

ПРОЦЕССЫ КАТАБОЛИЗМА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В. В. Ломиворотов

ФГУ Новосибирский научно-исследовательский институт
патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию;
Отдел анестезиологии и реаниматологии

Catabolic Processes in Cardiosurgical Patients

V. V. Lomivorotov

Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Ye. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology,
Federal Agency for Health Care and Social Development

Цель исследования. Оценка процессов катаболизма и анаболизма у кардиохирургических больных при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. **Материалы и методы.** Обследован 71 пациент с ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. В плазме крови определяли уровень кортизола, адреналина, инсулина, соматотропного гормона и альбумина. Забор проб крови и сбор суточной мочи для определения суточной экскреции азота проводился на следующих этапах: 1 – до оперативного вмешательства; 2–1-е сутки после операции (п/о); 3–3-и сутки п/о; 4–7-е сутки п/о; 5–14-е сутки п/о; 6–21-е сутки п/о. **Результаты.** Суточная экскреция азота у больных ИБС до операции составила $10,4 \pm 1,0$ г/сут. Достоверное увеличение экскреции азота на 66%, до $17,3 \pm 1,6$ г/сутки ($p < 0,01$), происходило к 3-м суткам послеоперационного периода. У больных ППС исходная суточная экскреция азота с мочой составила $11,9 \pm 1,7$ г/сутки. К 3-м суткам после операции происходило увеличение этого показателя в 1,4 раза – до $16,3 \pm 2,0$ г/сутки. Достоверное увеличение суточной экскреции азота до $17,1 \pm 1,2$ г/сутки происходило к исходу первой недели после операции ($p < 0,05$), превышая исходные значения на 44%. Максимального уровня экскреция азота достигала к исходу 14-х суток после операции – $17,2 \pm 1,6$ г/сутки ($p < 0,05$). К моменту выписки больных из стационара экскреция азота превышала исходный предоперационный уровень на 23% ($p > 0,05$). Увеличение суточной экскреции азота у кардиохирургических больных происходило на фоне повышения концентрации стрессовых гормонов кортизола и адреналина. **Заключение.** Выраженность катаболических реакций после кардиохирургических вмешательств зависит от вида сердечной патологии. У больных ишемической болезнью максимальная выраженность катаболических реакций регистрируется на третьи сутки послеоперационного периода, тогда как у больных приобретенными пороками сердца продолжается до трех недель после операции. **Ключевые слова:** катаболизм, анаболизм, суточная экскреция азота, кардиохирургические вмешательства, искусственное кровообращение.

Objective: to evaluate catabolic and anabolic processes in cardiosurgical patients during heart operations under extracorporeal circulation. **Subjects and methods.** Seventy-one patients with coronary heart disease (CHD) and acquired cardiac defects (ACD), who had been operated on under extracorporeal circulation, were examined. The plasma levels of cortisol, adrenaline, insulin, growth hormone, and albumin were measured. For determination of daily nitrogen excretion, blood and diurnal urine were sampled at the following stages: 1) before surgery; 2) postoperative (PO) day 1; 3) PO day 3; 4) PO day 7; 5) PO day 14; 6) PO day 21. **Results.** The preoperative daily nitrogen excretion in CHD patients was 10.4 ± 1.0 g/day. By PO day 3, there was a significant increase in nitrogen excretion by 66%, up to 17.3 ± 1.6 g/day ($p < 0.01$). In ACD patients, the baseline daily urinary nitrogen excretion was 11.9 ± 1.7 g/day. By PO day 3, there was a 1.4-fold increase in this index – up to 16.3 ± 2.0 g/day. Daily nitrogen excretion significantly increased up to 17.1 ± 1.2 g/day by the end of the first PO week ($p < 0.05$), by exceeding the baseline values by 44%. Nitrogen excretion peaked by the end of PO days 14 (17.2 ± 1.6 g/day ($p < 0.05$)). By hospital discharge, nitrogen excretion was 23% greater than its baseline preoperative level ($p > 0.05$). In cardiosurgical patients, an increase in daily nitrogen excretion occurred with the elevated concentrations of the stress hormones cortisol and adrenaline. **Conclusion.** The magnitude of catabolic reactions after cardiosurgical interventions depends on the type of cardiac disease. In patients with CHD, the maximum catabolic reactions were recorded on PO day 3 whereas in those with ACD, they continued within three weeks postoperatively. **Key words:** catabolism, anabolism, daily nitrogen excretion, cardiosurgical interventions, extracorporeal circulation.

