

(41,9%) могут получать лечение в амбулаторных условиях.

3. Хирургическая тактика общехирургических и специализированных отделений в отношении тромбозов глубоких вен является дифференцированной. 28,2% пациентов ангиохирургических стационаров подвергаются хирургическим вмешательствам для профилактики венозных тромбозомболических осложнений.

4. Ведение в стационаре не является доказанным критерием адекватности лечения пациентов с глубокими венозными тромбозами. В связи с выявленными отклонениями в системе клинической практики при организации помощи этой категории больных в специализированных стационарах необходимо внедрение современных протоколов ведения пациентов, включающих обязательное ультразвуковое ангиосканирование и применение адекватной антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Амбулаторная ангиология. Руководство для врачей. Под ред. Кириенко А. И., Кошкина В. М., Богачева В. Ю. М.: 2007; 219.
2. Илюхин Е. А., Прохоров Г. Г., Жирновой В. М. Тромбофилия и венозные тромбозы (обзор литературы). Амбулаторная хирургия. 2006; №3(23); 3.
3. Венозные тромбозы и тромбозомболия легочных артерий (венозные тромбозомболические осложнения). Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению: Под ред. Савельева В. С., Бокарева И. Н. М.: 2006; 20.
4. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. М.: ГЭОТАР- К49 Медиа; 2005; 928.
5. Савельев В. С., Гологорский В. А., Кириенко А. И., Гельфанд Б. Р. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений. В кн.: Савельев В.С. (ред.) Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001; 390-408.
6. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. A prospective study of incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med 1992; 232:155-160.
7. Gerlach H. E., Blattler W. Introducing controlled outpatient management of deep venous thrombosis: a feasibility study with 827 patients. Phlebologie. 2002; 31: 77-84.
8. Blattler W., Borer M., binder C., Bergan J. Outpatient and conventional treatment of acute deep-vein thrombosis evaluated in a controlled single-center study. Phlebologie. 1998; 51(1): 33-39.
9. Frank O., Blattler W. Vergleich von ambulanter und stationärer Behandlung der akuten tiefen Beinvenenthrombose: subjektive und ökonomische Aspekte. Schweiz. Med. Wochenschr. 1998; 128: 1328-33.
10. Partsch H., Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. J. Vase. Surg. 2000; 32: 861-9.
11. Geerts W et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:338S-400S.
12. Hirsh G. In: Guidelines for Antithrombotic Therapy. Fifth Edition. BC Decker Inc. Hamilton-London. 2005; 34,121.
13. Венозные тромбозомболические осложнения: современные принципы профилактики и лечения. Методические рекомендации. г. Екатеринбург, 2007; 37.
14. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. Москва, 2001.
15. Partsch H. Ambulation and compression after deep vein thrombosis: dispelling myths. Vasc Surg. 2005;18(3):148-52.
16. Савельев В. С. Послеоперационные венозные тромбозомболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность. Хирургия. 1999; 6: 60-63.
17. Флебология: Руководство для врачей. Под ред. В. С. Савельева. М.: Медицина; 2001; 660-664.
18. Blattler W., Kreis N., and Irene K. Blattler. Practicability and quality of outpatient management of acute deep venous thrombosis. JOURNAL OF VASCULAR SURGERY Volume 32, Number 5, November 2000: 855-860.

Маркеры аутоиммунного воспаления в прикладной сердечно-сосудистой хирургии

И. А. Андриевских, О. П. Лукин, М. Д. Нуждин, Н. П. Додонов

ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, кафедра хирургических болезней, реаниматологии и интенсивной терапии; ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск

The markers of autoimmune inflammation in applied cardiovascular surgery

I. A. Andrievskih, O. P. Lukin, M. D. Nuzhdin; N. P. Dodonov

Chelyabinsk State Medical Academy, department of surgical disease, reanimatology and intensive therapy; Chelyabinsk Regional Hospital, Chelyabinsk

