

На правах рукописи

КАГАН ИРИНА БОРИСОВНА

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ДРУГИХ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ
ОРГАНИЗМА В ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ПЕРИОДА ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.**

Специальность – 14.00.06 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию на базе государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница №1» .

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Рождественская Евгения Дмитриевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Идов Эдуард Михайлович

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор Оранский Игорь Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор Перетолчина Татьяна Федоровна

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится « 26 » мая 2009 г. в « » часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2009 года.

Ученый секретарь совета

по защите докторских диссертаций

доктор медицинских наук, профессор

Гришина И. Ф.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) распространена во всем мире и представляет одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности. Широкое распространение ИБС и высокая общая смертность увеличивают потребность в операциях коронарной реваскуляризации (Бунятян А.А., 2005, Бокерия Л.А., 2007).

Применение операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) позволило определить место и значение хирургического метода в лечении ИБС в сравнении с медикаментозным: реваскуляризация миокарда стойко купирует клинику стенокардии (Бокерия Л.А., 2007, Локшин Л.С. и соавт., 2008).

Несмотря на успехи в использовании в качестве одного из доказанных эффективных методов лечения ИБС операции АКШ, остается много нерешенных вопросов, связанных с развитием послеоперационных осложнений, имеющих нередко фатальное значение (Литвицкий П.Ф., 2002, Яворовский А.Г. и соавт., 2005, Морозов Ю.А., Чарная М.А. и соавт., 2008, Чепурина Н.А., 2008).

Установлено, что сложные, обширные оперативные вмешательства, особенно кардиохирургические операции с ИК, сопровождаются синдромом воспалительного ответа организма (СВОО). В настоящее время уточнено, что наиболее мощным поражающим действием на миокард обладают цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8). Чрезвычайно важное значение в прямом поражении миокарда и развитии реперфузионного синдрома имеет активация нейтрофилов под воздействием вышеназванных медиаторов (Трекова Н.А., 2005, Симбирцев А.С. и соавт., 2008, Шалаев С.В. и соавт., 2008). Результатом этого является выброс большого количества свободных радикалов, которые разрушают фосфолипиды мембран кардиомиоцитов и

приводят к дисфункции миокарда (Барабой В.А., 2006, В. D'souza et al, 2007).

Однако недостаточно внимания уделяется в литературе изучению физиологических механизмов адаптации организма для предотвращения развития осложнений. Сведения об уровне провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с ИБС в до- и послеоперационном периоде после АКШ в условиях ИК противоречивы и недостаточно изучены. Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении свободнорадикального окисления у больных ишемической болезнью сердца, остается не до конца исследованным вопрос о роли окислительного стресса и антиоксидантной системы в развитии послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных (Трекова Н.А., Яворовский А.Г., 2005, Бережная Н.М., 2007, Симбирцев А.С., 2008)

Актуальной и практически не изученной является проблема определения основных факторов риска в раннем послеоперационном периоде развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, перенесших АКШ. До конца не уточнены механизмы адаптации у больных ИБС, имеющие определяющее прогностическое значение в течение раннего послеоперационного периода и исходе операции реваскуляризации миокарда.

Все вышеизложенные факты являются свидетельством того, что процесс выявления факторов риска и механизмов адаптации у больных ИБС, играющих роль не только в развитии сердечно-сосудистых осложнений при консервативном лечении больных, но и определяющих исход операций реваскуляризации миокарда, не закончен и подлежит дальнейшему анализу, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Выявить основные механизмы адаптации и особенности цитокинового профиля у больных ИБС, стенокардией III функционального класса, способствующие неосложненному течению раннего по-

слеоперационного периода и исходу операции реваскуляризации миокарда.

Задачи исследования.

1. Проанализировать основные результаты лабораторных общеклинических исследований для выяснения влияния стресс – фактора на течение раннего послеоперационного периода у пациентов ИБС, стенокардией напряжения III функционального класса после АКШ.
2. Исследовать состояние показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов ИБС, стенокардией напряжения III функционального класса, подлежащих операции АКШ с целью определения характера течения раннего послеоперационного периода.
3. Уточнить особенность цитокинового профиля у пациентов ИБС, стенокардией III функционального класса в предоперационный, интраоперационный и послеоперационный периоды.
4. Выявить влияние изменений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на течение раннего послеоперационного периода после операции АКШ.