Оперативные вмешательства сопровождаются активацией процессов катаболизма, которые являются неотъемлемой частью ответной реакции организма на стрессовое воздействие и зависят от степени тяжести

хирургической травмы [1]. Пионерские исследования F. D. Мооге в Гарвардской медицинской школе [2] привели к более полному пониманию процессов катаболизма в ответ на повреждение, включая оперативное

Характеристика искусственного кровообращения и послеоперационного периода у больных ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца

Показатель	ИБС	ППС
Время ИК, мин	104,7±6,4	115,1±5,4
Температура, °С	32,3±0,1	31,9±0,4
Окклюзия аорты, мин	61,3±2,8	81,9±3,4
ИВЛ, час	12,4±0,6	17,6±1,3
Пребывание в послеоперационной палате, сутки	2,1±0,1	4,2±0,3
Время госпитализации после операции, сутки	17,8±0,5	24,6±0,8

вмешательство. Оперативные вмешательства сопровождаются усиленным протеолизом и увеличенной экскрецией азота, величина потерь которого прямо связана с тяжестью операционной травмы [3].

Кардиохирургические вмешательства, в силу специфических причин их обеспечения, относятся к разряду выраженной хирургической травмы, при которой катаболические процессы занимают довольно продолжительное время. Усиленная деградация белков при воздействии на организм факторов операционной агрессии имеет огромное биологическое значение. В первую очередь деградации подвергаются белки с закончившимся периодом жизни, что дает возможность их замены новыми [4]. Кроме того, большая часть аминокислот после их дезаминирования используется в процессах глюконеогенеза, в значительной мере обеспечивая энергией интенсивно протекающие в организме процессы [5].

Однако, несмотря на значительное количество исследований, посвященных метаболическим сдвигам у кардиохирургических больных, данные, касающиеся изучения процессов катаболизма у больных после кардиохирургических вмешательств немногочисленны и противоречивы [6, 7]. Кроме того, в литературе отсутствуют данные о катаболических процессах в послеоперационном периоде в зависимости от вида сердечной патологии. Между тем, успех оперативного вмешательства во многом определяется дифференцированным подходом к пациенту, который должен базироваться на ответной реакции организма на хирургические воздействия.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка процессов катаболизма и анаболизма у кардиохирургических больных при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы

После получения разрешения этического комитета и информированного согласия больных, был обследован 71 пациент с ишемической болезнью сердца ($n=38$ больных) и приобретенными пороками сердца ($n=33$ больных), оперированных в условиях искусственного кровообращения. Всем пациентам ИБС выполнялась реваскуляризация миокарда, пациентам с ППС проводилось протезирование клапанов сердца. Краткая характеристика искусственного кровообращения и течения послеоперационного периода у оперированных больных представлена в табл. 1.

В плазме крови определяли уровень кортизола, адреналина, инсулина, соматотропного гормона и альбумина. Забор проб крови и сбор суточной мочи для определения суточной экскреции азота проводился на следующих этапах: 1 — до

оперативного вмешательства; 2—1-е сутки после операции; 3—3-и сутки п/о; 4—7-е сутки п/о; 5—14-е сутки п/о; 6—21-е сутки п/о.

