

УДК 616.153.922:616-089.17

ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ – КАК КРИТЕРИЙ ПРОГНОЗА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Чикова Е.Д., ¹Цветовская Г.А., ²Патрушев А.Ю., ¹Морозов В.В., ¹Шевела А.И.

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН;*

²*АНО «Центр новых медицинских технологий в Академгородке», Новосибирск,*

e-mail: chikova@mail.ru, cvetgalina@mail.ru

До настоящего времени гипохолестеринемии как прогностическому фактору на этапах хирургической реабилитации не придается должного значения. Оценивали влияние операционного стресса на уровень холестерина у больных с различным объемом хирургического вмешательства, наличием инфекционного процесса и разными способами анестезиологического обеспечения. Показано, что степень снижения уровня холестерина соответствует тяжести реакции на повреждение, а глубокая гипохолестеринемия может быть маркером плохого прогноза на различных этапах хирургической реабилитации. Для оценки степени выраженности реакций компенсации и повреждения помимо определения гормонального статуса большое значение должно предаваться изменению уровня холестерина в крови, особенно у пациентов, основное заболевание которых осложнено сопутствующей инфекцией. Падение уровня холестерина в крови ниже 3 ммоль/л у взрослых пациентов наряду с прогрессирующим гипотиреозом и низким уровнем глюкокортикоидных гормонов может служить надежным прогностическим критерием развития критических состояний.

Ключевые слова: гипохолестеринемия, хирургия, прогноз

HYPOHOLESTERINEMIYA – AS A CRITERION FOR PREDICTION IN SURGICAL PRACTICE

¹Chikova E.D., ¹Tsvetovskaja G.A., ²Patrushev A.Y., ¹Morosov V.V., ¹Shevela A.I.

¹*Institute of chemical biology and fundamental medicine. Novosibirsk;*

²*Center of new medical technology in Akademgorodok, Novosibirsk, e-mail: chikova@mail.ru,*

cvetgalina@mail.ru

So far gipoholesterinemii as a prognostic factor for surgical-ray stages of rehabilitation has not been given due attention. Evaluated the effect of surgical stress on the level of hypercholesterolemia in patients with different amount of surgery, presence of infection and anemia in different ways steziologicheskogo software. It is shown that the degree of cholesterol-lowering corresponds to the severity of the reaction to injury, and deep gipoholesterinemii may be a marker of poor prognosis in various stages of surgical rehabilitation. To assess the severity of the reactions and the relaxation of compensated injuries in addition to determining the importance of hormonal status should change to indulge in blood cholesterol levels, especially in patients whose underlying disease complicated by co-infection. Drop in blood cholesterol levels below 3 mmol/L in adults, along with advanced hypothyroidism and low levels of glucocorticoid hormones may serve as a reliable predictor of the development of critical states.

Keywords: hypoholesterinemii, surgery, prognosis

В последние годы появляются все новые и новые данные о том, что гипохолестеринемия может быть маркером неблагоприятного прогноза при ряде тяжелых онкологических и инфекционных заболеваний, после обширных травм, в том числе хирургических, а также при хронической сердечной недостаточности [2, 6, 12]. Авторы показали, что при снижении уровня сывороточного холестерина на каждый ммоль/л риск смерти в ближайшие три года возрастает на 36%. В то же время имеются данные [10], указывающие на значительные различия между исходно низким уровнем холестерина и гипохолестеринемией на фоне лечения. Несмотря на то, что поиск простых и доступных критериев оценки тяжести течения послеоперационного периода является весьма актуальным, до настоящего времени гипохолестеринемии, как прогностическому фактору после хирургических вмешательств, не придается должного внимания.

Цель данной работы – оценить влияние операционного стресса на уровень холестерина у больных с различным объемом хирургического вмешательства и наличием инфекционного процесса. Поскольку механизмы развития гипохолестеринемии в условиях хирургического стресса до конца не выяснены, целесообразно было исследовать интра- и послеоперационную динамику холестерина в сочетании с гормонами щитовидной железы и кортизолом, участвующими в регуляции холестерина обмена, у пациентов с различным объемом хирургического вмешательства, наличием инфекционного процесса и разной тяжестью течения послеоперационного периода.