Резюме

Отрицательное влияние аутоиммунного воспалительного компонента на течение сосудистого патоморфоза в настоящее время мало изучено. До настоящего времени не разработан алгоритм с использованием маркеров аутоиммунного клинически значимого воспаления сосудистой стенки в сердечно-сосудистой хирургии. Проведено углубленное обследование 94 больных с ишемической болезнью сердца, направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда. Из всех пациентов было сформировано 2 равные группы (основная и контрольная). Критерием включения в основную группу был уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови выше 6 мг/л, как маркера сосудистого аутоиммунного воспаления. Контрольная группа

включала пациентов без признаков воспаления сосудистого русла, с уровнем СРБ < 6 мг/л. Сравнение полученных групп проводилось по 28 клинико-лабораторным и инструментальным критериям. Во время исследования у пациентов из основной группы были выявлены статистически значимые ($p < 0.05$) клинические маркеры внутрисосудистого воспаления, что потребовало проведение предоперационной иммунокорректирующей терапии у 26 (55%) пациентов основной группы. Проведенная иммунокоррекция позволила снизить процент послеоперационных тромботических осложнений на 33%, а смертность — на 23,8% ($p < 0.05$).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использованных нами маркеров внутрисосудистого воспаления в клинической практике, а проведение иммунокоррекции позволило избежать послеоперационных тромботических осложнений.

Ключевые слова: аутоиммунное воспаление, коронарная реваскуляризация, иммунокоррекция.

Summary

The negative influence of the autoimmune inflammation on vascular pathomorphology hasn't studied enough. There isn't algorithm using markers of significant autoimmune inflammation of vascular wall in cardiovascular surgery. The study comprises 94 consecutive patients who were operated on for coronary revascularization. We divided the study into 2 groups (basic and control). Including criteria for basic group was hs-CRP (C-reactive protein) level in serum higher than 6 mg/l. as marker of vascular autoimmune inflammation. Control group included patients without vascular inflammation and with hs-CRP level in serum below 6 mg/l. Groups were compared on 28 clinical, laboratory and instrumental criteria. We found significant ($p < 0.005$) clinical markers of intravascular inflammation in 26 (55%) patients from basic group, this fact made us to appoint immunotherapy in this patient before coronary revascularization.

The use of immunotherapy in patient with intravascular inflammation before operation reduced the number of postoperative thromboembolic complications on 33% and mortality — on 23.8% ($p < 0.005$). We suggest that our markers of autoimmune vascular inflammation are effective in clinical practice. Preoperative immunotherapy can prevent postoperative thromboembolic complications in patients undergoing coronary revascularization.

Key words: autoimmune inflammation, coronary revascularization, immunotherapy.

Введение

Отрицательное влияние аутоиммунного воспалительного компонента на течение сосудистого патоморфоза в настоящее время изучается [1, 2]. Фундаментальные доказательства по этому поводу постепенно внедряются в клиническую практику.

Наиболее распространенным и легко определяемым маркером воспалительного компонента сосудистого русла является С-реактивный белок (СРБ), клиническое значение которого в сердечно-сосудистой хирургии в настоящее время доказано [3-7]. Однако до сих пор не разработан алгоритм с использованием маркеров аутоиммунного клинически значимого воспаления сосудистой стенки в сердечно-сосудистой хирургии. Это обстоятельство и послужило целью для проведения нашего исследования.

Материалы и методы исследования

С 2004 по 2008 год в клинике хирургических болезней, реаниматологии и интенсивной терапии Челябинской государственной медицинской академии проведено углубленное обследование 94 больных с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардии напряже-

ния, с гемодинамически значимыми поражениями коронарного русла, направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда. Из них 11 (11,7%) пациентов женского пола, 83 (88,3%) — мужского пола. Средний возраст всех пациентов составил 55 ± 4 лет. Все пациенты имели схожую общесоматическую патологию. Всем пациентам проводилось комплексное предоперационное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общий анализ крови, общий анализ мочи, определение времени свертывания, СОЭ, лейкоцитарная формула, уровень общего холестерина и отдельных фракций, общий белок и его фракции, электролиты, АЛТ, АСТ, ФПП, общий билирубин и его фракции, уровень СРБ, гемостазиограмма, определение маркеров вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, ЭКГ, трехмерное ЭХО-КГ, R-графия органов грудной клетки, спирография, коронарangiография. По показаниям отдельным пациентам проводились дополнительное определение антител к кардиолипинам (Ig A, M, G), LE-клетки, волчаночный антикоагулянт. Консервативная предоперационная терапия проводилась по общепринятым стандартам и схемам лечения ИБС.