Уровень гормонов в крови определяли иммуноферментным методом, используя для кортизола наборы реагентов фирмы «Алкор-Био» (Россия), инсулина — фирмы «DRG» (Германия), соматотропного гормона (СТГ) — фирмы «ХЕМА» (Россия). Для определения адреналина в крови использовали метод высокочувствительной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Уровень альбумина в крови определяли с помощью стандартных наборов реагентов фирм «Bioscop» (Германия) на биохимических анализаторах FP-901, «VERNO» (Италия).

Количество азота в моче определяли на CHN-анализаторе (модель № 185, фирма Hewlett-Packard, США). Исследование суточной экскреции азота осуществлялось у больных, не получавших диуретической терапии с 3-х суток послеоперационного периода.

Статистический анализ выполнен с помощью программы статистической обработки Statistica 5.0 для Windows. Данные с отсутствием нормального распределения представлены как медиана, 25 и 75 процентиля с анализом Mann-Whitney. Данные с нормальным распределением представлены как среднее и ошибка среднего ($M \pm m$), t -тест ($p < 0,05$). Использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Исходя из того, что суточная экскреция азота с мочой является одним из главных показателей катаболизма, мы оценили его экскрецию у больных ИБС и ППС на этапах послеоперационного периода.

Суточная экскреция азота у больных ИБС до операции составила $10,4 \pm 1,0$ г/сут. Из-за большого объема форсированного диуреза в первые сутки послеоперационного периода суточный азот в моче не определялся. Достоверное увеличение экскреции азота на 66%, до $17,3 \pm 1,6$ г/сутки ($p < 0,01$), происходило к 3-м суткам послеоперационного периода, что свидетельствовало о максимально выраженных реакциях катаболизма на этом этапе.

По данным ряда авторов, уровень альбумина является интегральным показателем нутритивного статуса организма и его значительное снижение как в до-, так и в послеоперационном периоде считают прогностически неблагоприятным признаком у кардиохирургических больных [8]. Анализируя содержание альбумина в послеоперационном периоде было обнаружено, что его максимальное снижение до $34,4 \pm 0,5$ г/л также происходило к 3-м суткам послеоперационного периода ($p < 0,001$).

Таблица 2

Суточная экскреция азота и содержание альбумина у больных ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца

Этапы	ИБС		ППС	
	суточная экскреция азота, г/сут (n=13)	альбумин, г/л (n=38)	суточная экскреция азота, г/сут (n=15)	альбумин, г/л (n=35)
1	10,4±1,0	45,0±0,9	11,9±1,7	43,5±1,1
2	—	35,3±0,7***	—	35,6±0,9***
3	17,3±1,6**	34,4±0,5***	16,3±2,0	34,3±0,7***
4	13,1±0,8	38,7±0,7***	17,1±1,2*	35,7±0,8***
5	11,6±0,9	41,1±0,9**	17,2±1,6*	39,4±0,9**
6	12,0±0,9	41,2±2,1	14,7±1,7	40,9±1,2

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями; *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Многочисленными исследованиями было показано, что отрицательный азотистый баланс при стрессе в значительной мере обусловлен повышением содержания в крови кортизола и адреналина [9, 10]. Повышение концентрации стрессовых (контринсулярных) гормонов в ответ на экстремальное воздействие в конечном итоге направлено на увеличение содержания в крови глюкозы — основного источника энергии в организме. Если учесть, что эндогенные запасы глюкозы (в виде гликогена) невелики и их истощение происходит в течение 24 ч, то основным субстратом для глюконеогенеза становятся белки и липиды.

У обследованных нами больных в послеоперационном периоде концентрация кортизола превышала исходные значения этого показателя, достигая достоверных отличий к исходу 7-х суток послеоперационного периода ($p < 0,001$). Параллельно с возрастанием уровня кортизола в послеоперационном периоде увеличивался уровень другого стрессового гормона — адреналина. Концентрация адреналина достигала максимальных значений к исходу первых суток после операции, превышая исходные значения в 4,2 раза ($p < 0,01$).