Материал и методы исследования

Обследовано 96 больных, подвергшихся оперативному вмешательству различной степени тяжести и разного анестезиологического обеспечения.

1-я группа – 23 пациента (19 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 33 до 62 лет, которым выполнялись лапароскопические операции на органах брюшной

полости в условиях низкочастотной ингаляционной анестезии севофлураном. Время оказания анестезиологического пособия составило $72,8 \pm 7,5$ минуты, время, затраченное на выполнение операции – $46,1 \pm 7,4$ минуты. Всем больным данной группы исследования проводили в пяти временных точках: до оперативного вмешательства, после интубации трахеи, после наложения карбоперитонеума, после основного этапа операции и в первые сутки после операции.

2-я группа – 59 пациентов в возрасте от 40 до 68 лет с приобретенными пороками сердца, оперированных с использованием искусственного кровообращения. В этой группе отдельно анализировались результаты обследования пациентов с неосложненным (подгруппа 2-А) и тяжелым (подгруппа 2-В) течением послеоперационного периода.

Исследования проводили на этапах хирургического вмешательства:

- 1) исходный этап до операции;
- 2) вводный наркоз;
- 3) охлаждение до 33°C ;
- 4) максимальное охлаждение;

5) 20 мин искусственного кровообращения (ИК);
6) 30 мин после гипотермической перфузии и в послеоперационном периоде: через 1, 3, 10 суток после операции.

3-ю группу составили 14 пациентов с пороками сердца, осложненными сопутствующим инфекционным эндокардитом (ИЭ) и с летальными исходами после операций на сердце.

В периферической крови обследованных больных определяли содержание холестерина, уровень тиреоидных гормонов (Т4 – тироксин, Т3 – трийодтиронин), кортизола.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 6.0, используя непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых выборок и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены показатели гормонального статуса и уровня холестерина в крови здоровых людей.

Таблица 1

Содержание холестерина и показателей гормонального статуса в крови здоровых людей

Исследуемые показатели	Контроль (практически здоровые)	Исследуемые показатели	Контроль (практически здоровые)
Т4 (нмоль/л) M ± m	$128,0 \pm 6,3$	Кортизол (нмоль/л) M ± m	$572,5 \pm 59,6$
Т3 (нмоль/л) M ± m	$1,44 \pm 0,15$	Холестерин (ммоль/л) M ± m	$4,89 \pm 0,39$

В настоящем исследовании было установлено, что у больных 1-й группы содержание холестерина в крови до операции не отличалось значимо от такового у здоровых людей и составляло в среднем $4,68 \pm 0,26$ ммоль/л. Лапароскопическая холецистэктомия оказывала гипохолестеринемический эффект, при этом тенденция к снижению концентрации

холестерина в сыворотке пациентов с калькулезным холециститом наблюдалась уже к моменту завершения проводимого оперативного вмешательства. В раннем послеоперационном периоде – первые сутки после операции – уровень холестерина по сравнению с исходными значениями снизился на 28% (табл. 2).

Таблица 2

Изменение содержания холестерина и показателей гормонального статуса на различных этапах лапароскопической операции

Этап операции / Показатель	Этап операции				
	1 этап – до операции	2 этап – после интубации трахеи	3 этап – после наложения карбоперитонеума	4 этап – после основного этапа операции	5 этап – после операции 1-е сутки
Холестерин (ммоль/л) M ± m	$4,68 \pm 0,26$	$4,94 \pm 0,36$	$4,08 \pm 0,65$	$4,29 \pm 1,01$	$3,38 \pm 1,08^*$
Т3 (нмоль/л) M ± m	$1,9 \pm 0,08$	$1,77 \pm 0,14$	$1,71 \pm 0,06^*$	$1,6 \pm 0,09^*$	$1,65 \pm 0,11^*$
Т4 (нмоль/л) M ± m	$89,2 \pm 5,7$	$98,1 \pm 4,9$	$105,7 \pm 4,7^*$	$116,8 \pm 3,8^{**}$	$123,4 \pm 3,8^{\#}$
Кортизол (нмоль/л) M ± m	$532,3 \pm 102,5$	$623 \pm 120,0$	$576,1 \pm 99,4$	$899 \pm 173,2^{*}(\#)$	$1010,3 \pm 194,6^{\#\#}$

