

ВЛИЯНИЕ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

**Анна Игоревна СУББОТОВСКАЯ, Любовь Георгиевна КНЯЗЬКОВА,
Анна Николаевна ШИЛОВА, Владимир Владимирович ЛОМИВОРОТОВ,
Антон Павлович СУББОТОВСКИЙ, Давид Сергеевич СЕРГЕЕВИЧЕВ,
Сергей Михайлович ЕФРЕМОВ**

*ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения
имени академика Е.Н. Мешалкина» Росмедтехнологий
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

Цель исследования: изучить влияние нутритивной недостаточности на индуцированную кардиохирургическим вмешательством гормональную реакцию у пациентов с приобретенными пороками сердца. Материал и методы: 123 пациента, оперированные в условиях искусственного кровообращения в связи с коррекцией приобретенного порока сердца. На трех исследуемых этапах (исходно, в конце операции, 1-е сутки после операции) определяли сывороточную концентрацию альбумина, абсолютное количество лимфоцитов, содержание кортизола, инсулина. Результаты и обсуждение: У пациентов с приобретенными пороками сердца с исходной концентрацией сывороточного альбумина менее 40 г/л не обнаружено классической реакции на кардиохирургическое вмешательство в виде увеличения уровня кортизола к концу операции и кортизола и инсулина в 1-е сутки послеоперационного периода, что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов.

Ключевые слова: приобретенные пороки сердца, нутритивная недостаточность, кортизол, инсулин.

По данным ВОЗ в России в 2008 г. от патологии сердечно-сосудистой системы умерло 226 300 человек, из них 124 300 – от ишемической болезни сердца и 13 300 – от ревматических и воспалительных заболеваний сердца. Увеличение хирургических вмешательств вызывает необходимость разработки новых протоколов по ведению пациентов. Было отмечено, что риск развития послеоперационных осложнений выше у пациентов, имеющих признаки нутритивной недостаточности до оперативного вмешательства [3, 4, 12]. Общепринятыми мар-

керами нутритивного статуса являются сывороточный уровень альбумина, абсолютное количество лимфоцитов и индекс массы тела [8, 10].

Отмечено, что при хронической сердечной недостаточности происходит дисбаланс процессов анаболизма и катаболизма со смещением равновесия в сторону увеличения интенсивности процессов распада [14, 16]. Таким образом, актуально изучение влияния нутритивной недостаточности на индуцированную кардиохирургическим вмешательством гормональную

Субботовская А.И. – младший научный сотрудник группы клинической иммунологии лаборатории клинко-биохимических исследований, e-mail: rubanova_ai@mail.ru

Князькова Л.Г. – к.б.н., ведущий научный сотрудник биохимической группы лаборатории клинко-биохимических исследований, e-mail: klg5151@mail.ru

Шилова А.Н. – д.м.н., зав. лабораторией клинко-биохимических исследований, e-mail: shilovaanna77@mail.ru

Ломиворотов В.В. – д.м.н., проф., зав. лабораторией анестезиологии и реаниматологии, e-mail: vvlom@mail.ru

Субботовский А.П. – ординатор лаборатории анестезиологии и реаниматологии, e-mail: subbotovsky_ap@mail.ru

Сергеевичев Д.С. – к.б.н., зав. лабораторией экспериментальной хирургии и морфологии, e-mail: d_sergeevichev@nri-cr.ru

Ефремов С.М. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории анестезиологии и реаниматологии, e-mail: sergefremov@mail.ru

реакцию у пациентов с приобретенными пороками сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 123 пациента, которым проводились плановые операции по хирургической коррекции приобретенного порока сердца (ППС) в условиях искусственного кровообращения. Хирургическая тактика и анестезиологическое обеспечение были выбраны в соответствии с клинической картиной заболевания в каждом случае. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Для исследования у пациентов забиралась кровь на трех этапах: исходно при поступлении в стационар, в момент окончания кардиохирургического вмешательства, на 1-е сутки послеоперационного периода.