Наличие отрицательной корреляции между уровнем альбумина в крови и суточной экскрецией азота с мочой на 3-и ($r = -0,81$, $p < 0,05$) и 7-е сутки ($r = -0,54$, $p < 0,05$) и отрицательной корреляции между концентрацией кортизола и альбумином на 3-и сутки послеоперационного периода ($r = -0,37$, $p < 0,05$) может говорить о быстром расходовании этого наиболее доступного депо аминокислот под влиянием основного стрессового гормона — кортизола.

К исходу 7-х суток после операции суточная экскреция азота снижалась до $13,1 \pm 1,3$ г/сутки, оставаясь выше исходных значений на 26 % ($p > 0,05$).

Подобная динамика, очевидно, была связана с началом анаболической фазы и нормализацией азотистого баланса. Длительность и выраженность катаболической фазы стресса при оперативных вмешательствах препятствует в ближайшие дни послеоперационного периода реализации фазы долговременной адаптации. В течение этого периода в результате направленного синтеза белка и увеличения мощности функционирующих структур повышается резистентность организма. Одновременно с процессами катаболизма в организме

запускаются и анаболические процессы, конечной целью которых является восстановление нарушенного гомеостаза. Именно от времени наступления анаболических реакций во многом зависит развитие адаптивных реакций организма и исход оперативного лечения.

Обнаруженное нами увеличение инсулина в 1,7 раза ($p < 0,05$) и СТГ в 3,2 раза к исходу первых суток после операции свидетельствует о запуске репаративных реакций одновременно с катаболическими. Умеренно выраженная обратная корреляция между уровнем инсулина и суточной экскрецией азота на 3-и ($r = -0,53$, $p < 0,05$) и 7-е сутки ($r = -0,47$, $p < 0,05$), а также уровнем СТГ и суточной экскрецией азота на 7-е сутки послеоперационного периода ($r = -0,41$, $p < 0,05$) подтверждает многочисленные данные об анаболическом действии этих гормонов [11, 12]. По нашим данным, тенденция к преобладанию анаболических процессов над катаболическими у больных ИБС выявляется со второй недели послеоперационного периода. Об этом свидетельствует уменьшение суточной экскреции азота при одновременном снижении уровня стрессовых и повышении содержания анаболических гормонов по сравнению с исходными значениями. К исходу 7-х суток после операции уровень инсулина превышал исходные значения на 39%, а СТГ — на 79% ($p > 0,05$).

У больных ППС исходная суточная экскреция азота с мочой составила $11,9 \pm 1,7$ г/сутки. К 3-м суткам после операции происходило увеличение этого показателя в 1,4 раза до $16,3 \pm 2,0$ г/сутки.

Достоверное увеличение суточной экскреции азота до $17,1 \pm 1,2$ г/сутки происходило к исходу первой недели после операции ($p < 0,05$), превышая исходные значения на 44%. Максимального уровня экскреция азота достигала к исходу 14-х суток после операции — $17,2 \pm 1,6$ г/сутки ($p < 0,05$). К моменту выписки больных из стационара экскреция азота превышала исходный предоперационный уровень на 23% ($p > 0,05$).

Исходное содержание альбумина составило $43,5 \pm 1,1$ г/л. Концентрация альбумина до 14-х суток послеоперационного периода оставалась достоверно ниже исходного уровня. Максимальное снижение уровня альбумина до $34,3 \pm 0,7$ г/л происходило к 3-м суткам послеоперационного периода. Нормализация этого по-

Таблица 3

Концентрация кортизола и адреналина у больных ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца

Этапы	ИБС		ППС	
	кортизол, нмоль/л (n=38)	адреналин, пг/мл (n=25)	кортизол, нмоль/л (n=33)	адреналин, пг/мл (n=28)
1	358 (262; 553)	49,0 (39,0; 73,0)	403,0 (253,0; 708,0)	83,3 (65,7; 128,0)
2	481 (216; 830)	204,0 (79,0; 262,0)**	507,0 (325,0; 838,0)	560,5 (284,0; 744,0)**
3	452 (344; 661)	120,0 (94,0; 489,0)	359,0 (251,0; 578,0)	184,0 (89,5; 285,5)
4	598 (412; 838)***	93,0 (41,0; 164,0)	427,0 (313,0; 623,0)	299,0 (66,0; 638,0)
5	614 (447; 684)	47,0 (29,0; 65,0)	422,5 (304,5; 527,5)	122,0 (83,0; 276,0)
6	416 (352; 559)	34,0 (25,0; 43,0)	556,0 (368,0; 601,7)	125,4 (67,8; 146,5)

