

УДК 616-085+616.34-006-089

DOI: 10.22141/2224-0586.8.95.2018.155163

Красносельський М.В., Крутько Є.М., Мітряєва Н.А., Рубльова Т.В., Гребіник Л.В.
Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії
медичних наук України», м. Харків, Україна

Адаптаційні можливості після різних видів хірургічних втручань у онкологічних хворих

Резюме. Мета роботи: визначити рівні стресових гормонів кортизолу, інсуліну та їх співвідношення у онкологічних хворих до та після різних видів мультиорганних втручань для оцінки стрес-відповіді та адаптаційних можливостей організму. **Матеріали та методи.** Для оцінки адаптивних можливостей вивчена динаміка вмісту кортизолу, інсуліну та їх співвідношення у 25 онкологічних хворих до та після різних видів мультиорганних операцій. **Результати.** Виявлено, що у пацієнтів до операції спостерігається 2 варіанти проявів дезадаптаційних розладів: напруга компенсаторних механізмів або виснаження адаптаційних можливостей. Через 7 діб після мультиорганних операцій спостерігається значна напруга адаптаційних можливостей, що вказує на необхідність обмеження стрес-реакцій або значне виснаження адаптивних можливостей організму та необхідність підвищення компенсаторних резервів. **Висновки.** Отримані дані свідчать про порушення в універсальних механізмах переносимості стресу при мультиорганних операціях у онкологічних хворих і необхідність пошуку підвищення адаптаційних можливостей і стрес-переносимості у них за допомогою корекції стресової відповіді, оскільки вона суттєво впливає на успіх хірургічного лікування.

Ключові слова: онкологічні хворі; адаптація; мультиорганні втручання; стрес-відповідь; інсулін; кортизол

Вступ

На сьогодні складається уявлення про те, що травматичні хірургічні втручання супроводжуються високою частотою післяопераційних ускладнень та летальних випадків. Основною причиною післяопераційних ускладнень вважають хірургічну стрес-відповідь — комплекс змін нейроендокринного, метаболічного, запального характеру, що розвиваються внаслідок хірургічної травми. Корекція стресової відповіді є найважливішою задачею, оскільки суттєво впливає на результат хірургічного лікування, у тому числі онкологічних хворих. Розв'язанню цієї проблеми можуть сприяти такі фактори: сучасне оснащення операційних приміщень, зниження

травматичності та інвазивності хірургічних втручань, оптимізація передопераційної підготовки пацієнта, нові методи анестезії, знеболювання та ведення хворого у післяопераційному періоді, а також корекція дезадаптаційних розладів після оперативного втручання [1].

У динаміці хірургічного стресу можна виділити три періоди: передопераційний, операційний та післяопераційний. Детальна оцінка факторів, що визначають збільшення термінів після операційної реабілітації, свідчить про те, що хірургічна стрес-відповідь виявляється основним індуктором періопераційної дисфункції різних органів та систем [2, 3].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Крутько Євген Миколайович, доктор медичних наук, завідувач відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна, e-mail: radoncol_lab@ukr.net; контактний тел.: +38 (050) 040-83-03.

For correspondence: Yevhen Krutko, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Pushkinska str., 82, Kharkiv, 61024, Ukraine; e-mail: radoncol_lab@ukr.net; phone: +38 (050) 040-83-03.

Нейроендокринна реакція на хірургічне втручання проявляється в першу чергу активацією гіпоталамо-гіпофізарної та симпатoadреналової систем. При стресовій відповіді з підвищенням концентрації адренокортикотропного гормону підвищується секреція кортизолу, що відзначається вже з моменту початку операції. Кортизол відіграє більш значиму роль у відповіді організму на хірургічну травму, а ступінь його підвищення перебуває у залежності від тяжкості хірургічної травми [4, 5].

Не менш важливим маркером хірургічного стресу є гормон інсулін — основний анаболічний гормон, який пригнічує катаболізм білків та ліполіз. Рівень цього гормону має велике значення у гормональній відповіді організму при адаптації. Не відомо жодного іншого гормону, який би виявляв настільки виражений контрефект по відношенню до глюкокортикоїдів та катехоламінів. Від вмісту інсуліну у периферичній крові залежить чутливість тканин до регуляторного впливу глюкокортикоїдів, їх метаболічний ефект [6]. Таким чином, кортизол та інсулін є маркерами операційного стресу.

