

УДК 616.12-008.315-06:616-036.882-08:616.33/.38-089

ШАЙДА О.А., ТИМЧЕНКО Е.В., КОБЕЛЯЦКИЙ Ю.Ю.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД КАК ПРЕДИКТОР КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Резюме. Установлено изменение уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов среднего кардиального риска при проведении абдоминальных хирургических вмешательств. Повышение уровня данного гормона связано с тахикардией и гипергликемией в интраоперационном периоде и с повышением артериального давления и выраженностью боли в послеоперационном периоде. Торакальная эпидуральная анестезия и анальгезия предотвращала повышение уровня мозгового натрийуретического пептида и характеризовалась более выгодными гемодинамическими условиями для работы миокарда по сравнению с общей анестезией и системной опиоидной анальгезией.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, гемодинамика, боль, анестезия.

Определению уровня мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide (BNP)) в последнее время отводят важную роль в диагностике кардиальной патологии и прогнозировании развития кардиальных осложнений.

BNP, синтезируемый преимущественно миокардом желудочков, является представителем семейства натрийуретических пептидов. Система натрийуретических пептидов (НП) — это одна из наиболее важных гормональных систем в контроле гомеостаза и функции сердечно-сосудистой системы [1]. Натрийуретические пептиды контролируют водно-электролитный гомеостаз, действуя как естественные антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы как на периферическом, так и на центральном уровне. На уровне ствола головного мозга они снижают тонус симпатической нервной системы, в гипоталамусе — секрецию вазопрессина и кортикотропина, в зонах, прилегающих к третьему желудочку, подавляют жажду и солевой аппетит. Кроме того, НП повышают проницаемость эндотелия и уменьшают внутрисосудистый объем жидкости, снижают сосудистое сопротивление как в большом, так и в малом круге кровообращения (постнагрузка), уменьшают венозный возврат (преднагрузка), снижают конечно-диастолическое давление в предсердиях и желудочках. Как результат, увеличивается сердечный выброс и улучшается диастолическая функция миокарда. НП снижают порог чувствительности вагусных афферентов, тем самым подавляя рефлекторную тахикардию и вазоконстрикцию. НП увеличивают коронарный и почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, выделение натрия с мочой и диурез. Эти гормоны также ингибируют секрецию ренина и альдостерона. НП препятствуют гипертрофии и ремоделированию миокарда и сосудов, в частности BNP преду-

жеждает развитие гипертрофии и фиброза миокарда. Недавно также были открыты свойства НП вызывать бронходилатацию и стимулировать липолиз в жировой ткани.

Сильным стимулом к секреции мозгового натрийуретического пептида является механическое растяжение миокарда [2]. Так, уровень НП повышен при заболеваниях, характеризующихся увеличенным объемом циркулирующей жидкости и повышением растяжения стенок желудочков, таких как сердечная, почечная недостаточность, цирроз печени [3]. Клинические исследования продемонстрировали зависимость между уровнем BNP и тяжестью сердечной недостаточности в соответствии с функциональным классом по NYHA и конечно-диастолическим напряжением стенки левого желудочка по данным эхокардиографии [4, 5]. В настоящее время этот гормон используется как диагностический и прогностический маркер при сердечной недостаточности [6, 7].

Нарушение доставки кислорода к кардиомиоцитам также является специфическим индуктором синтеза и высвобождения BNP. Показано, что гипоксия является прямым и достаточным стимулом для синтеза и секреции BNP в культуре человеческих кардиомиоцитов желудочков сердца [8]. Элементы, реагирующие на гипоксию, были описаны в нуклеотидной последовательности промоторов генов предсердного и мозгового натрийуретических пептидов [9]. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения наблюдается повышенный уровень BNP при отсутствии сердечной недостаточности [10, 11]. Повышение уровня N-терминального фрагмента proBNP у пациентов со стабильной стенокардией тесно коррелирует с размерами зоны ишемии миокарда и со степенью поражения коронарных артерий [12, 13]. Показано транзитное увеличение уровня BNP при индукции ишемии

миокарда путем раздувания баллона при проведении перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики [14] и интракоронарной инфузии суспензии стволовых клеток [15]. Причем увеличение уровня данного гормона отмечено уже через 5 минут после проведения процедуры, что свидетельствует о быстром реагировании данной системы.