Научная новизна. Проведено динамическое исследование показателей функционального состояния основных органов и систем у больных с доказанным поражением коронарных артерий, подлежащих операции реваскуляризации миокарда.

Получены новые сведения о характере и степени выраженности реакции изучаемых показателей в результате воздействия стресс-фактора, оперативного лечения на течение раннего послеоперационного периода; выяснены возможности гомеостатических механизмов организма ответить на стресс включением адаптивных реакций.

Установлено, что неосложненное течение раннего послеоперационного периода и хороший исход операции во многом предопределен устойчивыми механизмами гомеостаза в течение всех трех наиболее напряженных периодов: предоперационного, интраоперационного и послеоперационного (8 – 10 сутки) несмотря на степень поражения коронарного русла больных и дополнительные факторы риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия)

Получены новые данные о снижении провоспалительных и повышении противовоспалительных цитокинов при динамическом исследовании их у больных с неосложненным течением раннего послеоперационного периода.

Практическая значимость. Показана роль стабильного исходного функционального состояния основных органов и систем, регулирующих гомеостатическое равновесие организма путем «включения» адаптивных реакций, в благоприятном, неосложненном исходе операции реваскуляризации миокарда у больных с доказанным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и носителями других дополнительных факторов риска (курение, АГ, дислипидемия), определяющих степень операционного риска.

Исследование цитокинов, как составляющего звена иммунной системы организма в предоперационный, интраоперационный и послеоперационный периоды и полученные в итоге результаты служат основанием рекомендовать их определение у больных, подлежащих реваскуляризации миокарда, с целью прогнозирования характера течения послеоперационного периода.

Динамическое исследование показателей функционального состояния основных органов и систем организма больных в течение трех периодов наблюдения позволило установить, что все показатели возвращаются к исходному состоянию уже на 8-10 сутки после операции.

Полученные данные могут служить ориентиром для определения срока планируемого этапа реабилитации больных в условиях специализированного подразделения областной больницы восстановительного лечения.

Положения, выносимые на защиту.

1. У больных ИБС, стенокардией III функционального класса с доказанным значимым многососудистым поражением коронарной системы перенесших операцию реваскуляризации миокарда с наложением 2 и более шунтов, наблюдалось неосложненное течение раннего послеоперационного периода и хороший общий исход операции.
2. Благоприятная послеоперационная ситуация во многом предопределена надежно устойчивым состоянием механизмов гомеостаза и активным включением механизмов адаптации организма в течение всех трех периодов клинического и лабораторного контроля за пациентами: предоперационного, интраоперационного и послеоперационного. Это подтверждено динамикой показателей функционального состояния важнейших органов и систем организма пациента, которые вернулись к исходному состоянию уже на 8 – 10 сутки после операции.
3. Исследование цитокинов сыворотки крови, как составляющих компонентов иммунной системы организма, и динамика их показателей при воздействии интраоперационного стресса позволяет прогнозировать характер клинических проявлений и их выраженность в раннем послеоперационном периоде.
4. У больных с благоприятным течением раннего послеоперационного периода обнаружено статистически достоверное снижение против исходного провоспалительных цитокинов под воздействием интраоперационного стресса, что сочеталось с компенсаторной активацией противовоспалительного звена.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику работы кардиологических и кардиохирургического отделе-

ний ГУЗ «СОКБ №1». Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Апробация работы. Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по кардиологии ГОУ ВПО «Уральская государственная академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» 22 января 2009г. (протокол № 1/09). Основные положения диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва (2005г., 2007г.), на съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва (2008г.) в качестве стендовых докладов; на конференции, посвященной пятнадцатилетию академии инженерных наук РФ имени лауреата Нобелевской премии академика А.М. Прохорова.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 1 – в рецензируемом журнале.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 120 страницах и состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций, библиографический список из 153 источников, в том числе 67 – отечественных и 86 зарубежных, иллюстрирована 23 таблицами и 8 рисунками.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов мужского пола с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии III функционального класса, поступивших в областной Центр сердца и сосудов ГУЗ СОКБ №1 г. Екатеринбурга в течение с 2004г. по 2006г. для решения вопроса о необходимости операции реваскуляризации миокарда. На исходном этапе исследования пациентов проводились электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), а также флюорография легких для исключения патологии легких; консультация стоматолога и ЛОР специалиста с целью исключения очагов хронической инфекции. Наряду с этим, более чем у 2/3 обследованных больных ИБС сочеталась с гипертониче-