У здоровому організмі співвідношення між секрецією інсуліну та кортизолу має відносно стійку рівновагу, і величина цього співвідношення може служити показником стану організму. Хірургічне втручання — це стрес, наслідком якого є порушення діяльності серцево-судинної, нейроендокринної систем, метаболічні порушення та інші, що набувають патологічної направленості і стають причиною післяопераційної дисфункції різних органів та систем [7, 8]. Отже, оцінка та пошук шляхів періопераційної модуляції хірургічного стрес-відповіді є найбільш актуальними завданнями анестезіології.

Мета роботи — визначення рівня стресових гормонів кортизолу, інсуліну та їх співвідношення у онкологічних хворих до та після різних видів мультиорганних утручань для оцінки стрес-відповіді та адаптаційних можливостей організму.

Матеріали та методи

Онкологічним хворим (25 осіб) були проведені мультиорганні операції на органах черевної та грудної порожнин з залученням двох та більше органів і систем. Дослідження рівнів кортизолу та інсуліну проводили на етапах: до операції та через 7 днів після хірургічного втручання. Рівень кортизолу в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Кортизол-ІФА» виробництва ХЕМА-MEDICA (Росія). Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Insulin ELISA (EIA-2935) виробництва DRG Instruments GmbH (Німеччина).

Якісні зміни описували абсолютними і відносними частотами (відсотками).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета статистичних програм для ПК Statistica з використанням параметричних (Стюдента — Фішера) та непараметричних методів для малих вибірок, дані подавали як медіану, квартилі, мінімальне і максимальне значення та порівнювали їх між групами за допомогою критерію Манна — Уїтні або критерію Вілкоксона при порівнянні парних вибірок, розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Як видно із представлених даних (рис. 1, 2), у 25 онкологічних хворих рівень гормонів (кортизолу, інсуліну) та їх співвідношення в сироватці крові до операції були неоднорідними. У 15 % пацієнтів рівень кортизолу був підвищеним, у 15 % — зниженим, а у 70 % — у межах норми. За вмістом інсуліну хворих розподілили на три групи: у 15 % осіб рівень інсуліну був нижче норми, у 4 %, навпаки, підвищений, у 81 % — у межах норми. Враховуючи, що характер ендокринної реакції організму на стрес може змінюватись, тяжкість стану напруги слід визначати

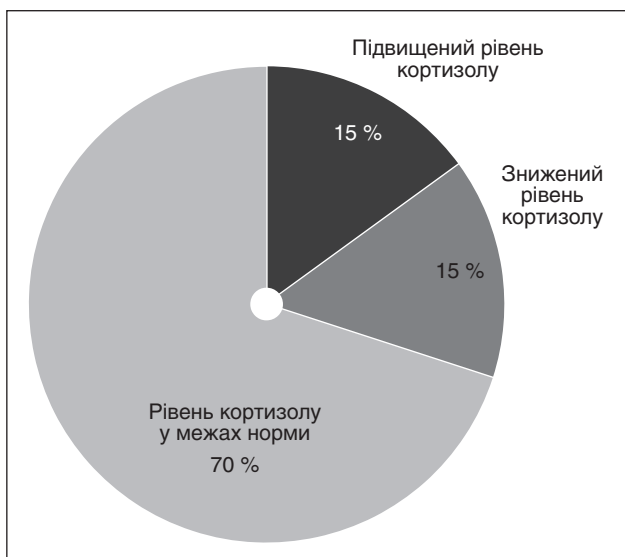


Рисунок 1. Розподіл онкологічних хворих за рівнем кортизолу до мультиорганних операцій (у відсотках)



Рисунок 2. Розподіл онкологічних хворих за рівнем інсуліну до мультиорганних операцій (у відсотках)

не за абсолютним рівнем кортизолу або інсуліну, а за величиною коефіцієнта, який відображає відношення відсоткових величин цих гормонів (показник напруги), їх початковий рівень приймається за 100 % [9].

Дані щодо вмісту гормонів у крові онкологічних хворих до та після мультиорганичних операцій наведено у табл. 1. Як видно, показник напруги свідчить про те, що до оперативного втручання у пацієнтів виявили різні варіанти адаптаційної реакції ендокринної системи.