Некоторые авторы предполагают, что стимулом для секреции BNP является градиент кислорода в миокарде, который, в свою очередь, зависит от плотности капилляров, тока крови, количества кислорода в крови, поступающей в капилляры, и потребления кислорода тканями [16]. Так, система НП представляется естественным механизмом оптимизации соотношения потребности миокарда в кислороде и его доставки.

Метаанализ, включающий 15 исследований (4856 пациентов), показал, что при экстракардиальных хирургических вмешательствах повышенный предоперационный уровень BNP связан с увеличением общей летальности и риска развития крупных неблагоприятных кардиальных событий (инфаркт миокарда и кардиальная смерть) как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде [17]. Большое количество исследований показывает, что уровень BNP также является ценным прогностическим признаком в кардиальной хирургии [18]. При операциях аортокоронарного шунтирования уровень BNP через сутки после операции коррелировал с длительностью пережатия аорты и искусственного кровообращения, а также с послеоперационным уровнем тропонина I [19].

Целью исследования являлось изучение изменения уровня BNP при проведении оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии.

Материалы и методы исследования

В исследование, проводившееся на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии № 1 КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» г. Днепропетровска, были включены 16 пациентов со средним кардиальным риском (2–3 балла по пересмотренному индексу кардиального риска), которым проводились длительные оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта. Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа — с использованием общей анестезии с последующей внутривенной контролируемой пациентом анальгезией (в/в КПА) морфин, 2-я группа — с применением комбинированной (общая + эпидуральная) анестезии с последующей продленной эпидуральной анальгезией. За день до операции больные были проинструктированы о том, как пользоваться устройством для КПА, а также ознакомлены с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) боли. Последняя представляла собой 100-мм немаркированную линейку, где 0 мм соответствовал отсутствию боли, а 100 мм — наиболее сильной боли, какую можно представить. В группе с комбинированной анестезией катетеризация эпидурального пространства проводилась на уровне Th₇₋₈-Th₉₋₁₀ в зависимости от вида хирургического вмешательства. Индукция эпидуральной анестезии осуществлялась дробным введением 5 мл

0,75% ропивакаина с последующей инфузией 0,2% ропивакаина со скоростью 5–7 мл/ч. Индукция общей анестезии проводилась с использованием тиопентала натрия (5 мг/кг), фентанила (3 мкг/кг) и пипекурония (0,06 мг/кг). Для поддержания анестезии использовались тиопентал натрия по уровню BIS-индекса, фентанил в группе с общей анестезией (10 мкг/кг за первый час операции, 5 мкг/кг за второй час и в последующем 3 мкг/кг/ч) и пипекуроний (0,01 мг/кг каждые 40 мин). Поскольку все пациенты имели сопутствующую гипертоническую болезнь, оптимальным во время операции считалось поддержание артериального давления (АД) в пределах $\pm 20\%$ от привычных для данного пациента показателей, а частоты сердечных сокращений (ЧСС) — в пределах от 60 до 90 ударов в минуту. Во время операции проводилась регистрация АД и ЧСС каждые 5 минут. Вычислялись средние показатели за время операции для каждого больного, а также длительность периодов, когда показатели выходили за пределы установленных оптимальных значений.

По окончании операции больные были переведены в отделение интенсивной терапии. КПА начиналась после пробуждения больных при потребности с начального болюса морфина (3–6 мг) для достижения уровня боли ниже 40 мм по ВАШ в покое. КПА-насос (Injectomat cp-IS, PCA-pacom; Fresenius, Germany) был запрограммирован на введение болюсов 0,5 мг морфина с локаут-интервалом 6 минут. Для продленной эпидуральной анальгезии использовалась инфузия 0,2% ропивакаина со скоростью 4 мл/ч. Дополнительно в обеих группах назначался кетопрофен 100 мг каждые 8 часов.