Примечания:

- * различия достоверны с этапом 1 ($p < 0,05$);
- ** различия достоверны с этапом 2 ($p < 0,05$);
- # различия достоверны с этапом 3 ($p < 0,05$);
- ## различия достоверны с этапом 4 ($p < 0,05$).

У больных с приобретенными пороками сердца концентрация общего холестерина в период подготовки к оперативному вмешательству была также в пределах нормальных значений $4,39 \pm 0,21$ ммоль/л, однако в 40% случаев этот показатель был ниже, чем в крови здоровых людей. Значительное снижение содержания общего холестерина регистрировалось в случаях, где порок сердца был осложнен инфекционным эндокардитом. При этом средние показатели уровня холестерина у таких пациентов составляли $3,53 \pm 0,18$ ммоль/л ($n = 23$). При операциях на сердце в условиях гипотермической перфузии на всех этапах хирургического вмешательства регистрировался сниженный уровень холестерина. Средняя степень снижения при обеспечении открытого сердца составила в среднем 30%. В первые-третьи сутки

после операции у больных с осложненным течением в ряде случаев уровень холестерина снижался до 50% от исходных значений. Достоверно сниженным уровень липоида оставался у больных с приобретенными пороками сердца и к 10 суткам послеоперационного периода, однако прослеживалась тенденция к увеличению содержания холестерина в крови по сравнению с первыми сутками после коррекции порока. В то же время, у больных с осложненным течением послеоперационного периода, активацией септического процесса, развитием полиорганной недостаточности уровень холестерина оставался низким, не проявляя тенденции к нормализации. В группе с летальным исходом содержание холестерина в сыворотке крови в первые-третьи сутки не превышало $2,71 \pm 0,28$ ммоль/л (табл. 3)

Таблица 3

Содержание холестерина в крови больных после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения (ммоль/л)

Контроль (практически здоровые)	Группы пациентов	До операции	Послеоперационный период		
			1 сутки	3–5 сутки	10 сутки
$4,89 \pm 0,39$	Благополучный исход операции $M \pm m$	$4,39 \pm 0,21$ $n = 57$	$3,21 \pm 0,15^*$ $n = 31$	$3,17 \pm 0,17^*$ $n = 19$	$3,43 \pm 0,17^*$ $n = 23$
$4,89 \pm 0,39$	Летальный исход $M \pm m$	$3,53 \pm 0,18^{**}$ $n = (14)$	$2,71 \pm 0,28^*$ $n = 14$	$2,64 \pm 0,31^*$ $n = 8$	–

Примечания:

* различия достоверны с дооперационным этапом ($p < 0,05$);

** различия достоверны с практически здоровыми людьми.

На такой же уровень гипохолестеринемии указывают и другие авторы [12], связывая его с относительно высоким риском внутрибольничной смертности.

При хирургических вмешательствах реакция организма на воздействие факторов операционного периода выражается в адаптивной перестройке организма, в значительной степени затрагивающей обмен липидов, и важную роль в обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций играет холестерин [3, 6, 11]. Следует отметить, что липиды, являясь важнейшими структурными и функциональными компонентами биологических мембран, активно включаются в механизм взаимодействия микро- и макроорганизма при развитии инфекционного процесса. Это подтверждается нашими данными анализа показателей липидного обмена, свидетельствующими о значительном снижении содержания общего холестерина в крови больных с сопутствующим ИЭ. Концентрация общего холестерина у больных с пороками сердца с сопутствующим хроническим сепсисом до оперативного вмешательства была в среднем

на уровне нижней границы нормы, а в 40% случаев этот показатель был ниже, чем в крови здоровых людей.