У групі А спостерігали підвищений рівень кортизолу у крові при одночасному зниженому рівні інсуліну. Коефіцієнт адаптаційної напруги ($K1 = 7,1$) був підвищеним, що свідчить про напругу компенсаторних механізмів.

У групі Б визначено знижений рівень кортизолу, тобто пригнічення активності кори надниркових залоз, при нормальному рівні інсуліну. Коефіцієнт адаптаційної напруги ($K2 = 0,5$) був зниженим, що характеризує виснаження адаптаційних можливостей організму.

У групі В — нормальний рівень кортизолу та нормальний рівень інсуліну ($K3 = 1$), тобто співвідношення між гормонами перебуває у відносно стійкій рівновазі, і величина цього співвідношення може служити показником стану організму.

Усі варіанти свідчать про механізми, за допомогою яких організм досягає стану резистентності. У групі хворих (група А) з $K1 = 7,1$ тип реагування вказує на те, що організм функціонує на межі своїх адаптаційних можливостей і швидко може перейти до фази виснаження. Другий тип (група Б) з $K2 = 0,5$ визначає субекстремальний стан, концентрація гормонів може досягти своїх граничних величин під впливом додаткового подразника або загострення патологічного процесу, який може сформуватися.

Передбачається, що цей варіант має закінчитися переходом в екстремальний стан із фазою виснаження або у стан хронічної напруги.

Через 7 днів після проведених операцій у групах хворих коефіцієнт напруги змінювався таким чином:

— у групі А спостерігали підвищення концентрації кортизолу в крові та одночасне незначне зниження рівня інсуліну, коефіцієнт напруги підвищився (9,7 проти 7,1 до операції), що свідчить про крайнє напруження компенсаторних механізмів;

— у групі Б спостерігали підвищення рівня кортизолу та значне підвищення рівня інсуліну, коефіцієнт напруги знизився (0,3 проти 0,5 до операції), що вказує на значне виснаження адаптаційних можливостей;

— у групі В показники рівня гормонів були в межах норми, коефіцієнт напруги після операції залишався практично незмінним (0,93 проти 1) або суттєво знизився (0,2 проти 1) у випадках, коли значно підвищився рівень інсуліну на фоні незмінного рівня кортизолу, що вказує на дезадаптаційні розлади у цих пацієнтів.

Отже, аналіз отриманих результатів свідчить, що в онкологічних хворих до мультиорганичних операцій зустрічаються різні типи перебудови гормональної регуляції. Вибір типу реакції визначається тяжкістю стану стресу в широкому розумінні, особливостями адаптаційних процесів, індивідуальними особливостями організму. Чим вище коефіцієнт, тим нижче резерв компенсаторних можливостей та тим більшою є загроза з точки зору прогнозу компенсації функції. У таких пацієнтів через 7 діб після мультиорганичних операцій спостерігаються різні типи реакції на стрес: як за рахунок підвищення рівня кортизолу та зниження продукції інсуліну, так і при одночасному підвищенні вмісту кортизолу та інсуліну. Тобто спостерігається дискоординація

Таблиця 1. Вміст гормонів у крові та коефіцієнт напруги онкологічних хворих до та після мультиорганичних операцій

Показник (норма)	Група, кількість обстежених	До операції		Після операції 7-й день	
		Медіана	$x \pm S x$	Медіана	$x \pm S x$
Кортизол (150–660 нмоль/л)	А, n = 4	934	893 ± 129	1124 [#]	1137 ± 384
	Б, n = 4	196 [#]	194,0 ± 29,5	487	488,0 ± 10,5
	В, n = 17	428 [#]	435,0 ± 79,9	488	581 ± 265
Інсулін (2–25 мОд/мл)	А, n = 4	2,7	3,5 ± 2,3	2,3	2,8 ± 1,4
	Б, n = 4	8,4 [#]	8,4 ± 2,2	27,2 [#]	27,2 ± 1,3
	В, n = 17	8,5 [#]	7,1 ± 4,9	10,5 [#] (n = 10)	12,1 ± 4,2
				47,2 [#] (n = 7)	45,3 ± 6,8
Коефіцієнт напруги	А Б В	$K1 = 7,1$ $K2 = 0,5$ $K3 = 1$		$K1 = 9,7$ $K2 = 0,3$ $K3_1 = 0,93$ $K3_2 = 0,2$	

Примітка: [#] — значущість відмінностей між групами ($p < 0,05$) (критерій Манна — Уїтні).