Наиболее частой причиной формирования приобретенного порока сердца в исследуемой группе являлась хроническая ревматическая болезнь сердца (71,6 % (88) случаев). Поражение клапанов сердца наблюдалось в результате дегенеративных изменений у 20 пациентов (16,3 %), синдрома дисплазии соединительной ткани – у 9 (7,3 %), после предшествующей коррекции врожденного порока – у 3 (2,4 %), в ходе прогрессирования ишемической болезни сердца – у 3 (2,4 %).

Поражение митрального клапана наблюдалось у 85 (69,1 %) обследованных пациентов, причем изолированная патология составила 29,4 % (25 случаев), в сочетании с поражением трикуспидального клапана – 55,3 % (47 случаев), аортального клапана – 15,3 % (13 случаев). У 46 пациентов (35,8 %) выявлено поражение аортального клапана, причем преобладала изолированная патология (30 случаев, 68,2 %), у 9 пациентов (15,9 %) зарегистрирована сочетанная аортально-митральная патология, у 3 (6,8 %) – аортально-трикуспидальная, у 4 (9,1 %) – 3-клапанное поражение. Изолированная коррекция приобретенного порока трикуспидального клапана потребовалась в двух случаях, что составило 1,6 % от общего числа хирургических вмешательств. В 43,9 % (54) случаев поражение трикуспидального клапана сочеталось с преобладающим поражением митрального и/или аортального клапана.

В исследуемой группе сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA регистрировалась у 12 пациентов (9,8 %), IIА – у 94 пациентов (76,4 %), IIБ – у 16 больных (13,0 %).

Длительность госпитализации до кардиохирургического вмешательства составила от 1 до 3 дней. Продолжительность искусственного кровообращения составила 98,0 мин (75,5;133,5) (здесь и далее представлены медиана и межквартильный диапазон). Перфузия длительностью более 2 ч имела место у 38 (30,8 %) пациентов. Время окклюзии аорты составило 75,0 мин (53,0;102,0). Искусственная вентиляция легких после операции продолжалась в течение 8,0 ч (5,0;11,5). Время пребывания в послеоперационной палате составило в среднем от 2 до 3 суток; время госпитализации после операции – 20,0 суток (17,0;27,0).

Для оценки нутритивного статуса использовали концентрацию альбумина в сыворотке и абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. Сывороточную концентрацию альбумина определяли методом с бромкрезоловым зеленым согласно инструкции к тест-системе «Альбумин-Ново» (Вектор-Бест, Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime (ThermoFisher Scientific, Финляндия). Абсолютное количество лимфоцитов исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XT-1800i (Япония).

Нами были исследовано содержание основных катаболического (кортизола) и анаболического (инсулина) гормонов в группах пациентов с признаками нутритивной недостаточности и без нее, оцениваемой по двум лабораторным признакам: сывороточному уровню альбумина (группа Ia < 40 г/л, группа IIa ≥ 40 г/л) и абсолютному количеству лимфоцитов в периферической крови (группа Ib < $1,5 \times 10^9/\text{л}$, группа IIb ≥ $1,5 \times 10^9/\text{л}$). Сывороточную концентрацию кортизола и инсулина определяли с использованием коммерческих тест-систем для автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Architect i2000SR (Abbott, США).

Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Шапиро–Вилка. Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерии Манна–Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых. Взаимосвязь между показателями определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что исходный уровень кортизола в группах с при-

Таблица 1

Динамика уровня кортизола (нмоль/л) в сыворотке крови больных до и после хирургической коррекции ППС, Ме (Q_{25} : Q_{75})

Группа обследованных	Исходно	Конец операции	1-е сутки после операции	<i>p</i>
Пациенты с лабораторными признаками нутритивной недостаточности:				
группа Ia	415,50 (285,25:546,42)	711,41 (344,30:1646,92)	741,00 (365,00:1700,03)	> 0,05
группа Ib	457,92 (358,00:608,18)	887,23** (681,81:1617,38)	1080,00* (439,48:1393,66)	0,005
Пациенты без лабораторных признаков нутритивной недостаточности:				
группа IIa	471,50 (342,75:667,73)	1023,75*** (703,50:1646,85)	1009,84*** (565,75:1596,47)	< 0,001
группа IIb	466,19 (318,75:667,73)	1036,77*** (691,02:1665,28)	935,12*** (532,31:1640,85)	< 0,001