Андреевский Игорь Аркадиевич — профессор, д. м. н., зав. кафедрой хирургических болезней, реаниматологии и интенсивной терапии ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава;

Лужин Олег Павлович — к. м. н., ассистент кафедры хирургических болезней, реаниматологии и интенсивной терапии ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава;

Нуждин Михаил Дмитриевич — ассистент кафедры хирургических болезней, реаниматологии и интенсивной терапии ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава;

Додонов Николай Петрович — к. м. н., зав. клинического отдела НИИ иммунологии, г. Челябинск.

Из всех пациентов было сформировано 2 равные группы (основная и контрольная) по 47 человек. Критерием включения в основную группу был уровень СРБ в плазме крови выше 6 мг/л, как маркера сосудистого аутоиммунного воспаления.

Основная группа была в свою очередь разделена на 2 подгруппы (первая и группа сравнения). Первая подгруппа 26(55%) включала пациентов, которым в предоперационном периоде была проведена иммунокоррекция, группа сравнения 21(45%) включала пациентов, которым не проводилась иммунокоррекция (до внедрения в нашу практику предоперационной иммунокоррекции). Контрольную группу составили пациенты, без клинических признаков сосудистого воспаления и уровнем СРБ < 6 мг/л, определяемого стандартными методами. Сравнение групп производилось по 28 клинико-лабораторным и инструментальным критериям.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft-Russia, 1999;) версии 6.0.437.0 с использованием критерия Уилкоксона с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ [8, 9].

Результаты исследования

В ходе изучения клинико-anamnestических данных в основной группе были получены клинически и статистически значимые данные, свидетельствующие о мультифокальности и распространенности окклюзионно-стенотического процесса в сосудистом русле, в 53% случаев у пациентов основной группы имелась склонность к рецидивирующему течению и более частым развитием тромботических осложнений ($p < 0,001$). Особенности поражения сосудистого русла и тромботических процессов представлены в табл. 1.

Полученные данные позволили ориентировать лечебно-диагностический алгоритм у

больных с ишемической болезнью сердца на своевременное и адекватное выявление больных с клиническими проявлениями поражения других сосудистых бассейнов, выявление субклинических форм заболевания и ранних признаков развития тромботических процессов.

Оценивая состояние коронарного русла, по результатам коронарангиографии, был выявлен полиморфизм поражения сосудов сердца в основной группе, что свидетельствует о значительной изменчивости течения сосудистого патоморфоза на фоне системного аутоиммунного воспаления.

В частности установлено преобладание диффузного характера поражения коронарных артерий в основной группе — в 55% случаев ($p = 0,0054$). У 34% больных имелся локальный характер поражения сосудов, в 10,6% — отсутствовали признаки поражения сосудов на фоне имеющейся постинфарктной аневризмы левого желудочка и признаков дискинезии по данным трехмерной ЭХО-КГ, в 12,7% имелись признаки гипоплазии одной из основных коронарных артерий. В контрольной группе пациенты имели локальный характер поражения артерий сердца в 93,6% случаев, диффузный в 6,4% случаев.

В зависимости от патологических особенностей течения сосудистого процесса пациентам выполнялись однократные и многократные вмешательства по реваскуляризации миокарда и других сосудистых бассейнов. Данные об этом представлены в табл. 2, 3.

Из таблиц видно, что пациенты с воспалительным компонентом сосудистого русла подвергались многократным оперативным вмешательствам по реваскуляризации различных сосудистых бассейнов, что связано, на наш взгляд, со склонностью к распространенности и прогрессированию стенотических процессов в сосудистом русле на фоне аутоиммунного воспаления.