В условиях развития системного воспаления гипохолестеринемический эффект может быть обусловлен действием воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин 2. Известно, что они способны регулировать активность рецепторов ЛПНП, приводя к усиленному поступлению холестерина в ткани и, соответственно, к уменьшению его концентрации в крови. Холестерин может использоваться и для формирования транспортных ЛПНП, которые обеспечивают перенос в клетку полиненасыщенных жирных кислот для обеспечения долгосрочной адаптации [3, 9].

Механизм развития гипохолестеринемии при хирургических вмешательствах может быть связан, с одной стороны, с ускоренным расходом холестерина, с другой – с нарушением метаболических реакций его восполнения [7].

В сложной системе нейро-гуморальной регуляции адаптационных реакций важная

роль отводится тиреоидному статусу организма. С функцией щитовидной железы тесно связана и регуляция холестерина обмена. Адаптивное действие тиреоидных гормонов реализуется, в частности, через изменение липидного состава мембран, индукцию экспрессии клетками рецепторов к липопротеидам низкой плотности, что приводит к активному поглощению клетками холестерина [1, 4].

Изучение содержания гормонов щитовидной железы в интраоперационном периоде позволило выявить, что содержание Т3 и Т4 в период операции и раннем послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся лапароскопической холецистэктомии, изменяется разнонаправлено. Общая концентрация Т4 в плазме пациентов исследуемой группы постепенно нарастала на этапах лапароскопической холецистэктомии, начиная с момента наложения карбоперитонеума. Максимальное содержание Т4 отмечалось после завершения операции, при этом концентрация данного гормона увеличилась на 38% по сравнению с исходным уровнем. При проведении сравнительного анализа гормонального ответа в зависимости от оперативного доступа получены противоречивые данные [5, 8]. С одной стороны, отсутствие большой травмы тканей при проведении лапароскопических

процедур может минимизировать стресс-реакцию, с другой стороны – сама инсуффляция газа в брюшную полость приводит к выраженному ответу организма. Вследствие этого малая травматичность эндоскопической операции не позволяет говорить о самом вмешательстве как о процедуре, более легкой для больного. Напротив, влияние карбоперитонеума может потребовать дополнительной анестезиологической коррекции и тщательного интраоперационного мониторинга [5], при этом авторы отметили максимально высокую степень эндокринного ответа при лапароскопическом вмешательстве, в то время как операции из минидоступа и даже традиционная лапаротомия сопровождались значительно меньшим повышением уровня кортизола, пролактина, тиреотропного гормона в плазме крови.

Содержание тиреоидных гормонов у пациентов с приобретенными пороками сердца в дооперационном периоде достоверно отличалось от значений, характерных для здоровых людей. Анализ интраоперационной динамики гормонов щитовидной железы у больных 2-й группы показал, что через 30 мин после основного этапа операции и окончания перфузии имело место снижение в крови гормонов щитовидной железы – как трийодтиронина, так и тироксина (до $0,75 \pm 0,11$ и $83,4 \pm 11,3$ соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Динамика тиреоидных гормонов и кортизола в крови больных приобретенными пороками сердца на этапах хирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения (нмоль/л)

Исследуемые показатели	До операции	Подгруппы	Вводный наркоз	20' ИК	ч/з 30' после ИК	Послеоперационный период		
						1 сут, 3–5 сут, 10 сут		
Т4 M ± m	98,4 ± 8,6**	2-А	118,5 ± 11,7	93,1 ± 16,6	83,4 ± 11,3	109,6 ± 7,3	1102,3 ± 8,1	115,2 ± 5,4*
		2-В	109,0 ± 11,3	81,0 ± 13,5	55,8 ± 8,7	66,8 ± 7,5	50,6 ± 4,8	
Т3 M ± m	0,93 ± 0,16**	2-А	1,16 ± 0,14	0,96 ± 0,18	0,75 ± 0,11	0,74 ± 0,09	0,71 ± 0,11	0,96 ± 0,08
		2-В	1,14 ± 0,16	0,86 ± 0,15	0,65 ± 0,12	0,47 ± 0,13	0,41 ± 0,09	
Кортизол M ± m	439,5 ± 48,9	2-А				1421 ± 96,4*	832,7 ± 76,8*	532,5 ± 59,8*
		2-В				645 ± 97,2	150 ± 39,8*	

