

**А. И. Субботовская, Л. Г. Князькова, А. Н. Шилова, В. В. Ломиворотов,  
А. П. Субботовский, Д. С. Сергеевичев, С. М. Ефремов**

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения  
им. акад. Е. Н. Мешалкина  
ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, 630055, Россия

E-mail: a\_subbotovskaya@nricrp.ru

### **ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Изучена динамика изменений воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10) после кардиохирургического вмешательства у пациентов с приобретенными пороками сердца, а также описаны особенности воспалительной реакции в зависимости от маркеров нутритивного статуса. Установлено, что у больных с признаками нутритивной недостаточности на первые сутки после операции сохранялся высокий послеоперационный уровень ИЛ-6. У пациентов с исходным сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л статистически значимо выявлен более высокий уровень СРБ по сравнению с пациентами с исходным уровнем альбумина более 40 г/л.

*Ключевые слова:* нутритивная недостаточность, приобретенные пороки сердца, ИЛ-6; ИЛ-10, С-реактивный белок.

Крайней степенью нутритивной недостаточности является кахексия, которая регистрируется у 12–15 % пациентов с застойной сердечной недостаточностью [1; 2]. Этот термин вошел во врачебную практику еще во времена Гиппократа и являлся прогнозом скорого летального исхода. Это состояние образно называют «лицом смерти» [3; 4]. Отмечено, что данный симптомокомплекс сопровождает терминальные стадии многих заболеваний, в том числе онкологических, СПИД, ревматоидного артрита, хронического гепатита и хронической сердечной недостаточности.

В настоящее время активно изучается роль иммунной системы в патогенезе сердечной и нутритивной недостаточности. Доказана роль активации иммуно-воспалительного ответа в патогенезе прогрессирования сердечной недостаточности ишемической этиологии, но в то же время неоднозначны данные об участии системы иммунитета при ишемической патологии сердечно-сосудистой системы.

**Цель** исследования – изучить влияние воспаления на формирование нутритивной недостаточности у пациентов с приобретенными пороками сердца, оперируемых в условиях искусственного кровообращения.

#### **Материал и методы**

В исследование включены 123 пациента, которые находились на стационарном лечении в связи с необходимостью хирургической коррекции приобретенного порока.

В качестве маркеров нутритивного статуса использовали сывороточную концентрацию альбумина и абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. Сывороточную концентрацию альбумина определяли методом с бромкрезоловым зеленым согласно инструкции к тест-системе «Альбумин-Ново» (ООО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime («ThermoFisherScientific», Финляндия). Абсолютное количество лимфоцитов исследовали на ге-

матологическом анализаторе Sysmex XT-1800 (Япония).

Для оценки воспалительной реакции определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и ИЛ-10. Уровень СРБ в сыворотке крови оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60 Prime («ThermoFisherScientific», Финляндия). Согласно рекомендациям производителя концентрацию СРБ до 10 мг/л исследовали с использованием высокочувствительной тест-системы для определения соединения в пределах от 0,3 до 10 мг/л («CRP-hs», «ThermoFisherScientific», Финляндия), при концентрациях более 10 мг/л измерение производилось комплектом реагентов для определения концентрации СРБ от 5 мг/л и выше («CRP», «ThermoFisherScientific», Финляндия). Уровень провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя к соответствующим тест-системам («Human IL-6 Platinum ELISA», «Human IL-10 Platinum ELISA», США).

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS 17.0. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Шапиро – Вилка. Для оценки достоверности отличий выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерии Манна – Уитни для независимых выборок и Вилкоксона – для зависимых. Отличия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и обсуждение**

Помимо концентрации сывороточного альбумина в диагностике нутритивной недостаточности используется абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. Значение  $1\ 500 \times 10^6$  кл/л считается пограничным. Таким образом, пациенты с приобретенными пороками сердца в зависимости от абсолютного количества лимфоцитов разделены на две группы: I-B – больные с содержанием лимфоцитов менее  $1\ 500 \times 10^6$  кл/л; II-B – лица с абсолютным количеством лимфоцитов, равным указанному значению или более него.

В зависимости от исходного уровня альбумина выборочная совокупность разбита на две группы: I-A – больные с сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л; II-A – лица с указанным показателем, равным или более 40 г/л.

