

А.И. Субботовская, Л.Г. Князькова, В.В. Ломиворотов, А.Н. Шилова,
А.П. Субботовский, В.С. Козырева, И.И. Ащепкова, С.М. Ефремов

Влияние сердечной недостаточности на формирование нутритивной недостаточности у пациентов с приобретенными пороками сердца

ФГБУ «НИИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздравсоцразвития
России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
crsc@niicr.ru

УДК 616.12-007-089.152
ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию
7 февраля 2012 г.

© А.И. Субботовская,
Л.Г. Князькова,
В.В. Ломиворотов,
А.Н. Шилова,
А.П. Субботовский,
В.С. Козырева,
И.И. Ащепкова,
С.М. Ефремов, 2012

Изучена роль сердечной недостаточности в формировании нарушений нутритивного статуса у пациентов, нуждающихся в хирургической коррекции приобретенного порока сердца (ППС). Установлена отрицательная корреляционная зависимость уровня натрийуретических пептидов (НУП) в плазме с сывороточным уровнем альбумина и абсолютным количеством лимфоцитов. Развитие у пациентов с ППС хронической сердечной недостаточности, сопровождающееся увеличением плазменного уровня НУП, является одной из причин снижения сывороточного уровня альбумина и формирования нутритивной недостаточности. Ключевые слова: нутритивная недостаточность; приобретенные пороки сердца; BNP; NT-proBNP.

Около половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) умирают в течение 4 лет после постановки диагноза. Прогноз ухудшается при констатации у пациента синдрома сердечной кахексии. Патофизиологической основой протекающих процессов считается нарушение нейрогуморальной регуляции, активация воспалительного ответа, которые сопровождаются дисбалансом интенсивности реакций анаболизма и катаболизма [6, 7]. Существуют различные классификации для оценки выраженности СН, основанные как на данных физического обследования, так и на инструментальных и лабораторных данных. Концентрация в плазме крови НУП: мозгового НУП (BNP) и N-концевого мозгового НУП (NT-proBNP) – коррелирует с тяжестью и прогнозом течения хронической СН [3, 5].

Особого внимания заслуживает нутритивный статус пациентов старшей возрастной группы, так как для них характерны высокая распространенность нутритивной недостаточности (НН), что связывают с накоплением с возрастом хронических заболеваний органов и систем. При воздействии стресс-факторов пожилые люди чаще, чем более молодые, теряют аппетит, что дополнительно снижает резервные возможности организма. Рядом авторов обнаружено, что среди госпитализиро-

ванных пациентов старшей возрастной группы широко распространена анорексия и, как следствие, нарушение потребления питательных веществ ниже базальной нормы, что приводит к снижению веса [1, 6].

Широко используемыми маркерами нутритивного статуса являются индекс массы тела, абсолютное количество лимфоцитов, концентрация в сыровотке крови альбумина, общего белка, показателей липидного обмена (триглицериды, холестерин и его фракции, свободные жирные кислоты). Целью исследования было изучить влияние СН на нутритивный статус больных с ППС, оперируемых в условиях искусственного кровообращения (ИК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 123 пациента, которым проводились плановые операции по хирургической коррекции ППС. Наиболее частой причиной формирования ППС в исследуемой группе была хроническая ревматическая болезнь сердца – 88 случаев (71,6%). Поражение клапанов сердца наблюдалось у 20 пациентов (16,3%), синдрома дисплазии соединительной ткани у 9 (7,3%), после предшествующей коррекции ВПС у 3 (2,4%), в ходе прогрессирования ИБС у 3 (2,4%).

Продолжительность ИК составила 98 (75,5:133,5) мин. Перфузия длительностью более 2 ч имела место у 38 (30,8%) пациентов. Время пережатия аорты составило 75 (53:102) мин. Искусственная вентиляция легких после операции продолжалась в течение 8 (5:11,5) ч. Пребывание в послеоперационной палате составило в среднем от 2 до 3 суток; время госпитализации после операции – 20 (17:27) суток.

Сывороточную концентрацию альбумина оценивали 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). Плазменную концентрацию BNP определяли с использованием коммерческих тест-систем для автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора «Architect i2000SR» («Abbott», США). Уровень NT-proBNP измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя к тест-системе «NT-proBNP» («BioMedica», Словения).