Таблица 1. Анамнестические особенности поражения сосудистого русла и тромботических процессов у обследованных пациентов

Особенности поражения сосудистого русла и тромботических процессов	Основная группа, n=47	Контрольная группа, n=47
Патология церебральных сосудов	9(19,1%)	0
Патология сосудов нижних конечностей	12(25,5%)	0
Патология брюшной аорты	6(12,7%)	0
ОНМК	5(10,6%)	0
Тромбозы СНК	5(10,6%)	0
ТЭЛА	1(2,1%)	0
ОИМ	41(87,2%)	30(63,8%)
Внутрисердечные тромбы	15(31,9%)	0
Дисфункция шунтов/стентов	13(27,6%)	0

Таблица 2. Кратность оперативных вмешательств по реваскуляризации различных сосудистых бассейнов у обследованных пациентов

Кратность оперативных вмешательств	Основная группа, n=47	Контрольная группа, n=47
I-кратное	26 (55,3%)	44 (93,7%)
II-кратное	14 (29,7%)	3 (6,3%)
III-кратное	5 (10,6%)	0
IV-кратное	1 (2,1%)	0
Не оперировали	1 (2,1%)	0

Таблица 3. Характер оперативных вмешательств по реваскуляризации сосудистых бассейнов у обследованных пациентов

Характер оперативных вмешательств	Основная группа, n=47	Контрольная группа, n=47
Коронарное шунтирование	38 (80,8%)	43 (91,4%)
Стентирование коронарных артерий	9 (19,1%)	7 (14,9%)
Операции на сосудах нижних конечностей и церебральных сосудах	7 (14,9%)	0
Реконструкция левого желудочка сердца	5 (10,6%)	0
Не оперировали	1 (2,1%)	0

При анализе спектра лабораторных показателей получены достоверно более высокие показатели СОЭ, лейкоцитов, фибриногена у пациентов основной группы ($p < 0,001$).

Среди пациентов основной группы в нозологической форме были выделены системные васкулиты у 10 пациентов: неспецифический аортоартериит — 7 человек, облитерирующий эндартериит — 2 человека, системная красная волчанка, дерматомиозит — 1 человек ($p < 0,001$).

Анамнестические и клинические признаки хронического персистирующего инфекционного процесса, а также анамнестические указания на связь между началом инфекционного заболевания или его обострением и прогрессированием атеротромботического процесса были выявлены у 11 пациентов основной группы: хронический вирусный гепатит В, С, кандидоз верхних дыхательных путей, другие респираторные инфекции, вторичный сифилис, хронические инфекции мочеполовой системы ($p < 0,001$).

Определив наиболее значимые маркеры воспаления сосудистого русла, а именно рецидивирующий характер окклюзионно-стенозных процессов в коронарном русле, мультифокальный и распространенный характер поражения сосудистого русла, диффузный характер поражения сосудов сердца, высокий уровень фибриногена, СРБ, СОЭ, лейкоцитов, верифицированный васкулит, хронические персистирующие инфекционные заболевания, 26(55%) пациентам первой подгруппы, включенных в основную группу было проведено

исследование иммунологического статуса (иммунограмма) с оценкой состояния Т-звена, В-звена иммунитета, фагоцитарная активность нейтрофилов, НСТ-тест, уровень Ig A, M, G, ЦИК, активность комплемента (СН₅₀), компоненты комплемента, HLA-типирование. У всех обследованных пациентов (100%) были выявлены признаки иммунной недостаточности (снижение CD₃, CD₄, HLA-DR+, повышение CD₃₄), признаки воспалительного процесса (увеличение CD₉₅, показателей НСТ — теста, показателей комплемента C₁-C₅). Данные изменения потребовали индивидуальной коррективы иммунологического статуса в предоперационном периоде с использованием иммунокорректоров, учитывая особенности действия препарата и их дозировки. Иммунокоррекция производилась за 1 неделю до предполагаемой даты операции по реваскуляризации миокарда.

Всего прооперировано 93 человека. Из основной группы прооперировано 46 человек, из них 43 выполнено коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, 3 — на работающем сердце с использованием стабилизатора OSTOPUS, 1 (2,1%) человек не был прооперирован по причине развития фатального инфаркта миокарда в предоперационном периоде. В контрольной группе 40 пациентам выполнено коронарное шунтирование (35 — в условиях ИК, 5 — на работающем сердце), 7 пациентом выполнено стентирование пораженного участка сосуда. Среди пациентов из основной группы, которым не проводилась предоперационная иммунокоррекция (21(45%)

человек из подгруппы сравнения), в предоперационном периоде развился острый инфаркт миокарда с фатальным исходом — 1 (4,7%) пациента, в раннем послеоперационном периоде острый инфаркт миокарда развился у 7 (33%) пациентов, причем у 5 (23,8%) из них — с фатальным исходом.