Примечания:

* различия достоверны с дооперационным этапом ($p < 0,05$);

** различия достоверны с практически здоровыми людьми ($p < 0,05$);

2-А группа – неосложненное течение операционного и послеоперационного периода;

2-В группа – тяжелое течение послеоперационного периода с летальным исходом.

Сниженное содержание Т3, Т4 в первые сутки после операции с четкой тенденцией к нормализации гормонов в последующие дни послеоперационного периода имело место при неосложненном течении последнего. Уровень трийодтиронина с $0,93 \pm 0,16$ нмоль/л до операции у данных пациентов снизился до $0,75 \pm 0,11$ нмоль/л в процессе проведения

операции, сохранялся на данном уровне в течение 5 суток послеоперационного периода и нормализовался к 10 суткам. Содержание тироксина в этой группе увеличилось до $115,2 \pm 5,4$ нмоль/л к 10 суткам после операции. Напротив, у пациентов с нарушениями гемодинамики ПБ–III ст. и осложненным течением послеоперационного периода регистрировался низкий

уровень тиреоидных гормонов и кортизола с отсутствием тенденции к нормализации. Так, в группе больных с пороками сердца, осложненными сопутствующим хроническим сепсисом и с летальными исходами, содержание тироксина снизилось к 3-м суткам после коррекции до $50,6 \pm 4,8$ нмоль/л, уровень Т3 – до $0,41 \pm 0,09$ нмоль/л. Прогрессирующий гипотиреоз в сочетании с низким уровнем холестерина в крови показал четкую связь с тяжелым течением послеоперационного периода после хирургических вмешательств. Ранее было показано, что всплеск тиреоидных гормонов на фоне вводного наркоза при коррекции врожденных пороков сердца сопровождается статистически значимым уменьшением содержания холестерина, а во время согревания при достоверном снижении уровня Т3 и Т4 имеет место некоторое увеличение концентрации холестерина [7].

Заключение

Сниженный уровень холестерина регистрировался как до операции у пациентов с вялотекущим хроническим сепсисом, так и при различных видах хирургических вмешательств. При этом степень гипохолестеринемии определялась тяжестью основного заболевания, объемом операции и коррелировала с тяжестью течения послеоперационного периода. При лапароскопических операциях регистрировалась умеренная степень эндокринного ответа с незначительным падением уровня холестерина, что может рассматриваться как вариант стресс-нормы. На это указывает и уровень кортизола, регистрируемый у данной группы пациентов. Показано, что степень снижения уровня холестерина соответствует тяжести реакции на повреждение, а глубокая гипохолестеринемия ухудшает прогноз. Падение уровня холестерина в крови ниже 3 ммоль/л у взрослых пациентов, наряду с прогрессирующим гипотиреозом и низким уровнем глюкокортикоидных гормонов в крови, может служить надежным прогностическим критерием развития критических состояний. Определению уровня холестерина и гормонального статуса в крови должно придаваться большое значение при оценке тяжести реакций компенсации и повреждения у пациентов, основное заболевание которых осложнено сопутствующей инфекцией.

Список литературы

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб.: ЮЭЛБИ, 2000. – 688 с.
2. Косяков К.С. Прогностическое значение гипохолестеринемии в травматологии // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1969. – №2. – С. 78–81
3. Показания липидного обмена у больных в критических состояниях / В.В. Мороз, Л.В. Молчанова,

Л.В. Щербакова и др. // Анест. и реанимат. – 2001. – №6. – С. 4–6.