В послеоперационном периоде ежедневно проводилась регистрация показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также определение уровня боли по ВАШ в покое и при кашле. Вычислялись средние значения данных показателей для каждого пациента за 1-е послеоперационные сутки. До начала, в конце операции и утром в первый послеоперационный день проводился забор образцов крови для определения уровня BNP (EIA for BNP-32 (human); Peninsula laboratories, LLC, USA): после того как пациент минимум 20 минут находился в положении лежа на спине, кровь набиралась в охлажденный шприц, переносилась в охлажденную пробирку, содержащую ЭДТА 1 мг/мл и аprotинин 500 МЕ/мл, и центрифугировалась при температуре 4–6 °С, плазма хранилась замороженной до проведения анализа. Также определялся уровень глюкозы крови до, во время и после операции.

Проверка нормальности распределения проводилась при помощи W-критерия Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде среднего арифметического (\pm ошибка среднего) для параметрических данных и медианы [нижний и верхний квартили] для непараметрических данных. Статистический анализ включал использование точного одностороннего критерия Фишера, t-критерия Стьюдента, критерия Манна — Уитни. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов и хирургического вмешательства представлена в табл. 1.

В обеих группах предоперационный уровень BNP был высоким, что отражает наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (рис. 1). В первой группе увеличение уровня BNP в конце операции в сравнении с показателями до операции наблюдалось у 50 % пациентов, что достоверно отличается от второй группы, где повышение показателей не отмечено ни у одного пациента ($p = 0,0385$). На следующий день после операции увеличение уровня BNP в сравнении с показателями до операции наблюдалось у 4 пациентов (57,14 %) первой группы, что достоверно отличается от второй группы, где повышение показателей не отмечено ни у одного пациента ($p = 0,0349$).

При проведении сравнения пациентов, у которых наблюдалось повышение BNP за время операции,

с пациентами, у которых данных изменений не отмечалось, достоверные отличия выявлены для вида анестезии ($p = 0,0385$), наличия эпизодов тахикардии (> 90 ударов в минуту) во время операции (у 100 % пациентов в сравнении с 0 %, $p = 0,0005$), для средних за время операции значений ЧСС (86,97 [79,71–90,18] удара в минуту в сравнении с 65,35 [60,28–71,18] удара; $p = 0,0039$) и уровня глюкозы во время операции ($6,56 \pm 0,55$ в сравнении с $4,55 \pm 0,50$; $p = 0,0439$).

При аналогичном сравнении пациентов в зависимости от наличия повышения BNP на следующий день после операции по отношению к дооперационному уровню отличия выявлены для вида послеоперационного обезболивания ($p = 0,0349$), средних за первые послеоперационные сутки значений среднего АД (118,33 [112,72–119,33] мм рт.ст. в сравнении с 93,33 [88,38–110,0] мм рт.ст.; $p = 0,0303$), интенсивности боли в покое ($33,5$ [29,0–38,0] мм в сравнении с $16,66$ [14,0–24,0] мм;

Таблица 1

	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 8)
Возраст, годы	66,75 ($\pm 2,46$)	68,14 ($\pm 2,00$)
Рост, см	167,50 ($\pm 2,80$)	166,40 ($\pm 3,30$)
Вес, кг	77,50 ($\pm 5,65$)	65,12 ($\pm 2,34$)
Пол (м/ж)	4/4	4/4
Класс по ASA (II/III)	2/6	0/8
Функциональный класс сердечной недостаточности (I/II/III)	2/6/0	2/5/1
Длительность операции, мин	152,78 ($\pm 23,09$)	152,86 ($\pm 34,89$)
Объем внутривенной инфузии за время операции, мл	2065,00 ($\pm 233,63$)	2853,71 ($\pm 393,39$)
Вид хирургического вмешательства:		
— гастроэнтеростомия;	1	1
— гемиколэктомия;	1	2
— гастроэнтеростомия и холецистостомия;	1	1
— внутреннее дренирование желчных протоков	5	4