ской болезнью, дислипидемией, курением, что, помимо использования неинвазивных методов исследования, диктовало необходимость проведения коронарной ангиографии. В исследование не включались пациенты с сопутствующими воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом, перенесенными оперативными вмешательствами в ближайшие 6 месяцев, в том числе стентирование коронарных артерий.

В таблице 1 представлена качественная и количественная характеристика больных, включенных в исследование.

Таблица 1

Качественная и количественная характеристика пациентов

Показатель	Встречаемость
Возраст	От 35 до 67 лет
Пол	60 мужчин
Гипертоническая болезнь	48 пациентов (84,2%)
Дислипидемия	41 пациент (72%)
Сократительная функция миокарда	ФВ ср. 57,18%
Изменения ЭКГ–покоя	39 пациентов (68,42 %)
Значимое коронарное поражение (стеноз > 60%)	60 пациентов (100%); из них: Ствол ЛКА 7 (12,3%) ПНА 53 (93%) ЛОА 18 (31,6%) ПКА 29 (50,9%) ДА 18 (31,6%) ВТК 7 (12,3%)

По завершении этапа исходного обследования пациентов, было сделано заключение о необходимости проведения операции реваскуляризации миокарда всем 60 пациентам. В связи с очередностью на операцию 20 больных продолжали лекарственную терапию в амбулаторных условиях.

Остальные 40 пациентов поступали в отделение кардиохирургии для проведения оперативного лечения в ходе исследования. Анализ показателей до операции был проведен у всех обследованных больных с целью определения исходного статуса пациентов, которым выставлены показания к операции АКШ.

Далее были проанализированы в динамике данные обследования 40 пациентов мужского пола с диагнозом ИБС, стенокардия III ф.к., подвергнутые операции АКШ. Пациенты обследованы на трех этапах: до оперативного лечения (при поступлении в отделение коронарной хирургии), интраоперационно (после снятия зажима с аорты), на 1 сутки, и на 8-10 сутки послеоперационного периода.

Всем 40 пациентам было выполнено АКШ в условиях ИК. Средняя длительность операции составила 190,5 минут (МКД 160–210 мин), средняя длительность ИК равнялась 87,9 минут (МКД 65–96,3 мин). В процессе оперативного лечения было наложено от 1 до 4 шунтов. 1 шунт был наложен 8 пациентам, 2 шунта - 12, 3 шунта – 16 и 4 шунта – 4 пациентам.

Методы исследования. Всем пациентам, включенным в исследование, проводились общеклинический анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ). Биохимические исследования крови включали следующие показатели: общий белок, билирубин, глюкоза, АСТ, АЛТ, КФК, мочевины, которые определялись унифицированными кинетическими методами.

Липидный спектр сыворотки крови: концентрация общего холестерина (ОХ), фракций липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП) и триглицеридов (ТГ) определяли на автоанализаторе ФП – 901 ферментативным методом. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = (ОХ - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$.

Определение уровня ПОЛ по накоплению малонового диальдегида (МДА) проводили на основе общепринятых методов.

Цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), рецепторный антагонист ИЛ-1 β (РАИЛ), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и фактор некроза опухоли (ФНО- α) исследовались с использованием иммуноферментных тест-систем для количественного определения уровней цитокинов человека в любых биологических жидкостях и культуральных средах ООО «Цитокины» г. С-Петербурга. Нормы цитокинов у здоровых доноров: ИЛ-1 β – 0пкг/мл, РАИЛ - 350–700пг/мл, ИЛ-10 - 0–50пг/мл и ФНО- α составляет 0–50пг/мл.