В нашем исследовании в 71,6 % случаев причиной формирования приобретенного порока сердца была ревматическая болезнь сердца, в основе которой лежит иммуновоспалительная реакция организма на сердечную инфекцию. В связи с этим принята попытка выяснить влияние интенсивности воспаления на формирование нарушений нутритивного статуса у пациентов с приобретенными пороками сердца. Как известно, цитокины являются индуцибельными молекулами, которые необходимы для обеспечения клеточной кооперации при реализации специфического иммунного ответа на чужеродный антиген [5], что может объяснять отсутствие детектируемого уровня интерлейкинов у обследуемых пациентов без клинических проявлений инфекционного процесса. В то же время послеоперационный уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 позволяет оценить интенсивность воспалительного ответа на хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК). Так, к концу операции наблюдалось однонаправленное увеличение ИЛ-6 и -10 независимо от наличия у пациентов нутритивной недостаточности с последующим снижением в первые сутки послеоперационного периода (табл. 1, 2).

Выявленная реакция может быть связана в первую очередь с искусственным кровообращением, во время которого происходит контакт крови с чужеродными ареаكتивными поверхностями контуров аппарата для ИК. В организме человека выстилающий сосуды эндотелий несет на мембране своих клеток маркеры, позволяющие лимфоцитам, обеспечивающим иммунологический надзор, распознавать их как структуры собственного организма [5–7]. В случае же циркуляции крови по контурам аппарата для ИК такого контакта не происходит, что способно вызвать анергию лимфоцитов, так как, с одной стороны, условия антигенного окружения существенно изменились, что требует немедленного реагирования, а с другой стороны, чужеродного антигена не обнаружено, значит, клетки иммунной сис-

Таблица 1

Динамика воспалительных маркеров у обследованных пациентов групп I-A и I-B, M (Q<sub>25</sub>: Q<sub>75</sub>)

Показатель		Исходно	Окончание операции	Первые сутки после операции	$p_{M/r}$
Группа I-A	ИЛ-6, пг/мл	1,514 (0,0 : 9,33)	97,147 (61,92 : 163,18)	53,193* (45,96 : 94,37)	$p_{исх/ко} = 0,024$ $p_{исх/1с} = 0,015$
	ИЛ-10, пг/мл	0,0 (0,0 : 0,90)	173,01 (66,87 : 432,62)	0,0 (0,0 : 8,96)	$p_{исх/ко} = 0,015$ $p_{ко/1с} = 0,015$
	СРБ, мг/л	8,83* (6,23 : 17,73)	8,035* (5,19 : 11,09)	67,25 (54,80 : 107,89)	$p_{исх/1с} = 0,015$ $p_{ко/1с} = 0,015$
Группа II-A	ИЛ-6, пг/мл	0,0 (0,0 : 2,50)	62,85 (30,73 : 124,86)	29,07 (12,46 : 63,14)	$p_{исх/ко} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$ $p_{исх/1с} < 0,001$
	ИЛ-10, пг/мл	0,0 (0,0 : 0,0)	133,01 (63,71 : 292,00)	3,18 (0,0 : 8,63)	$p_{исх/ко} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$ $p_{исх/1с} < 0,001$
	СРБ, мг/л	2,24 (0,79 : 5,88)	2,75 (1,32 : 6,56)	60,10 (46,30 : 83,30)	$p_{исх/1с} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$

Примечание: в табл. 1 и 2 отмечена достоверность отличий между группами по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферони ( $p_{M/r}$ ) и по критерию Манна – Уитни (\*).

Таблица 2

Динамика воспалительных маркеров у обследованных пациентов групп I-B и II-B, M (Q<sub>25</sub>: Q<sub>75</sub>)

