]. Тест проводили напередодні операції, протягом 10 діб та через місяць після операції. З огляду на індивідуальні, вікові особливості об'єму пам'яті, динаміку цієї когнітивної функції оцінювали у відсотках від вихідного рівня: визначали відсоток максимального зниження протягом 10 діб після операції та рівень через місяць. Рівень кортизолу та пролактину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва «Компанія Алкор Био» (Санкт-Петербург, Росія) на таких етапах: I — перед операцією, II — під час операції, III — наприкінці операції, IV — наступного ранку. Значення кортизолемії в тексті та графіках наведені в нмоль/л, пролактину — в мМО/л та у вигляді ($M \pm m$).

Таблиця 1

Вік, стать, зріст та маса тіла дітей ($M \pm \sigma$)

Антропометричний показник	Значення показника
Вік, роки	13,09 ± 3,15
Маса тіла, кг	46,09 ± 15,42
Зріст, см	154,22 ± 17,08
Стать (хлопчики / дівчатка)	25 / 29 (46,3% / 53,7%)

Почуття тривоги, страху, що відчуває будь-який пацієнт перед операцією, може негативно позначитися не тільки на його емоційній сфері, але й на соматичному статусі. Якщо дорослі пацієнти схильні до маскування страху, то діти проявляють свій страх частіше у вигляді істерики, паніки та категоричної відмови навіть від огляду. Є багато різних шкал для оцінки рівня страху, які засновані на поведінкових реакціях, здатності, готовності до співпраці з лікарем. Для оцінки рівня страху перед операцією ми використали методіку Роберта Сміта [11], яка наведена в табл. 2.



Таблиця 2

Рівні страху дитини при першому огляді
(за Робертом Смітом)

Рівні страху	Прояви
0 — спокій	Спить міцно. Коли не спить — спокійна і бадьора. Розважає себе іграшками та справами. Добре грається з іншими дітьми. Добре їсть. Добре сприймає лікування
1 — тривога	Прокидається швидко, дещо стривожена. Коли лишається сама — вередує, потребує допомоги, рада, якщо її розважають. Плаче, коли батьки виходять. Їсть по-вільно. Товариська, контактна. Може себе розважити, якщо пропонують помалювати тощо
2 — спротив	Спить чуйно, з перервами, неспокійна. Нещасна, неприємна, плаксива. Цурається відвідувачів, чинить опір огляду й лікуванню. Заспокоїти важко, але можливо. Відчужена або надактивна (для старших дітей). Має багато страхів, претензій, відраз. У минулому можливі неприємності з анестезією
3 — збудження	Багато плаче й репетує. Тужить, зіпсована, психотична. Зовсім не контактна, відчужена або забіякувата. Не знає тутешньої мови або дитину не розуміють. Відкидає будь-який підхід. Дуже стривожена дійсним або уявним нещастям

Статистичну обробку отриманих даних проводили у програмі Microsoft Excel за допомогою t-критерію Стьюдента. Значущість змін показника в кожній групі на різних етапах дослідження оцінювалася спарованим двобічним критерієм Стьюдента. За рівень значущості різниці приймалося $p < 0,05$. Статистичний аналіз взаємозалежностей між досліджуваними показниками проведено за допомогою кореляційно-регресійного аналізу в програмі «Statistica 7.0». Силу та напрямок взаємозв'язків між вибірками оцінювали за допомогою коефіцієнту кореляції r [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень кортизолу у сироватці крові дітей перед операцією становив $485,89 \pm 31,7$ нмоль/л. Під час операції спостерігалось значне підвищення рівня кортизолу, у середньому до $658,03 \pm 46,4$ нмоль/л ($p < 0,0001$), який залишався наприкінці операції ще достатньо високим — $537,9 \pm 35,9$ нмоль/л ($p = 0,02$). Наступного ранку після операції рівень кортизолу був значно нижче передопераційного рівня ($p < 0,0001$) і становив $381,09 \pm 24,6$ нмоль/л (рис.).