Коронароангиография (КАГ) была выполнена на ангиографическом оборудовании фирмы «Coroscor Haicor (Siemens)» и «Integris Allura (Philips)». Ультразвуковое исследование сердца – эхокардиография (ЭХОКГ) проводилось на эхокардиографе «Ultramarc 9-0 MDI». Критерием исключения исследуемых пациентов был показатель фракции выброса левого желудочка ниже 40%. Регистрация стандартной ЭКГ осуществлялась на шестиканальном электрокардиографе «Sicard» (SIEMENS).

Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с методами вариационной статистики. Для количественных признаков были рассчитаны среднее (M), медиана (Me), 95% доверительный интервал (95% ДИ) для среднего и межквартильный диапазон (МКД); для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (в виде количества обследуемых) и относительная частота проявления признака (в %). Все количественные данные были проверены на соответствие распределения нормальному (Гаусса-Лапласа) с помощью критерия согласия Шапиро-Уилка. Для большинства данных гипотеза о нормальности была отвергнута. Для последующего анализа были использованы непараметрические критерии, не требующие нормальности распределения. Для сравнения групп «до-после» (эффект лечения) по количественному признаку был использован непараметрический парный критерий Вилкоксона, а для анализа по трем временным точкам использовался анализ по Фридману и критерий Данна. При анализе связей двух количественных показа-

телей использовался непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ): в описании результатов приведено значение ρ и 95% интервал для него. Различия и связи между показателями считались статистически значимыми, если уровень значимости p для соответствующего статистического критерия не превышал 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обсуждении проблемы факторов риска послеоперационных осложнений при АКШ следует принимать во внимание оценку гомеостатических механизмов организма, его способность поддерживать оптимальное равновесие и отвечать каскадом адаптивных реакций, когда это равновесие может быть нарушено. В нашем исследовании речь идет о сложном оперативном вмешательстве на коронарных сосудах с использованием искусственного кровообращения.

Обследовано 60 пациентов мужского пола в возрасте от 35 до 67 лет, страдавших ИБС, стенокардией III ф.к. (по Канадской классификации кардиологов). 48 пациентов явились носителями многолетней гипертонической болезни, 29 из них в прошлом перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 3 ОИМ был диагностирован по результатам ЭКГ при поступлении в стационар. На ЭКГ покоя у 65% больных выявлены различные патологические изменения: из них в 74% случаев обнаружены рубцовые изменения в миокарде; у 7,7% обследованных зафиксирована субэпикардальная ишемия; экстрасистолическая аритмия встретилась в 15,3%; в 5,7% случаев зарегистрировано удлинение интервала QT. Дислипидемия зафиксирована у 41 обследованного больного; курение в анамнезе на момент обследования отсутствует только у 10 пациентов.

Проведенная КАГ выявила многососудистый вариант поражения коронарной системы у большинства обследованных больных. Если речь шла о поражении одного сосуда, то это касалось ствола левой коронарной артерии (ЛКА) (1 случай) или передней нисходящей артерии (ПНА) (6 случа-

ев); при двухсосудистом поражении выявлены сочетания поражения ствола ЛКА с ПНА (1 случай); ствола ЛКА и правой коронарной артерии (ПКА) (1 случай); ПНА и ПКА (8 случаев). Следует также отметить сочетание поражения более трех артерий с обязательным вовлечением ПНА и ПКА.

Анализ результатов исследований больных на начальном этапе не обнаружил отклонений от нормы клинических и биохимических показателей крови. На следующем этапе отследили и проанализировали в каком направлении меняются исследованные показатели, характеризующие функциональное состояние наиболее заинтересованных при оперативном вмешательстве органов и систем у обследуемых больных. Анализ данных показал, что у больных в 1-е сутки после операции статистически достоверно снизилось содержание белка крови с 71,43г/л до 55,7г/л ($p=0,0001$); на 8–10 сутки показатель составил 67,52г/л ($p=0,01$). Более серьезной динамикой ответили на стресс печеночные ферменты: АСТ с повышением уровня до 61,62МЕ/л против исходного 32,91Е/л ($p=0,009$); на 8–10 сутки после операции показатель еще не вернулся к исходному состоянию ($p=0,003$), хотя обнаружена тенденция к его снижению. Представляет большой интерес появление корреляционной связи между показателями АСТ и противовоспалительным цитокином РАИЛ (коэффициент корреляции 0,44, уровень значимости 0,01). Данные корреляционного анализа представлены в таблице 3. Указанный факт можно рассматривать как проявление адаптивной реакции – попытке воздействия на воспалительный процесс, возникший под влиянием стресса в гепатоцитах, а главное, в кардиомиоцитах.