Примечание: Здесь и в табл. 2 Ме – медиана, Q_{25} – нижний квартиль, Q_{75} – верхний квартиль; *p* – достоверность различий между группами по критерию Фридмана; отличие от исходной величины соответствующего показателя достоверно по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

знаками нутритивной недостаточности и без нее достоверно не различался (табл. 1), но следует отметить, что у пациентов с сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л не было зафиксировано классической реакции на кардиохирургическое вмешательство в виде 1,5–2-кратного увеличения концентрации кортизола в циркулирующем кровотоке, которая является стресс-нормой у кардиохирургических пациентов [1, 2, 6, 7, 9, 13]. При этом при делении пациентов с приобретенными пороками сердца на группы в зависимости от абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови отмечалось 1,5-кратное повышение содержания кортизола к концу оперативного вмешательства как в группе IIa, так и в группе IIb (см. табл. 1).

Хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения оказывает мощное стрессорное воздействие, так как наряду с нарушением целостности покровов организма использование методики искусственного кровообращения является независимым фактором агрессии. Согласно теории стресса Г. Селье [15], после действия повреждающего фактора наступает фаза тревоги, характеризующаяся активацией надпочечников и быстрым выбросом в циркулирующий кровоток катехоламинов. Пролонгированное воздействие стрессорного фактора характеризуется увеличением содержания в крови глюкокортикоидов и формированием стадии резистентности, в которой организм максимально мобилизует компенсаторно-приспособительные механизмы. При не-

возможности устранения действия раздражающего фактора происходит срыв компенсаторных механизмов и наступление фазы истощения, в которой организм не способен адекватно отвечать на стимулирующее воздействие [14].

Таким образом, сохранение глюкокортикоидной реакции свидетельствует о функционировании компенсаторно-приспособительных механизмов, что, безусловно, является благоприятным фактором для течения послеоперационного периода. Так, в ходе нашего исследования было выявлено, что при снижении абсолютного количества лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ глюкокортикоидная реакция сохранена, что означает функционирование у таких пациентов компенсаторно-приспособительных механизмов. В то же время у пациентов с сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л не наблюдалось повышения концентрации кортизола после кардиохирургического вмешательства, что свидетельствует в пользу того, что эти пациенты находятся в фазе истощения, не способны адекватно реагировать на стрессорное воздействие хирургической травмы и имеют повышенный риск развития послеоперационных осложнений.

Противоположностью кортизолу, который считается основным катаболическим гормоном, является инсулин, обладающий выраженным анаболическим эффектом. Основная функция инсулина в организме – регуляция сывороточного уровня глюкозы в крови, в основе этого лежит необходимость в первоочередном обес-

Таблица 2

Динамика уровня инсулина (мкЕД/л) в сыворотке крови больных до и после хирургической коррекции ППС, Ме (Q_{25} : Q_{75})

Группа обследованных	Исходно	Конец операции	1-е сутки после операции	<i>p</i>
Пациенты с лабораторными признаками нутритивной недостаточности:				
группа Ia	5,40 (3,97: 9,78)	3,57 (1,70: 10,30)	11,48 (5,30: 54,45)	> 0,05
группа Ib	6,87 (4,50: 11,42)	5,15 (2,64: 9,00)	22,31* (6,42: 43,50)	< 0,05
Пациенты без лабораторных признаков нутритивной недостаточности:				
группа IIa	8,10 (4,81:11,14)	6,12*** (3,64:10,33)	15,55### (8,93:29,65)	< 0,001
группа IIb	8,03 (4,78:11,14)	6,03*** (3,59:10,37)	15,08### (8,93:28,33)	< 0,001

Примечание: ### – отличие от величины соответствующего показателя в конце операции достоверно по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони при $p < 0,001$.

печении глюкозой так называемых инсулинне-зависимых органов, в частности мозга. Кроме влияния на углеводный обмен, для инсулина описан выраженный стимулирующий эффект на процессы синтеза специфичных для данного организма белковых молекул. Исходя из гипотезы о дисбалансе анаболизма и катаболизма при сердечно-сосудистой патологии, нами была предпринята попытка изучения концентрации инсулина в сыворотке пациентов с признаками нутритивной недостаточности и без нее.