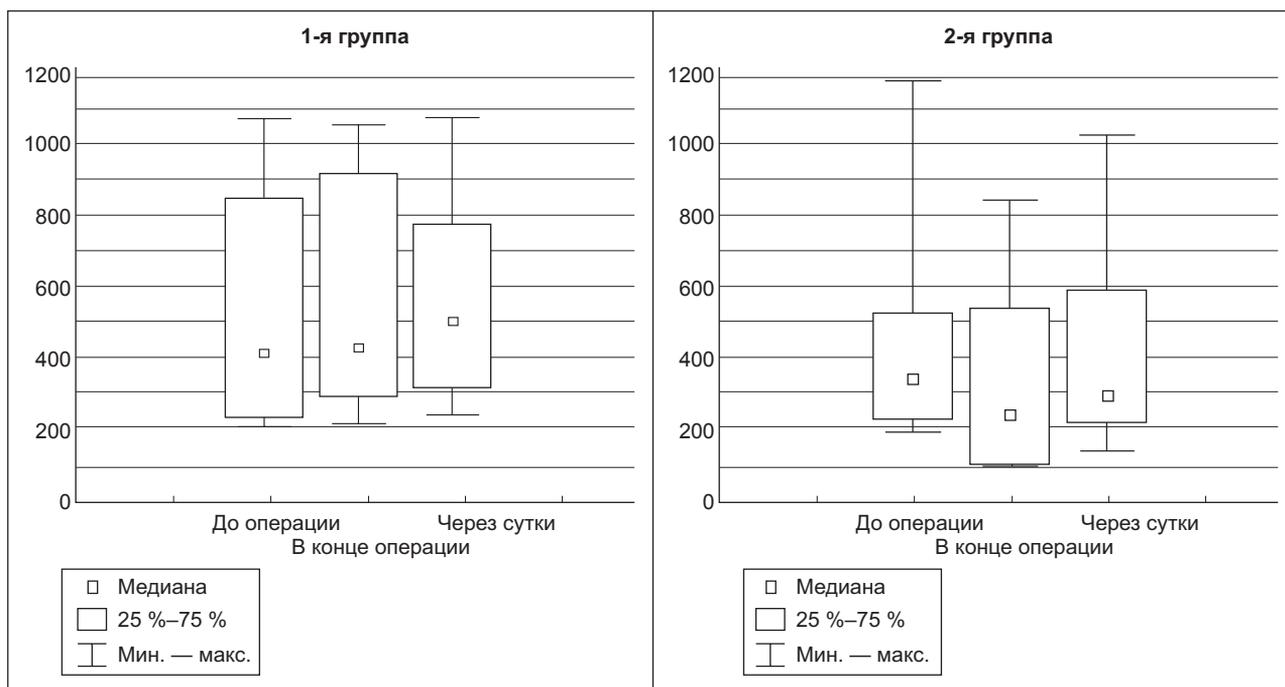


Рисунок 1. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида

$p = 0,0404$) и при кашле (57,87 [50,75–65,0] мм в сравнении с 29,33 [26,33–43,00] мм; $p = 0,0404$).

Полученные данные говорят о том, что тахикардия во время операции является важным стимулом повышения уровня мозгового натрийуретического пептида и, следовательно, фактором риска развития кардиальных осложнений. Эти данные согласуются с результатами метаанализа, где показано, что достижение эффективного контроля ЧСС ассоциируется со снижением частоты развития послеоперационного инфаркта миокарда [20]. Связь повышения уровня BNP с уровнем гликемии, возможно, объясняется нейрогормональным ответом на операционную травму, результатом которого являются как гемодинамические, так и метаболические эффекты. Результаты исследования подтверждают, что контроль послеоперационного болевого синдрома является важным фактором в предупреждении развития кардиальных осложнений в послеоперационном периоде.