Таблица 4

Концентрация инсулина и соматотропного гормона у больных ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца

Этапы	ИБС		ППС	
	инсулин, мкМЕ/мл (n=38)	СТГ, мкЕД/дл (n=25)	инсулин, мкМЕ/мл (n=33)	СТГ, мкЕД/дл (n=28)
1	12,4 (7,9; 18,4)	1,44 (0,69; 3,2)	7,4 (5,0; 14,3)	3,45 (1,35; 7,15)
2	21,0 (21,0; 31,8) *	4,7 (1,34; 7,7)	14,9 (9,6; 35,5)	7,2 (1,2; 26,7)
3	15,3 (12,4; 26,1)	2,5 (1,1; 5,1)	11,8 (6,8; 18,9)	2,1 (1,1; 9,3)
4	17,2 (13,3; 20,8)	2,59 (1,2; 5,34)	11,5 (8,0; 22,1)	5,0 (1,8; 9,2)
5	12,6 (8,9; 23,4)	1,94 (0,97; 4,2)	13,9 (7,9; 30,9)	2,3 (1,05; 5,0)
6	13,8 (7,1; 15,4)	0,9 (0,56; 7,19)	15,1 (8,1; 44,0)	1,4 (0,58; 6,5)

казателя регистрировалась лишь к исходу третьей недели после операции.

При анализе содержания катаболических гормонов у больных ППС было выявлено, что динамика изменений кортизола имела волнообразный характер (табл. 3), достигая максимальных значений — 556,0 (368,0; 601,7) нмоль/л к 21-м суткам послеоперационного периода. Концентрация адреналина к 1-м суткам п/о периода увеличивалась в 6,7 раз по сравнению с исходными значениями ($p<0,01$). Полной нормализации этого показателя не происходило даже к 21-м суткам послеоперационного периода. Такая динамика основных катаболических гормонов в определенной степени объясняет тот факт, что катаболическая фаза у больных приобретенными пороками сердца затягивается во времени.

Нормализация уровня протеинемии и снижение суточной экскреции азота происходило лишь к моменту выписки больных из стационара на фоне увеличения в крови концентрации инсулина до максимальных значений (в 2 раза, с 7,4 (5,0; 14,3) до 15,1 (8,1; 44,0) мкМЕ/мл по сравнению с исходным), что свидетельствует об усилении анаболических процессов.

Таким образом, как показали результаты проведенных нами исследований, интенсивность процессов катаболизма у различных категорий кардиохирургических больных имела свои отличия. У больных ИБС максимальная суточная экскреция азота регистрировалась на 3-и сутки послеоперационного периода, превышая исходные значения на 66%. Однако к исходу 21-х суток после операции величина этого показателя была выше исходных значений всего на 15%. Иная картина наблюдалась в группе больных с кла-

панной патологией. Максимальная суточная экскреция азота у них приходилась на первую и вторую неделю послеоперационного периода, превышая исходные значения на 44%. К моменту выписки больных из стационара этот показатель оставался выше предоперационных значений на 23%.

Очевидно, что более продолжительная и высокая активность катаболических процессов у больных ППС была связана с тем, что концентрация адреналина, одного из контринсулярных гормонов, у них была максимальной.

С другой стороны, выраженность катаболических реакций определяется концентрацией анаболических гормонов, и, прежде всего инсулина, концентрация которого у больных ППС была минимальной в течение первой недели после операции.