Показатель		Исходно	Окончание операции	Первые сутки после операции	$p_{M/r}$
Группа I-B	ИЛ-6, пг/мл	0,0 (0,0 : 3,66)	69,38 (17,82 : 144,95)	69,98* (9,50 : 118,93)	$p_{исх/ко} = 0,006$ $p_{исх/1с} = 0,003$
	ИЛ-10, пг/мл	0,0 (0,0 : 0,43)	107,48 (50,95 : 244,16)	2,02 (0,00 : 5,60)	$p_{исх/ко} = 0,003$ $p_{ко/1с} = 0,036$ $p_{исх/1с} = 0,003$
	СРБ, мг/л	4,57 (0,58 : 9,44)	2,62 (0,88 : 7,87)	61,75 (43,30 : 89,69)	$p_{исх/1с} = 0,003$ $p_{ко/1с} = 0,003$
Группа II-B	ИЛ-6, пг/мл	0,0 (0,0 : 2,79)	75,91 (33,58 : 128,07)	29,49 (13,16 : 62,14)	$p_{исх/ко} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$ $p_{исх/1с} < 0,001$
	ИЛ-10, пг/мл	0,0 (0,0 : 0,0)	144,88 (65,67 : 312,60)	3,33 (0,0 : 8,65)	$p_{исх/ко} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$ $p_{исх/1с} < 0,001$
	СРБ, мг/л	2,64 (0,97 : 6,99)	3,22 (1,41 : 6,93)	61,70 (46,5 : 83,3)	$p_{исх/1с} < 0,001$ $p_{ко/1с} < 0,001$

темы не должны развертывать каскад специфического иммунного ответа.

Способствовать анергии иммунной системы в этом случае может увеличение плазменной концентрации ИЛ-10, для которого описаны выраженные противовоспалитель-

ные эффекты. В нашем исследовании уровень ИЛ-10 многократно возрастал к концу оперативного вмешательства и возвращался к нулевым значениям уже на утро первых суток послеоперационного периода, что также укладывается в изложенную концеп-

цию. К концу оперативного вмешательства аналогичная картина наблюдалась у всех пациентов независимо от наличия признаков нутритивной недостаточности (см. табл. 1, 2).

В то же время параллельно противовоспалительному действию ИЛ-10, который является результатом контакта крови с контурами аппарата для ИК, в ходе хирургической травмы органов и тканей в организме накапливаются поврежденные элементы собственных клеток, которые расцениваются иммунной системой как чужеродный антиген. Так как антиген находится в основном в растворенной, а не во внутриклеточной форме, логичным было бы смещение баланса Th1 / Th2 в сторону гуморального ответа, что подтверждается работами ряда авторов [8–10]. Наше исследование не противоречит этой концепции; окончание оперативного вмешательства характеризовалось значительным увеличением плазменного уровня ИЛ-6 в обеих исследуемых группах (см. табл. 1, 2).

Следует отметить, что если отличий в интенсивности продукции ИЛ-6 к концу операции не выявлено, то в первые сутки послеоперационного периода в группах с признаками нутритивной недостаточности (группы I-A и I-B) уровень ИЛ-6 сохранялся на высоком уровне, в то время как у пациентов без признаков нутритивной недостаточности происходило статистически значимое снижение этого показателя. Снижение сывороточного уровня альбумина свидетельствует об уменьшении интенсивности анаболических процессов, а снижение количества лимфоцитов – об уменьшении клеток-эффекторов воспаления, но одновременно с этим синтез индуцибельных молекул поддерживается на повышенном уровне.

Отчасти это объясняется тем, что альбумин относится к белкам, синтезируемым с постоянной скоростью в организме, но при этом остается функциональный резерв пула незаменимых аминокислот для синтеза индуцибельных молекул при изменении условий среды. Известно, что провоспалительные ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  влияют на печень, вызывая усиление синтеза белков острой фазы, что в свою очередь приводит к переключению использования пула заменимых и незаменимых аминокислот на образование острофазных белков и ингибированию син-

теза альбумина [4]. Это подтверждает тот факт, что у пациентов с приобретенными пороками сердца с исходным сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л содержание СРБ до оперативного вмешательства оказалось достоверно выше, чем у пациентов с уровнем альбумина более данного значения.

Уровень СРБ в циркулирующем кровотоке отражает суммарную интенсивность воспалительных процессов, протекающих в организме. По своей опсонизирующей функции СРБ сходен с антителами, но при этом у него отсутствует высокая специфичность в отношении антигена. Повышение СРБ не может указать на характер и этиологию воспалительного процесса, но его уровень способен четко обозначить наличие какого-то воспалительного процесса в организме [9].