нейроендокринних відносин, яка може призвести до дезадаптаційних порушень та виснаження метаболічних резервів організму. Високотравматичні хірургічні втручання супроводжуються вираженими нейроендокринними, метаболічними та запальними змінами, що складають хірургічну стрес-відповідь, яка має складний мультифакторний характер. Аби забезпечити захист від несприятливих ефектів, необхідно передбачити корекцію стресової відповіді з урахуванням індивідуальних особливостей організму хворого до операції.

Отримані дані свідчать про порушення в універсальних механізмах переносимості стресу при мультиорганних операціях у онкологічних хворих, що спонукає до пошуку підвищення адаптаційних можливостей і стрес-переносимості у них за допомогою корекції стресової відповіді, оскільки вона суттєво впливає на результат хірургічного лікування.

Висновки

1. За даними рівнів кортизолу, інсуліну та їх співвідношення в онкологічних хворих до мультиорганних оперативних втручань виявлені два варіанти проявів дезадаптаційних розладів: перший свідчить про напругу компенсаторних механізмів, другий характеризує виснаження адаптаційних можливостей.

2. Після мультиорганних операцій у онкологічних хворих спостерігається: в 1-му варіанті — значна напруга адаптаційних можливостей, яка вказує на необхідність обмеження стрес-реакцій, у 2-му — значне виснаження адаптивних можливостей організму та необхідність підвищення компенсаторних резервів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про вклад авторів

Красносельський М.В. — концепція, дизайн дослідження, проведення мультиорганних операцій.

Крутько Є.М. — анестезіологічний супровід мультиорганних операцій, аналіз результатів.

Митряєва Н.А. — концепція та дизайн дослідження, аналіз стрес-відповіді на хірургічне втручання.

Рубльова Т.В. — науковий аналіз отриманих результатів вмісту гормонів, написання тексту.

Гребіник Л.В. — збір та обробка матеріалу, проведення статистичного аналізу, написання тексту.

Список літератури

1. Ovechkin A.M. *Hirurgicheskij stress-otvet, ego patofiziologicheskaja znachimost' i sposoby moduljacji* / A.M. Ovechkin // *Regionarnaja anesteziya i lechenie ostroj boli*. — 2008. — Vol. 2. — S. 49-62.
2. Kehiet H. *Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation* / H. Kehiet // *British Journal of Anaesthesia*. — 1997. — Vol. 78(5). — P. 606-667.
3. *The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care* / White P.F., Kehiet H., Neal J.M. et al. // *Anesthesia & Analgesia*. — 2007. — Vol. 104(6). — P. 1380-1396.
4. *Measurement of serum free cortisol shows discordant responsiveness to stress and dynamic evaluation* / Christ-Crain M., Jutla S., Widmer I. et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2007. — Vol. 92(5). — P. 1729-1735.
5. *Nicholson G. Peri-operative steroid supplementation* / G. Nicholson, G.M. Hall, J.M. Burrin // *Anaesthesia*. — 1998. — Vol. 53(11). — P. 1091-1094.
6. *Thorell A. Insulin resistance: a marker of surgical stress* / A. Thorell, J. Nygren, O. Ljungqvist // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care*. — 1999. — Vol. 2(1). — P. 69-78.
7. *Ljuboshevskij P.A. Vozmozhnosti ocenki i korrekcii hirurgicaleskogo stress-otveta pri operacijah vysokoj travmatichnosti* / P.A. Ljuboshevskij, A.M. Ovechkin // *Regionarnaja anesteziya i lechenie ostroj boli*. — 2014. — Vol. 8(4). — S. 5-21.
8. *Debouough J. The stress response to trauma and surgery* / J. Debouough // *British Journal of Anaesthesia*. — 2000. — Vol. 85(1). — P. 109-117.
9. *Panin L.E. Biohimicheskie mehanizmy stressa: Monografija*. — Novosibirsk, 1983. — 230 s.