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS v. 17.0. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Шапиро – Вилка. Для оценки достоверности разли-

чий выборки, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерии Манна – Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одна из гипотез заключается в том, что прогрессирование СН способствует формированию нарушений нутритивного статуса у больных с сердечно-сосудистой патологией. Циркулирующий в крови уровень НУП BNP и NT-proBNP наиболее специфично характеризует степень СН, в связи с чем были исследованы уровни мозгового НУП и его N-терминального пропептида у пациентов с ППС с признаками НН и без нее. По исходному уровню сывороточного альбумина пациенты были разделены на две группы: I а – более 40 г/л и II а – менее 40 г/л. В ходе исследования выявлено, что у 52,6% пациентов I а группы уровень NT-proBNP выше верхней границы нормы, которая составляет 125 пг/мл, а у 58,9% больных концентрация BNP превышает нормальные значения (100 пг/мл). У 90% пациентов II а группы обнаружено повышение концентраций как NT-proBNP, так и BNP.

У пациентов без лабораторных признаков НН выявлено статистически значимое снижение плазменной концентрации BNP на 35% к концу оперативного вмешательства и увеличение уровня NT-proBNP в 3,7 раза и BNP в 1,9 раза на утро первых суток послеоперационного пери-

Динамика натрийуретических пептидов в группах пациентов, M (Q25:Q75), достоверность различий между группами по критерию Фридмана (p), Вилкоксона ($p_{M/Z}$)

Показатели	Исходно	Конец операции	1-е сутки после операции	p	$p_{M/Z}$
Группа I а, уровень альбумина более 40 г/л					
BNP, пг/мл	139,5 (65,4:218,2)	90,5 (44,4:173,1)	262,6 (156,4:524,8)	$p < 0,001$	$p_{исх/ко} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$ $p_{исх/1с} < 0,001$
NT-proBNP, пг/мл	160,32 (16,19:406,97)	134,44 (15,49:401,87)	599,59 (232,98:1360,56)	$p < 0,001$	$p_{исх/1с} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$
Группа II а, уровень альбумина менее 40 г/л					
BNP, пг/мл	774,65 (258,4:2656,45)	511,4 (230,93:1588,45)	1159,5 (467,45:2072,3)	$p = 0,15$	ns
NT-proBNP, пг/мл	900,71 (610,50:2233,38)	437,71 (201,79:1215,84)	1717,29 (1043,54:2014,48)	$p = 0,042$	$p_{исх/ко} = 0,037$
Группа I б, более 1500×10^6 кл/л					
BNP, пг/мл	135,9 (65,0:217,35)	192,5 (99,4:387,22)	650,15 (274,6:1374,38)	$p < 0,001$	$p_{исх/ко} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$ $p_{исх/1с} < 0,001$
NT-proBNP, пг/мл	160,32 (16,18:434,22)	145,23 (15,37:415,00)	563,90 (198,39:1313,15)	$p < 0,001$	$p_{исх/1с} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$
Группа II б, менее 1500×10^6 кл/л					
BNP, пг/мл	295,7 (159,35:709,9)	241,1 (114,9:860,15)	283,2 (113,8:866,65)	$p = 0,395$	ns
NT-proBNP, пг/мл	360,59 (143,63:1055,58)	298,43 (64,69:640,06)	1499,84 (838,24:1925,27)	$p = 0,001$	$p_{исх/1с} = 0,015$ $p_{ко/1с} = 0,012$

ода (таблица). У пациентов с концентрацией альбумина в сыворотке менее 40 г/л статистически значимых изменений плазменного уровня BNP на выбранных этапах обнаружено не было. Отмечено достоверное снижение уровня NT-proBNP на 50% к концу оперативного вмешательства. Аналогичная картина наблюдается при анализе плазменных концентраций NT-proBNP, т. е. превышение нормальных значений в 7,2 раза и на 28,3% перед операцией, в 5,6 раза и на 8% после оперативного вмешательства, в 13,7 и 4,8 раза на утро первых суток послеоперационного периода в группах с концентрацией альбумина в сыворотке менее и более 40 г/л соответственно.