4. Никитин В.Н., Бабенко Н.А. Тиреоидные гормоны и липидный обмен // Физиологический журнал (Киев). – 1989. – Т.35, №3. – С. 91–93.

5. Тимошин А.Д., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии. – М.: Триада-Х, 2003. – 216 с.

6. Возможность прогнозирования критических состояний после коррекции врожденных пороков сердца: пособие для врачей / Г.А. Цветовская, А.М. Карасков, Л.Г. Князькова и др. – Новосибирск, 2000. – 22 с.

7. Гипохолестеринемия как интегральный показатель снижения резистентности организма после кардиохирургических вмешательств / Г.А. Цветовская, Г.И. Сергеева, Л.Г. Князькова, В.В. Ломиворотов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2003. – №3. – С. 41–45.

8. Arnetz B.B. Endocrine reactions during standardized surgical stress: the effects of age and methods of anaesthesia // Age Ageing. – 1985. – Vol. 14(2). – P. 96–101.

9. Fraunberger P., Pilz G., Cremer P. et al., Association of serum tumor nekrosis factor Levels wite decrease of cholesterol during septic shock // Shock. – 1998. – № 10. – P. 359–363.

10. Gregg C. Fonarow and Tamara D.Horwitch // J Am Coll Cardiol. – 2003. – №42. – P. 1933–43.

11. Gui D., Spada P.L., Gaetano A.De.,Paceli F. Hypocholesterinemia and risk of death in the critically ill surgical patient // Intensive Care Medicine, Abstract Volume. – 1996. – № 8. – P. 790–794.

12. Stachon A, Boning A, Weisser H, Laszkovics F, Skipka G, Krieg M. //Prognostic significance of low serum cholesterol after cardiothoracic surgery // Clin.Chem. – 2000. – Vol. 46 (8Pt.1). – P. 1114–1120.

References

1. Zaichik A.S., Churilov L.P. Osnovy patohimii. SPb. YUELBI, 2000, 688 p.

2. Kosjakov K.S. Orthopediya, Travmatologiya i protezirovaniye. 1969, no. 2, p.78–81.

3. Moroz V.V., Molchanov L.V. Shcherbakova LV. Anesth. i reanimat. 2001, no.6, pp. 4–6.

4. Nikitin, V.N. Babenko N.A. Physiologicheskij zhurnal (Kiev). 1989, v. 35, no.3, pp. 91–93.

5. Timoshin A.D., Shestakov A.L., Yurasov A.V. Maloinvazivnye vmeshatelstva v abdominalnoy hyurgii. M: Triada-X, 2003. 216 p.

6. Tsvetovskaya G.A., Karaskov A.M., Knyazkova L.G. Posobie dlya vrachey. Novosibirsk, 2000, 22 p.

7. Tsvetovskaya G.A., Sergeeva G.I., Knyazkova L.G., Lomivorotov V. Pathologiya krovoodracheniya i kardiohirurgiya. 2003, no. 3, pp. 41–45.

8. Arnetz B.B. Endocrine reactions during standardized surgical stress: the effects of age and methods of anaesthesia. // Age Ageing. 1985. Vol. 14(2). pp. 96–101.

9. Fraunberger P., Pilz G., Cremer P. et al., Association of serum tumor nekrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock // Shock, 1998, no. 10, pp. 359–363.

10. Fonarow G.C., Horwitch T.D. J Am Coll Cardiol, 2003; 42:1933–43.

11. Gui D., Spada P.L., Gaetano A.D., Paceli F. Hypocholesterinemia and risk of death in the critically ill surgical patient // Intensive Care Medicine, Abstract Volume, 1996, 8, 790–794

12. Stachon A, Boning A, Weisser H, Laszkovics F, Skipka G, Krieg M. //Prognostic significance of low serum cholesterol after cardiothoracic surgery // Clin.Chem. 2000. V.46 (8Pt.1) P. 1114–1120.

Рецензенты:

Смагин А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории лимфодетоксикации Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Вольф Н.В., д.б.н., профессор, зав лабораторией ФГБУ НИИ физиологии СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 03.08.2012.