Кортизол — стероїдний гормон кори наднирників, синтез якого в організмі регулюється адренкортикотропним гормоном (АКТГ) гіпофізу. У свою чергу синтез АКТГ контролюється кортикотропін-релізінг-гормоном гіпоталамусу. Рівень кортизолу в крові впливає на синтез АКТГ гіпофізом та кортикотропін-релізінг-гормону гіпоталамусом (негативний зворотний зв'язок). Нормальний рівень кортизолу в сироватці крові людини становить 138—635 нмоль/л у дорослих та 83—580 нмоль/л у дітей та підлітків до 16 років. Рівень кортизолу в крові змінюється протягом

добі: вранці він підвищений, а увечері — істотно знижується. Кортизол бере участь у регуляції обмінних процесів та відіграє ключову роль в захисті організму від стресорних факторів. Він має протизапальний ефект, пригнічує гіперчутливість організму до різних агентів, пригнічує клітинний та гуморальний імунітет, стабілізує мембрани лізосом, бере участь у водному балансі, обміні вуглеводів [3].

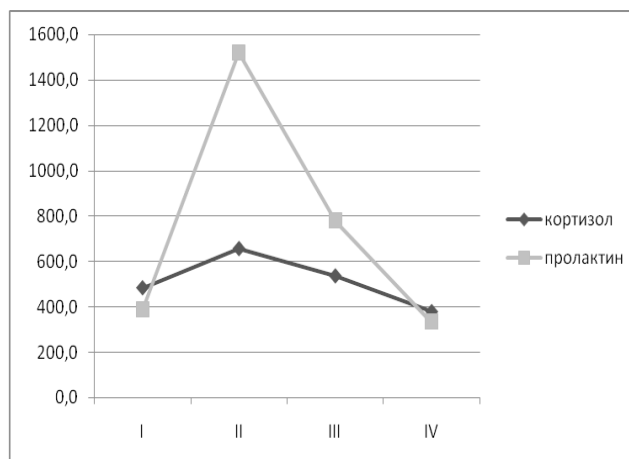


Рис. Періопераційна динаміка кортизолу та пролактину в сироватці крові

Рівень пролактину в сироватці крові дітей (рис. 1) перед операцією становив $388,68 \pm 41,67$ мМО/л. Під час операції рівень пролактину значно зростав до $1519,4 \pm 151,77$ мМО/л ($p < 0,0001$). Наприкінці операції рівень пролактину ще залишався значно вищим, порівняно з передопераційним рівнем $781,11 \pm 77,52$ мМО/л ($p < 0,0001$). Наступного ранку рівень пролактину наблизився до вихідного рівня та становив $333,07 \pm 26,1$ мМО/л ($p = 0,06$).

Пролактин — один із найзагадковіших гормонів, яким цікавляться науковці різних напрямків. Назва «пролактин» надана цьому гормону завдяки тому, що він стимулює лактацію у відповідь на смоктання у ссавців. Але на сьогодні відомі багато інших функцій пролактину, які стосуються регуляції циркадного ритму сну, забезпечення гомеостазу, поведінки залежно від статі, репродуктивної функції, материнських інстинктів, захисту від стресу та багато інших [9].

Нас, анестезіологів, у першу чергу цікавлять антистресові властивості пролактину. Доведено, що на секрецію пролактину впливають різноманітні стресорні фактори: ефірний наркоз [5], фіксаційний стрес [7], термальний стрес [8], крововтрата [6], соціальний конфлікт [11] та навіть академічний стрес у людини [14]. Рівень пролактину може як підвищуватися, так і знижуватися залежно від характеру стресора. Ці зміни залежать також від статі, репродуктивного стану експериментальних тварин [12], а також циркадного ритму екскреції пролактину [10]. Можливо, що кінцевий ефект усіх стресорів на продукцію про-

лактину гіпофізом зумовлений контролюючою дією гіпоталамічного допаміну.

Найнижчий показник об'єму ДМП протягом десяти діб після операції у середньому становив 69% від вихідного рівня, тобто середнє максимальне зниження ДМП у середньому по групі становило 31%. Через місяць після операції та анестезії об'єм ДМП коливався від 71 до 133% та в середньому становив 101% від вихідного доопераційного рівня.