В нашем исследовании статистически значимых различий в исходном содержании инсулина в сыворотке пациентов с признаками нутритивной недостаточности и без нее обнаружено не было (табл. 2). В ряде исследований показано, что при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения к концу оперативного вмешательства происходит снижение концентрации инсулина, что связывают с выраженным контринсулярным действием катехоламинов [5, 17], а также со снижением содержания ионов кальция в результате искусственного кровообращения [6, 11, 18]. К первым суткам послеоперационного периода отмечается увеличение содержания инсулина, что было подтверждено и в нашем исследовании.

Следует отметить, что при оценке нутритивной недостаточности по абсолютному количеству лимфоцитов независимо от исходного их содержания было выявлено достоверное снижение содержания инсулина к концу оперативного вмешательства с последующим увеличением на утро первых суток послеоперационного

периода (см. табл. 2). Напротив, у пациентов с сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л гиперинсулярной реакции на хирургическую агрессию не наблюдалось, что, с учетом отсутствия глюкокортикоидной реакции в этой группе, свидетельствует о своеобразной анергии эндокринной системы на хирургическое вмешательство.

Также была обнаружена корреляция сывороточной концентрации инсулина с содержанием альбумина ($r = 0,363$, $p < 0,001$), что логично объясняется анаболическим эффектом гормона на белковый обмен. В то же время отмечена менее выраженная корреляционная связь уровня инсулина с абсолютным количеством лимфоцитов ($r = 0,263$, $p = 0,012$), что можно объяснить протективным действием инсулина в отношении иммунодепрессивного влияния кортизола, которое в первую очередь выражается в угнетении пролиферации лимфоидного ростка кроветворения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о дисбалансе интенсивности ката- и анаболических процессов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией с признаками нарушений нутритивного статуса. У пациентов с признаками нутритивной недостаточности отмечена сниженная глюкокортикоидная реакция на стрессорное воздействие, о чем свидетельствует отсутствие различий в концентрации кортизола между до- и послеоперационными этапами в группе па-

циентов с сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л. Кроме того, в этой группе пациентов не наблюдалось характерное для остальных больных увеличение содержания инсулина на утро первых суток после хирургической коррекции приобретенного порока сердца.

Следует отметить, что снижение сывороточного уровня альбумина в большей степени характеризует дисбаланс процессов анаболизма и катаболизма, нежели абсолютное количество лимфоцитов, и может свидетельствовать об истощении функциональных резервов эндокринной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцова И.В. Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы при операциях на открытом сердце в условиях углубленной (26–24 °C) гипотермии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1991.
2. Boytsova I.V. Condition of the pituitary-adrenal system during open heart surgery in-depth (26–24 °C) hypothermia: abstract of thesis...candidate of medical sciences. Novosibirsk, 1991.
3. Углова Е.В. Гормональный ответ при коррекции врожденных пороков сердца в условиях бесперфузионной и перфузионной гипотермии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1998.
4. Uglova E.V. Hormonal response to the correction of congenital heart defects in hypothermia with fad without perfusion: abstract of thesis...candidate of medical sciences. Novosibirsk, 1998.
5. Bridgewater B., Grayson A.D., Jackson M. et al. Surgeon specific mortality in adult cardiac surgery: comparison between crude and risk stratified data // BMJ. 2003. 327. 13–17.
6. Das S.K., Cassidy J.T., Petty R.E. Antibodies against heart muscle and nuclear constituents in cardiomyopathy // Am. Heart. J. 1972. 83. 159–166.
7. Deibert D.C., De Fronzo R.A. Epinephrine-induced insulin resistance in man // J. Clin. Invest. 1980. 65. 717–721.
8. Fuchs C., Brasche M., Spieckermann P., Kirchhoff G. et al. Divalent ions and myocardial function during cardiopulmonary bypass (CPB). Changes of total calcium, ionized calcium, and magnesium in plasma // J. Cardiovasc. Surg. 1975. 16. (5). 476–483.
9. Goldthorpe F.C., Dougherty T.F. Effect of cortisone treatment on shock induced by thermal burns // Am. J. Physiol. 1951. 167. 787–788.
10. Holzinger C., Schllammer A., Imhof M. et al. Phenotypic patterns of mononuclear cells in dilated cardiomyopathy // Circulation. 1995. 92. 2876–2885.
11. Jefferies W.M. Cortisol and immunity // Med. Hypotheses. 1991. 34. 198–208.
12. Kapadia S.R. Cytokines and heart failure// Cardiol Rev. 1999. 7. (4). 196–206.
13. Komatsu R., Nakagawa M., Harada M., Tanaka Y. Changes in plasma and urinary calcium levels during cardiopulmonary bypass // Masui. 1993. 42. (12). 1788–1792.
14. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Boboshko V.A. et al. Preoperative total lymphocyte count in peripheral blood as a predictor of poor outcome in adult cardiac surgery// J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2011. 25. (6). 975–980.
15. Munck A., Guyre P.M. Glucocorticoid physiology, pharmacology and stress // Adv. Exp. Med. Biol. 1986. 196. 81–96.
16. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure// Eur. Heart. J. 2001. 22. 1527–1560.
17. Selye H., Dozne C., Bassett L., Whittaker J. On the therapeutic value of adrenal cortical hormones in traumatic shock and allied conditions // Can. Med. Assoc. J. 1940. 43. 1–8.
18. Von Haehling S., Doehner W., Anker S.D. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure// Cardiovasc. Res. 2007. 73. 298–309.
19. Waldhaus W.K., Gasic S., Bratusch-Marrain P. et al. Effect of stress hormones on splanchnic substrate and insulin, disposal after glucose ingestion in healthy humans // Diabetes. 1987. 36. 127–135.
20. Won J.G., Tseng H.S., Yang A.H. et al. Intra-arterial calcium stimulation test for detection of insulinomas: detection rate, responses of pancreatic peptides, and its relationship to differentiation of tumor cells // Metabolism. 2003. 52. (1). 1320–1329.