При изучении динамики сывороточной концентрации СРБ во всех группах получена аналогичная картина: к моменту окончания операции концентрация СРБ оставалась на дооперационном уровне, к первым суткам послеоперационного периода происходило резкое, статистически значимое увеличение СРБ. ИЛ-6, помимо локальных, имеет и системный эффект, который выражается в стимулирующем влиянии на печеночный синтез СРБ [4; 10]. Исходя из того, что в нашем исследовании к окончанию оперативного вмешательства обнаруживалось увеличение ИЛ-6, становится понятным последующее увеличение СРБ в первые сутки послеоперационного периода.

### Заключение

У пациентов с приобретенными пороками сердца, сывороточным уровнем альбумина менее 40 г/л повышенный уровень СРБ свидетельствует о переключении белкового синтеза в сторону продукции белков-эффекторов воспаления. Само же кардиохирургическое вмешательство приводит, с одной стороны, к активации гуморального звена иммунной системы, что выражается резким увеличением продукции ИЛ-6 к концу операции, с другой – к своеобразной анергии, вызванной гиперпродукцией противовоспалительного ИЛ-10. Для больных с признаками нутритивной недостаточности характерна большая интенсивность воспалительных реакций в первые сутки после-

операционного периода, что может являться источником дополнительного повреждения и, как следствие, увеличения риска развития послеоперационных осложнений.

### Список литературы

1. Anker S. D., Negassa A., Coats A. J., Afzal R., Poole-Wilson P. A., Cohn J. N. Prognostic Importance of Weight Loss in Chronic Heart Failure and the Effects of Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: An Observational Study // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 1077–1083.
2. Ломиворотов В. В., Ефремов С. М. Современные возможности нутритивной поддержки у кардиохирургических больных // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010. № 2. С. 57–61.
3. Katz A. M., Katz P. B. Diseases of the Heart in the Works of Hippocrates // *Br. Heart J.* 1962. Vol. 24. P. 257–264.
4. Арутюнов Г. П. Какексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? // *Сердечная недостаточность*. 2001. Т. 2, № 3. С. 12–18.
5. Goodman M. N. Interleukin 6 Induces Skeletal Muscle Protein Breakdown in Rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1994. Vol. 205. P. 182–185.

6. Xin X., Cai Y., Matsumoto K., Agui T. Endothelin Induced Interleukin 6 Production by Rat Aortic Endothelial Cells // *Endocrinology*. 1995. Vol. 136. P. 1322–1327.

7. Tsujinaka T., Fujita J., Ebisui C., Yano M., Kominami E., Suzuki K., Tanaka K., Katsume A., Ohsugi Y., Shiozaki H., Monden M. Interleukin 6 Receptor Antibody Inhibits Muscle Atrophy and Modulates Proteolytic Systems in Interleukin 6 Transgenic Mice // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. P. 244–249.

8. Субботовская А. И., Козырева В. С., Князькова Л. Г., Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Сергеевичев Д. С., Субботовский А. П., Сидельников С. Г. Субпопуляционный состав лимфоцитов после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011. № 3. С. 47–50.

9. McBride W. T., Armstrong M. A., McBride S. J. Immunomodulation: An Important Concept in Modern Anesthesia // *Anesthesia*. 1996. Vol. 51, № 5. P. 465–473.

10. Tarnok A., Schneider P. Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Pathways Contributing to Transient Systemic Immune Suppression // *Shock*. 2001. Vol. 16, suppl. 1. P. 24–32.

Материал поступил в редколлегию 13.02.2012

A. I. Subbotovskaya, L. G. Knyazkova, A. N. Shilova, V. V. Lomivorotov, A. P. Subbotovskij,  
D. S. Sergeevichev, S. M. Efremov

### FEATURES OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH ACQUIRED HEART DISEASE AND MALNUTRITION

Investigated the dynamics of changes in inflammatory markers (CRP, IL-6, IL-10) after cardiac surgery in patients with acquired heart disease, and were described the features of the inflammatory response depending on the markers of nutritional status. It was found that patients with malnutrition on the 1st day after surgery high postoperative levels of IL-6 were remained. In patients with baseline serum albumin level less than 40 g/l was observed significantly higher levels of CRP compared to patients with baseline albumin upper 40 g/l.

*Keywords:* malnutrition, acquired heart disease, IL-6, IL-10, C-reactive protein.