При кореляційно-регресійному аналізі виявлено, що ані рівень максимального зниження ДМП, ані його об'єм через місяць після операції не корелює з рівнями кортизолу та пролактину в сироватці крові на жодному з етапів дослідження (табл. 3). Значення коефіцієнту кореляції (r) не перевищує 0,15, що говорить про практичну відсутність взаємозв'язків між періопераційними рівнями стрес-гормонів та об'ємом ДМП.

Таблиця 3

Значення коефіцієнту кореляції (r) між досліджуваними показниками

Показники	Етапи дослідження	Максимальне зниження ДМП	Об'єм ДМП через місяць	Рівень страху
Кортизолемія	I	-0,04	0,09	-0,15
	II	0,03	0,09	-0,02
	III	0,12	-0,05	-0,04
	IV	0,04	0,14	-0,02
Пролактинемія	I	0,09	-0,01	-0,07
	II	-0,11	0,03	-0,31
	III	-0,15	0,14	-0,23
	IV	0,05	0,02	-0,05
Об'єм ДМП через місяць		-0,44		-0,15
Рівень страху перед операцією		0,35		

Як видно з даних табл. 3, між максимальним зниженням ДМП у ранньому післяопераційному рівні та об'ємом його через місяць після операції існує зворотня кореляція середньої сили

($r=-0,44$). Тобто чим більше знижується ДМП у ранньому післяопераційному періоді, тим нижче його об'єм через місяць після операції.

Рівень страху перед операцією не корелює ані з періопераційним рівнем кортизолемії, ані з об'ємом ДМП через місяць після операції. Але між рівнем страху та максимальним зниженням ДМП у ранньому післяопераційному періоді існує помірна позитивна кореляція ($r=0,35$). Це означає, що чим більше дитина хвилюється перед операцією, тим більше порушується її когнітивний стан після операції. Рівень передопераційного страху мав також слабку зворотну кореляцію з рівнем пролактинемії під час ($r=-0,31$) та наприкінці ($r=-0,23$) операції (табл. 3). Можливо, емоційний стрес частково провокує викид пролактину після уведення седатиків. Хоч і підвищення рівня пролактинемії під час операції ми зв'язуємо в основному з дією ліків для наркозу.

Висновки

1. Рівень максимального зниження довготривалої механічної пам'яті в ранньому післяопераційному періоді та її об'єм через місяць після наркозу не корелює з рівнем кортизолу та пролактину в сироватці крові у дітей в періопераційному періоді.
 2. Між рівнем максимального зниження довготривалої механічної пам'яті в ранньому післяопераційному періоді та її об'ємом через місяць після наркозу існує зворотний зв'язок середньої сили.
 3. Рівень страху перед операцією не корелює ані з періопераційним рівнем кортизолемії, ані з об'ємом ДМП через місяць після операції.
 4. Між рівнем страху та максимальним зниженням ДМП у ранньому післяопераційному періоді існує помірна позитивна кореляція.
 5. Рівень передопераційного страху має слабку зворотну кореляцію з рівнем пролактинемії під час і наприкінці операції.
- У подальшій перспективі цікавим буде вивчення залежності когнітивних показників від інших факторів агресії в анестезіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Зинченко Т. П. Память в экспериментальной и когнитивной психологии / Т. П. Зинченко. — СПб.: Питер, 2002. — 320 с.
3. Физиология человека: в 4 т.: Т. 4; пер. с англ.; под ред. П. Шмидта, Г. Тевса. — М.: Мир, 1986. — 312 с.
4. Шнайдер Н. А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции / Н. А. Шнайдер // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2008. — № 5/6. — С. 64—68.
5. Banky Z. Analysis of pituitary prolactin and adrenocortical response to ether, formalin or restraint in lactating rats: rise in corticosterone, but no increase in plasma prolactin levels after exposure to stress. / Z. Banky, G. Nagy, B. Halasz // Neuroendocrinology. — 1994. — Vol. 59. — P. 63—71.
6. Carlson D. Response of prolactin to hemorrhage is similar to that of adrenocorticotropin in swine / D. Carlson, H. Klemcke, D. Gann // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. — 1990. — Vol. 258. — P. 645—649.
7. Demarest K. Adenohypophysial dopamine content during physiological changes in prolactin secretion / K. Demarest, G. Riegler, K. Moore // Endocrinology. — 1984. — Vol. 115. — P. 2091—2097.
8. Effect of thermal stress on serum prolactin, cortisol and plasma arginine vasopressin concentration in the pregnant and non-pregnant state / [Eskeli K., Erkkola R., Irjala K., Viinama K.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1991. — Vol. 42. — P. 1—8.
9. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion / [Freeman M.E., Kayicska B., Lerant A., Nagy G.] // Physiological Reviews. — 2000. — Vol. 80, № 4. — P. 1523—1631.