Отримано 09.10.2018 ■

Красносельский Н.В., Крутько Э.М., Митряева Н.А., Рублева Т.В., Гребеник Л.В.

Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Адаптационные возможности после разных видов хирургических вмешательств у онкологических больных

Резюме. Цель работы: определить уровни стрессовых гормонов кортизола, инсулина и их соотношения у онкологических больных до и после мультиорганных вмешательств разных видов для оценки стресс-ответа и адаптационных возможностей организма. **Материалы и методы.** Для оценки адаптационных возможностей была изучена динамика содержания кортизола, инсулина и их соотношение у 25 онкологических больных до и после мультиорганных операций разных видов. **Результаты.** Выявлено, что у пациентов до операций наблюдается 2 вида проявления дезадаптационных расстройств: напряжение компенсаторных механизмов или истощение адаптационных механизмов. Через 7 суток после мультиорганных

операций наблюдается значительное напряжение адаптационных возможностей организма, что указывает на необходимость повышения компенсаторных резервов. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о нарушении универсальных механизмов переносимости стресса при мультиорганных операциях у онкологических больных и необходимости поиска повышения адаптационных возможностей и стресс-переносимости у них при помощи коррекции стрессового ответа, поскольку он существенно влияет на результат хирургического лечения.

Ключевые слова: онкологические больные; адаптация; мультиорганные вмешательства; стресс-ответ; инсулин; кортизол

M.V. Krasnoselskiy, Ye.M. Krutko, N.A. Mitriaieva, T.V. Rublova, L.V. Hrebinyk
State Institution "Grigoriev Institute of Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

Adaptive capabilities after various types of surgical interventions in oncological patients

Abstract. Background. Correction of the stress response is an important task, since it significantly affects the outcome of surgical treatment, in particular in oncological patients. The neuroendocrine response to surgery is manifested, first of all, by activation of the hypothalamic-pituitary and sympatho-adrenal systems. Cortisol plays a more significant role in the body's response to surgical trauma, and the degree of its increase depends on the severity of the surgical trauma. No less important marker of surgical stress is insulin, the main anabolic hormone that suppresses protein catabolism and lipolysis. In a healthy body, the ratio between insulin and cortisol secretion has a relatively stable equilibrium. Surgical intervention is a stress, the result of which is the dysfunction of all body systems that get a pathological directivity and cause postoperative dysfunction of various organs and systems. Thus, the evaluation and search for ways of perioperative modulation of the surgical stress response are the most urgent tasks of anesthesiology. The purpose of the work was the determination of the level of stress hormones cortisol, insulin and their ratio in oncological patients before and after various surgeries involving multiple organs to evaluate the stress response and adaptive capabilities of the organism. **Materials and methods.** Surgeries on the abdominal and thoracic cavities involving two or more organs and systems were performed in 25 cancer patients. The study of cortisol and insulin levels was carried out at the following stages: before surgery and seven days after it. The serum level of cortisol and insulin was determined by enzyme immunoassay method. Statistical analysis of the data was performed

by means of Statistica, the statistical software package for PC, using parametric (Student's and Fisher's tests) and non-parametric methods for small samples. The dynamics of cortisol, insulin content and their ratio was studied to evaluate adaptive possibilities. In the examined oncological patients, the level of hormones (cortisol, insulin) and their ratio in the blood serum before the operation were heterogeneous. Considering that the nature of the body's endocrine response to stress can vary, the severity of the stress level should be determined not by the absolute values of cortisol or insulin, but by the value of the coefficient, which reflects the ratio of the percentage values of these hormones (stress indicator). The stress indicator suggests that before the surgery, patients had two variants of manifestations of maladaptation disorders: tension of compensatory mechanisms or depletion of adaptive possibilities. **Results.** Seven days after surgeries involving multiple organs, there is a significant tension in the adaptive possibilities, which indicates the need to limit stress reactions, as well as a significant depletion of the adaptive possibilities of the body and the need to increase the compensatory reserves. **Conclusions.** The data obtained indicate violations in universal mechanisms of stress tolerance during surgeries involving multiple organs in cancer patients and the need to search for an increase in adaptive possibilities and stress tolerance in them by correcting a stress response, since it significantly affects the success of surgical treatment.

Keywords: oncological patients; adaptation; surgeries involving multiple organs; stress response; insulin; cortisol