Эпидуральная анестезия по сравнению с общей позволяет более эффективно контролировать указанные факторы. Так, эпидуральная анестезия и анальгезия предотвращает развитие интраоперационной тахикардии (табл. 2) и позволяет более действенно

устранять послеоперационную боль и связанные с ней изменения гемодинамики.

Также, как видно из динамики уровня гликемии (рис. 2), эпидуральная анестезия предоставляет возможность контролировать стрессовый ответ на операционную травму. Указанные моменты позволяют рассматривать данный вид обезболивания как способ предупреждения периоперационных кардиальных осложнений.

Выводы

Контроль параметров гемодинамики (предупреждение тахикардии), выраженности стрессового ответа и болевого синдрома позволяет снизить риск кардиальных осложнений.

Торакальная эпидуральная анестезия и анальгезия позволяет более эффективно в сравнении с общей анестезией и системной опиоидной анальгезией контролировать указанные параметры и предупреждает повышение уровня мозгового натрийуретического пептида.

Список литературы

1. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide — where are we now? // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 46 (11). — P. 1507-1514.
2. Kinnunen P., Vuolteenaho O., Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching / P. Kinnunen, O. Vuolteenaho, H. Ruskoaho // *Endocrinology.* — 1993. — Vol. 132. — P. 1961-1970.
3. Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review // *Clinical Chemistry.* — 2004. — Vol. 50 (1). — P. 33-50.
4. Weber M., Hamm C. Role of b-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine // *Heart.* — 2006. — Vol. 92. — P. 843-849.
5. Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides // *Journal of the American college of cardiology.* — 2007. — Vol. 50, № 25. — P. 2357-2368.
6. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure / R. Berger, M. Huelsman, K. Strecker et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 2392-2397.
7. Rapid measurement of b-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A.S. Maisel, P. Krishnaswamy, R.M. Nowak et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 161-167.

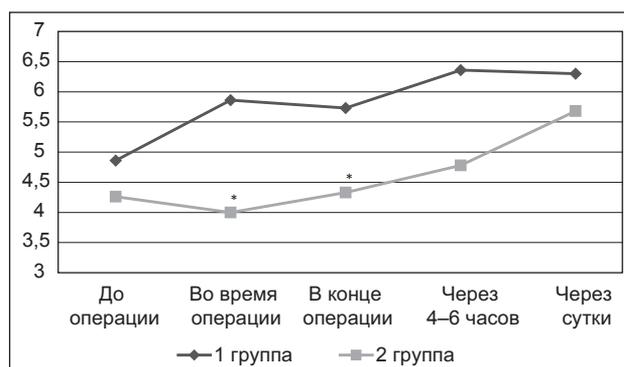


Рисунок 2. Динамика уровня гликемии на этапах оперативного лечения

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении двух групп.

Таблица 2. Показатели гемодинамики и интенсивности боли в периоперационном периоде

	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 8)
<i>Интраоперационный период</i>		
АД систолическое, мм рт.ст.	147,76 (± 7,62)*	119,60 (± 6,55)
АД среднее, мм рт.ст.	107,12 (± 5,34)*	83,93 (± 4,77)
АД диастолическое, мм рт.ст.	87,99 (± 3,51)*	70,54 (± 4,32)
ЧСС, уд/мин	79,20 (± 2,89)*	62,02 (± 2,40)
<i>Послеоперационный период</i>		
АД систолическое, мм рт.ст.	149,10 (± 11,10)	136,00 (± 5,21)
АД среднее, мм рт.ст.	106,70 (± 6,07)	103,50 (± 3,94)
АД диастолическое, мм рт.ст.	85,50 (± 4,52)	87,20 (± 3,57)
ЧСС, уд/мин	79,30 (± 6,04)	70,40 (± 4,71)
Интенсивность боли по ВАШ, мм:		
— в покое;	24,30 (± 4,32)	15,70 (± 3,22)
— при кашле	44,10 (± 6,59)	32,40 (± 3,51)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении двух групп.

8. Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes / G. Casals, J. Ros, A. Sionis et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — Vol. 297. — P. H550-H555.

9. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-inducible factor HIF-1 α , is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction / A. Weidemann, B. Klanke, M. Wagner et al. // *Biochem. J.* — 2008. — Vol. 409. — P. 233-242.

10. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the heart and soul study / K. Bibbins-Domingo, M. Ansari, N.B. Schiller et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108(24). — P. 2987-2992.

11. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia / J.P. Goetze, C. Christoffersen, M. Perko et al. // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1105-1107.

12. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris / M. Weber, T. Dill, R. Arnold et al. // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148(4). — P. 612-620.

13. Relation of coronary atherosclerosis determined by electron beam computed tomography and plasma levels of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in a multiethnic population-based sample (the Dallas Heart Study) / S.M. Abdullah, A. Khera, S.R. Das et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96(9). — P. 1284-1289.

14. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty / J. Tateishi,

M. Masutani, M. Ohyanagi, T. Iwasaki // *Clin. Cardiol.* — 2000. — Vol. 23(10). — P. 776-780.

15. B-type natriuretic peptide release in the coronary effluent after acute transient ischaemia in humans / D.A. Pascual-Figal, M.J. Antolinos, A. Bayes-Genis et al. // *Heart.* — 2007. — Vol. 93(9). — P. 1077-1080.

16. Arjamaa O., Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 3(3). — P. 191-201.

17. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis / A.D.S. Ryding, S. Kumar, A.M. Worthington, D. Burgess // *Anesthesiology.* — 2009. — Vol. 111. — P. 311-319.

18. Mitchell J., Webb S.T. Is brain natriuretic peptide a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery? // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* — 2011. — Vol. 12. — P. 467-474.

19. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures / E. Berendes, C. Schmidt, H. Van Aken et al. // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 98. — P. 11-19.

20. Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials / W.S. Beattie, D.N. Wijeyesundera, K. Karkouti et al. // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 106. — P. 1039-1048.

Получено 16.04.12 □

Шайда О.О., Тимченко Є.В., Кобеляцький Ю.Ю.
Державна установа «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

МОЗКОВИЙ НАТРІЙУРЕТИЧНИЙ ПЕПТИД І ГЕМОДИНАМІКА В УМОВАХ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ АНЕСТЕЗІЇ

Резюме. Установлена зміна рівня мозкового натрійуретичного пептиду в пацієнтів середнього кардіального ризику при проведенні абдомінальних хірургічних втручань. Підвищення рівня цього гормону пов'язане з тахікардією і гіперглікемією в інтраопераційному періоді та з підвищенням артеріального тиску та вираженістю болю в післяопераційному періоді. Торакальна епідуральна анестезія та аналгезія запобігала підвищенню рівня мозкового натрійуретичного пептиду та характеризувалася вигіднішими гемодинамічними умовами для роботи міокарда порівняно із загальною анестезією та системною опіоїдною аналгезією.

Ключові слова: мозковий натрійуретичний пептид, гемодинаміка, біль, анестезія.

Shayda O.A., Timchenko Ye.V., Kobelyatsky Yu.Yu.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AS A PREDICTOR OF CARDIAC COMPLICATIONS IN ABDOMINAL SURGICAL INTERVENTIONS

Summary. Changes in brain natriuretic peptide levels in patients with moderate cardiac risk during abdominal surgery was observed. Increase in brain natriuretic peptide levels associated with tachycardia and hyperglycemia in intraoperative period and with increase of blood pressure and pain intensity in postoperative period. Thoracic epidural anaesthesia and analgesia prevents brain natriuretic peptide increasing and has beneficial hemodynamic conditions for myocardial work in comparison with general anaesthesia and systemic opioid analgesia.

Key words: brain natriuretic peptide, hemodynamics, pain, anaesthesia.