10. *Gala R.* Restraint stress decreases afternoon plasma prolactin levels in female rats, influence of neural antagonist and agonists on restraint-induced changes in plasma prolactin and corticosterone / R. Gala, D. Haisenleder//Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 43. — P. 115—123.

11. *Smith R. M.* Anesthesia for infants and children / R.M. Smith. — St Louis etc: C. V. Mosby Company, 1980. — P.104.

12. *Smith S.* Influence of restraint on plasma prolactin and corticosterone in female rats / S. Smith, R. Gala//J Endocrinol. — 1977. — Vol. 74. — P. 303—314.

13. *Stressors*, including social conflict, decrease plasma prolactin in male golden hamsters / Huhman K., Mougey E., Moore T., Meyerhoff J.//Horm. Behav. — 1995. — Vol. 29. — P. 581—592.

14. *The influence* of academic stress and season on 24-h concentrations of growth hormone and prolactin / Malarkey W., Hall J., Pearl D. [et al.]//J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P.1089—1092.

ПАМЯТЬ И УРОВЕНЬ СТРЕСС-ГОРМОНОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ

У. А. Фесенко

Резюме. Корреляционно-регрессионный анализ у 54 детей выявил, что максимальное снижение долговременной механической памяти (ДМП) в раннем послеоперационном периоде и ее объем через месяц после наркоза не коррелируют с уровнем кортизола и пролактина в сыворотке крови у детей в периоперационном периоде ($r \leq 0,15$). Между уровнем максимального снижения ДМП в раннем послеоперационном периоде и ее объемом через месяц после наркоза существует обратная связь средней силы ($r = -0,45$). Уровень страха перед операцией не коррелирует с периоперационным уровнем кортизолемии, перед- и послеоперационными уровнями пролактинемии, но имеет слабую обратную корреляцию с уровнем пролактинемии во время ($r = -0,31$) и в конце ($r = -0,23$) операции. Между уровнем страха и максимальным снижением ДМП в раннем послеоперационном периоде существует умеренная прямая корреляция ($r = 0,35$). Уровень преоперационного страха не коррелирует с объемом ДМП через месяц после операции.

Ключевые слова: *память, уровень страха, кортизол, пролактин, дети, анестезия.*

MEMORY AND PERIOPERATIVE STRESS HORMONES' LEVEL IN CHILDREN

U. A. Fesenko

Summary. The correlation and regression analyses in 54 children showed that the delayed recall of ten words does not correlate with the serum level of cortisol and prolactin in children perioperatively ($r \leq 0,15$). The maximum decrease of memory indices in early perioperative period has moderate negative correlation with the memory indices a month later after surgery ($r = -0,45$). The preoperative anxiety level does not correlate with the perioperative cortisolemia and pre- and postoperative prolactinemia, but has weak negative correlation with the intraoperative prolactinemia ($r = -0,31$ during and $r = -0,23$ at the end of surgery). The preoperative anxiety level has moderate positive correlation with the maximum decrease of memory indices in the early perioperative period ($r = 0,35$), but does not correlate with the memory indices a month later after surgery.

Key words: *memory, anxiety, cortisol, prolactin, children, anesthesia.*