Выявлены статистически значимые более высокие концентрации НУП на всех исследуемых этапах в II a группе по сравнению с пациентами I a группы ($p < 0,05$). Выявлена слабая отрицательная корреляция исходного сывороточного уровня альбумина и исходного уровня BNP ($r = -0,418$; $p < 0,001$) и NT-proBNP ($r = -0,405$; $p < 0,001$), что свидетельствует о роли СН в процессах синтеза альбумина в печени. При исследовании концентраций НУП в плазме крови пациентов I b группы выявлено, что уровни BNP на 36%, а NT-proBNP на 29% превышают верхнюю границу нормальных значений в 100 и 125 пг/мл. В I b группе обнаружено, что уровень BNP возрастает к концу оперативного вмешательства на 41,6% по сравнению с исходными значениями, а на утро первых суток послеоперационного периода – в 3,4 раза по сравнению с предыдущим этапом (таблица).

При анализе значений NT-proBNP на исследуемых этапах статистически значимых различий между исходным и послеоперационным уровнем выявлено не было. Следует отметить, что в 1-е сутки после хирургической коррекции ППС наблюдается достоверное увеличение плазменной концентрации NT-proBNP более чем в 3 раза по сравнению как с исходными, так и с послеоперационными значениями. В ходе исследования выявлено, что снижение лимфоцитов ниже пограничного значения в 1500×10^6 кл/л наблюдается у 12% пациентов (II b группа), которым показана хирургическая коррекция ППС. Уровень BNP в этой группе больных превышал верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза и не изменялся на исследуемых этапах. На утро первых суток послеоперационного периода отмечалось достоверное увеличение NT-proBNP в 4,2 раза по сравнению с исходными и послеоперационными значениями.

В II b группе концентрация BNP была достоверно выше на исходном и послеоперационном этапах, чем в I b группе, значимых различий уровня NT-proBNP на этих этапах не получено. В то же время на утро первых суток послеоперационного периода в II b группе обнаружено достоверное увеличение в 2,5 раза концентрации NT-proBNP по сравнению с группой пациентов с нормальным количеством лимфоцитов. Таким образом, установленная отрицательная корреляционная зависимость между показателями нутритивного статуса и НУП свидетельствует о роли СН в формировании нарушений нутритивного статуса.

Прогрессирование СН, которая сопровождается увеличением продукции мозгового НУП желудочками сердца, вызывает в организме комплекс компенсаторных реакций, что в конечном итоге выражается в дисбалансе процессов анаболизма – катаболизма, что клинически выражается признаками нутритивной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании была изучена связь плазменного уровня НУП BNP и NT-proBNP и маркеров НН у пациентов, нуждающихся в хирургической коррекции ППС. При изучении динамики содержания НУП у пациентов с ППС без признаков НН (альбумин > 40 г/л и/или абсолютное количество лимфоцитов $> 1500 \times 10^6$ кл/л) обнаружено статистически значимое увеличение BNP к концу оперативного вмешательства, в то время как для NT-proBNP отмечена лишь тенденция к снижению и увеличение концентрации НУП на утро первых суток послеоперационного периода.

BNP и NT-proBNP образуются путем протеолитического расщепления молекулы proBNP, причем гормональной активностью обладает BNP, а NT-proBNP является побочным продуктом при образовании BNP, который вырабатывается желудочками сердца в ответ на растяжение или ишемию стенки миокарда. Снижение BNP к концу операции может быть объяснено исключением работы сердца при использовании аппарата ИК при коррекции ППС. Таким образом, отсутствие сердечных сокращений во время операции способствует снижению концентрации гормонально активной формы НУП в плазме. Сохранение концентрации NT-proBNP на дооперационном уровне объясняется большей длительностью жизни этой молекулы по сравнению с BNP (1,5–2,0 ч NT-proBNP против 20–25 мин BNP).

В 1-е сутки после операции были увеличены концентрации BNP и NT-proBNP по сравнению с исходным и послеоперационным уровнем. Синтез и выброс в кровоток BNP стимулируется не только растяжением стенок желудочков сердца, но и гипоксическим состоянием миокарда. При проведении ИК к факторам операционной агрессии миокарда относятся ишемия миокарда, степень которой пропорциональна длительности ИК, а также реперфузия сердца после окончания ИК.

В нашем исследовании длительность ИК составила 98 (75,5:133,5) мин, из них в течение 75 (53:102) мин аорта была пережата, т. е. сердце было функционально не активно. В то же время в группе пациентов с сывороточной концентрацией альбумина менее 40 г/л уровень гормонально активного BNP в плазме не изменялся на этапах исследования. Стресс-индуцированное увеличение продукции BNP следует рассматривать как адаптивную реакцию сердца. Демонстрируемое отсутствие изменений в концентрации BNP при воздействии факторов хирургической агрессии свидетельствует об источе-

нии функциональных резервов миокарда у пациентов со сниженным уровнем альбумина. Аналогичная картина динамики уровня BNP наблюдалась в группе пациентов с исходным абсолютным количеством лимфоцитов менее $1\,500 \times 10^6$ кл/л, хотя следует отметить, что у этих пациентов содержание BNP в плазме было в 2,5 раза меньше по сравнению с пациентами с сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л (774,65 против 295,7 пг/мл).