Таким образом, процент послеоперационных осложнений составил 33%, а смертность 23,8%. Среди пациентов, прошедших курс предоперационной иммунокоррекции, а также у пациентов контрольной группы, тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде отмечено не было. Таким образом, проведенная диагностика и предоперационная иммунологическая коррекция аутоиммунного сосудистого воспаления позволили избежать послеоперационные тромботические осложнения в коронарном русле, значительно снизив при этом их риск на 33%, а смертность — на 23,8% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Несмотря на существенные достижения последних десятилетий в сердечно-сосудистой хирургии, остается проблематичным хирургическое лечение больных с признаками аутоиммунного сосудистого воспаления [10–12].

В современных условиях достаточно сложно выявить и адекватно оценить различные маркеры аутоиммунного сосудистого воспаления, чаще приходится опираться на данные стандартных показателей: лейкоцитарная формула, СОЭ. Однако в последнее время рядом исследований доказана высокая информативность, чувствительность и специфичность некоторых биохимических показателей: уровень СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида А (SAA) [3–7, 13]. Данные маркеры признаны маркерами внутрисосудистого воспаления и активно используются для стратификации риска, коррекции терапии и определения прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией [3, 4, 7].

Фундаментальные исследования последних лет показывают необходимость коррекции аутоиммунных компонентов при любом варианте лечения пациентов с признаками аутоиммунного сосудистого воспаления, включая и хирургические [1, 2, 13, 14]. Многолетний поиск более адекватных подходов в хирургическом лечении этих пациентов привел нас к убеждению в необходимости обязательной коррекции аутоиммунных дефектов у этой тяжелой категории больных. Наличие у больных с сосудистой патологией косвенных признаков аутоиммунного процесса требует детального исследования иммунного статуса и целенаправленной иммунокоррекции. В тоже

время остается еще много нерешенных вопросов, касающихся этио-патогенеза, способов диагностики и коррекции этих дефектов [13–15].

Использованные нами маркеры сосудистого воспаления довольно эффективны в клинической практике. Дополнительные данные о выраженности сосудистого воспаления позволяют проводить целенаправленную коррекцию и более надежно защищать больных от тромботических осложнений в коронарном русле. Иммунокоррекция у группы больных с сосудистым воспалительным компонентом оказывает системное положительное влияние на сосудистый патоморфоз и в каждом случае носит индивидуальный характер.

Литература

1. Карягина И. Ю., Эммануэль В. Л. Последствия нарушения транспорта липопротеинов (атеросклероз, метаболический синдром — новый взгляд клинической химии): Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ; 2001.
2. Цинкернагель Р. М. Избранные статьи. Екатеринбург: УрО РАН; 2003.
3. Ridker P. M., Rifai N., Clearfield M., et al. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959–1965.
4. Libby P., Ridker P. M. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148–1150.
5. Koenig W., Sund M., Frohlich M., et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
6. Blake G. J., Ridker P. M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763–771.
7. Parolari A., Camera M., Alamanni F., et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg* 2007; Sep; 84(Pt3): 823–8.
8. О. Ю. Реброва. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера; 2002.
9. В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
10. Клиническая ангиология: Руководство. Под ред. Покровского А. В., В двух томах, Т.2. М: Медицина; 2004.
11. Bick R. L., Haas S. K. Current concepts of thrombosis: Prevalent Trends for Diagnosis and Management — international consensus recommendations. *Med Clin North Am* 1998; 82: 125–129.
12. McIntyre K. Medicolegal implications of consensus statements. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108: 502.
13. Насонов Е. Л., Шилкина Н. П., Баранов А. А. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999.
14. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М: Издательство «Литтерра»; 2004.
15. Lie J. T. The Antiphospholipid syndrome (ed. Anderson R.A., Cervera R., Piette J.C., Schoenfeld Y.). — Boca Raton. FL. CRC Press 1996: 89–104.