INFLUENCE OF MALNUTRITION ON HORMONAL RESPONSE TO CARDIOSURGERY IN PATIENTS WITH ACQUIRED HEART DISEASE

**Anna Igorevna SUBBOTOVSKAYA, Lyubov Georgievna KNYAZ'KOVA,
Anna Nikolaevna SHILOVA, Vladimir Vladimirovich LOMIVOROTOV,
Anton Pavlovich SUBBOTOVSKIY, David Sergeevich SERGEEVICHEV,
Sergei Mikhailovich EFREMOV**

*Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology named
after Academician E.N. Meshalkin of Rusmedtechnology
630055 Novosibirsk, Rechnunovskaya str., 15*

Goal was to study the effects of malnutrition on hormone response to cardiosurgery in patients with acquired heart disease. Material and methods: 123 patients with acquired heart disease operated on cardiopulmonary bypass were examined. Serum albumin level, total lymphocyte count, cortisol and insulin were measured at three study phases (baseline, the end of operation, and 1st day after surgery). Results and discussion: Classic hormonal response on cardiosurgery, with characterized in increased cortisol at the end of operation and at the 1st day after operation, and increased level of insulin at the 1st day after operation was not found in patients with acquired heart disease with baseline serum albumin level below 40 g/L. It testifies to compensatory mechanisms exhaustion.

Key words: acquired heart disease, malnutrition, cortisol, insulin.

Subbotovskaya A.I. – junior researcher of the group of clinical immunology of clinic-biochemical laboratory, e-mail: rubanova_ai@mail.ru

Knyaz'kova L.G. – candidate of biological sciences, leading researcher of biochemical group of clinic-biochemical laboratory, e-mail: klg5151@mail.ru

Shilova A.N. – doctor of medical sciences, head of clinic-biochemical laboratory, e-mail: shilovaanna77@mail.ru

Lomivorotov V.V. – doctor of medical sciences, head of laboratory of anesthesiology and intensive care unit, e-mail: vvlom@mail.ru

Subbotovskiy A.P. – resident of laboratory of anesthesiology and intensive care unit, e-mail: subbotovsky_ap@mail.ru

Sergeevichev D.S. – candidate of biological sciences, head of laboratory of experimental surgery and morphology, e-mail: d_sergeevichev@nricp.ru

Efremov S.M. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of anesthesiology and intensive care unit, e-mail: sergefremov@mail.ru