При сравнении пациентов с признаками СН и без нее обнаружены статистически значимо более высокие концентрации BNP и NT-proBNP на всех исследуемых этапах в группе с сывороточной концентрацией альбумина менее 40 г/л. Сравнительный анализ значений НУП в группах пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов более и менее $1\,500 \times 10^6$ кл/л выявил достоверные различия в исходном и послеоперационном уровне BNP и концентрации NT-proBNP в 1-е сутки послеоперационного периода, что означает сохранение стресс-индуцированной реакции миокарда на операционную агрессию у пациентов с низким исходным абсолютным количеством лимфоцитов.

О связи уровня BNP и сывороточного уровня альбумина свидетельствует обнаруженная нами корреляционная зависимость ($r = -0,418$; $p < 0,001$). Увеличение сердечной продукции BNP ассоциировано со снижением печеночного синтеза альбумина, а отсутствие стресс-индуцированного ответа сердца на хирургическое вмешательство свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей организма. Таким образом, снижение сывороточной концентрации альбумина сигнализирует о декомпенсации СН у пациентов с приобретенными пороками сердца.

Степень СН влияет не только на интенсивность синтеза альбумина, но и на абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови, о чем свидетельствует отрицательная корреляционная зависимость уровня BNP и абсолютного количества лимфоцитов ($r = -0,243$; $p = 0,008$). Возможным патофизиологическим механизмом снижения лимфоцитов в циркулирующей крови может быть угнетение пролиферации лимфоидного ростка кроветворения в пользу эритроидного. Гипоксия, возникающая при нарушении перфузии органов, стимулирует выработку транскрипционного фактора HIF-1, который регулирует активность генов эритропоэтина и VEGF [4]. Усиление экспрессии гена эритропоэтина приводит к увеличению продукции почками эритропоэтина, который, дистантно воздействуя на костный мозг, стимулирует эритропоэз и подавляет пролиферацию лимфоидных клеток [2].

Таким образом, снижение абсолютного количества лимфоцитов свидетельствует о прогрессировании СН, подключении адаптивных механизмов, но при этом еще остается функциональный резерв для реализации ответа на стресс. По-видимому, снижение абсолютного количества лимфоцитов является первым сигналом процессов

формирования СН вследствие СН как результате нарушения структуры клапанного аппарата сердца. Дальнейшее прогрессирование СН приводит к каскаду реакций, которые вызывают нарушение печеночного синтеза альбумина. В свою очередь, снижение сывороточного уровня альбумина может сигнализировать о срыве компенсаторных механизмов и развитии СН, на что указывает увеличение уровня НУП. Уровень НУП в плазме, который служит маркером развития СН у больных с ППС, характеризуется отрицательной корреляционной зависимостью с сывороточным уровнем альбумина и абсолютным количеством лимфоцитов и является одной из причин формирования нутритивной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cederholm T., Hellstrom K. // Gerontology. 1992. V. 38. P. 105–110.
2. Chandel N.S., Maltepe E., Goldwasser E. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. № 95. P. 11715–11720.
3. Maeda K. et al. // American Heart J. 1998. V. 135. P. 825–832.
4. Minchenko O. et al. // FEBS Lett. 2003. № 554. P. 264–270.
5. Passino C., Severino S., Poletti R. et al. // J. American College Cardiology. 2006. V. 7. P. 1835–1839.
6. Remme W.J., Swedberg K. // Eur. Heart. J. 2001. V. 22. P. 1527–1560.
7. Von Haehling S. et al. // Cardiovasc. Res. 2007. V. 73. P. 298–309.

Субботовская Анна Игоревна – младший научный сотрудник ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Князькова Любовь Георгиевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Ломиворотов Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Шилова Анна Николаевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинико-биохимических исследований ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Субботовский Антон Павлович – стажер-исследователь ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Козырева Виктория Сергеевна – врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Ащепкова Ирина Игоревна – врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Ефремов Сергей Михайлович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).