Необходимо отметить, что динамика катаболических процессов после кардиохирургических вмешательств неразрывно связана с возникновением и дальнейшим развитием анаболической фазы, также вызванной хирургической травмой. При этом следует подчеркнуть, что за течение анаболических процессов, направленных на выздоровление оперированных больных, ответственны инсулин и соматотропин [13]. Выброс инсулина и СТГ начинается в ближайшие часы и сутки после операции. При этом увеличение концентрации соматотропина в послеоперационном периоде более значительное по сравнению с другим анаболическим гормоном. Если нормализация уровня СТГ происходит к исходу третьей недели после операции, то концентрация инсулина у больных приобретенными пороками сердца остается на достаточно высоком уровне по сравнению с предоперационными значениями.

Есть все основания полагать, что это является противодействием той все еще сохраняющейся катаболической активности к моменту выписки больных клапанной патологией из стационара.

В связи с анализом динамики катаболической и анаболической фаз хирургической агрессии после операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения закономерно возникает вопрос о том, на каком этапе наступает равновесие между этими процессами. Согласно проведенным исследованиям, это равновесие, или его можно обозначить как плато, зависит от нозологической формы заболевания. У больных ИБС указанное выше плато наступает к исходу 7-х суток после операции, при приобретенной сердечной патологии это происходит к исходу второй недели послеоперационного периода, т. е. отодвигается не менее чем на одну неделю.

Литература

1. Gore D. C., O'Brien R., Reines H. D. Derangements in peripheral glucose and oxygen utilization induced by catabolic hormones. Crit. Care Med. 1993; 21: 1712–1716.
2. Moore F. D. The Metabolic care of the surgical patient. Philadelphia: W. B. Saunders; 1959.
3. Lund P., Williamson D. Inter-tissue nitrogen fluxes. Br. Med. Bul. 1985; 41 (3): 251–256.
4. Вуру А. А. Изменения белкового обмена в процессах адаптации. Физиологические проблемы адаптации. В кн.: Тез. докл. 4 Всесоюз. симпоз. по физиологическим проблемам адаптации. Тарту; 1984. 13–18.
5. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Медицина; 1981.
6. McKnight C. K., Elliott M. J., Pearson D. T. The effects of four different crystalloid bypass pump-priming fluids upon the metabolic response to cardiac operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1985; 90: 97–111.
7. Johnson D. J., Brooks D. C., Pressler V. M. Hypothermic anesthesia attenuates postoperative proteolysis. Ann. Surg. 1986; 204: 419–429.
8. Gibbs J., Cull W., Henderson W. et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: Results from the national VA surgical risk study. Arch. Surg. 1999; 134 (1): 36–42.
9. Bessey P. Q., Watterd J. M., Aoki T. T., Wilmore D. W. Combined hormonal infusion stimulates the metabolic response to injury. Ann. Surg. 1984; 200: 264–280.
10. Gelfand R. A., Matthews D. E., Bier D. M., Sherwin K. S. Role of counterregulatory hormones in the catabolic response to stress. J. Clin. Invest. 1984; 74: 2238–2248.
11. Fryburg D. A., Gelfand R. A., Barrett E. J. Growth hormone acutely stimulates muscle protein synthesis in normal humans. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 1991; 260: 499–504.
12. Kimball S. R., Vary T. C., Jefferson L. S. Regulation of protein synthesis by insulin. Ann. Rev. Physiol. 1994; 56: 321–348.
13. Jakob S. M., Ensinger H., Takala J. Metabolic changes after cardiac surgery. Curr. Opin Clin. Nutr. Metab. Care 2001; 4 (2): 149–155.

Заключение

Таким образом, было выявлено, что выраженность катаболической фазы после кардиохирургических вмешательств зависит от вида сердечной патологии. Наименьшая выраженность катаболических реакций регистрируется у больных ишемической болезнью сердца, наибольшая — у больных с приобретенной патологией сердца. Повышенная активность катаболических процессов у всех больных сохраняется к исходу третьей недели после операции.

Поступила 31.05.07