Выраженной реакцией на послеоперационный стресс ответила и креатинфосфокиназа (КФК), показатель которой в 1 сутки операции возрос в 5 раз против исходного: со 120,4МЕ/л до 601,1МЕ/л в первые сутки ($p=0,0001$) без изменений на ЭКГ.

Таблица 3

Корреляционные связи биохимических показателей крови

Биохимические показатели	Показатели корреляции	До операции		1-е сутки после АКШ		8 – 10 сутки после АКШ	
		АСТ	Били рубин	АСТ	ФНО	РАИЛ	АСТ
АЛТ	Коэффициент корреляции	0,80		0,65			0,41
	Уровень значимости	0,000001		0,0007			0,03
КФК	Коэффициент корреляции		0,49	0,44	0,38	0,55	
	Уровень значимости		0,01	0,025	0,02	0,04	
АСТ	Коэффициент корреляции					0,45	
	Уровень значимости					0,02	

Представляет большой интерес причастность ФНО- α к подъему КФК вскоре после снятия зажима с аорты. Это подтверждается и полученной корреляционной связью: коэффициент корреляции КФК и ФНО- α составил 0,39 при уровне значимости 0,02 (таблица 3). Установлено, что на 8-10 сутки КФК, хотя и имела тенденцию к снижению, но еще превышала ровно в 2 раза исходный уровень, составивший 240МЕ/л против 120МЕ/л до операции ($p=0,008$).

Характерной была динамика содержания глюкозы, показатель которой возрос до 10,53ммоль/л против 4,9ммоль/л исходного уровня

($p=0,0001$), что связано с активацией гипоталамических механизмов адаптации с выбросом адреналина. При исследовании мочевины сыворотки крови выявлено статистически достоверное повышение показателя на 1 сутки после операции против исходного ($p=0,03$); на 8–10 сутки – уровень мочевины снизился до показателя ниже исходного ($p=0,002$). Повышение мочевины сыворотки крови в первые сутки после операции часто связано с усиленным катаболизмом белков в связи с оперативным вмешательством.

Все перечисленное выше является свидетельством работы адаптационной системы организма, способностью противостоять мощному послеоперационному стрессу.

Последующий выбор лабораторных и инструментальных исследований был продиктован потребностью выделения факторов риска у больных ИБС, которым предстояло АКШ. В таблице 4 представлены данные исходного состояния показателей липидного спектра.

Таблица 4

Показатели липидного спектра у пациентов ИБС
в дооперационном периоде

Показатель	ОХС, ммоль/л	ТГ, мг/дл	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	КА
Больные ИБС, сте- нокардией III ф.к., n=60	M=5,36 95% ДИ: 5,02-5,7 МКД: 4,35-6,15	M=158,4 95% ДИ: 137,1-179,69 МКД: 104,5-178,88	M=1,02 95% ДИ: 0,96-1,08 МКД: 0,9- 1,17	M=3,04 95% ДИ: 2,77-3,31 МКД: 2,5- 3,55	M=4,2 95% ДИ: 3,77-4,64 МКД: 3,09-4,91

Было выявлено, что ряд показателей липидного спектра у обследованных нами больных ИБС превышал рекомендуемые Европейским обществом кардиологов (2007г.) показатели, которым нужно следовать в процессе лечения.

В процессе патогенеза атеросклероза большая роль принадлежит ПОЛ. Малоновый диальдегид, являясь конечным продуктом ПОЛ, при накоплении способствует дестабилизации мембран и деструкции клеток.

В литературе приводятся убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что чем выше содержание конечных продуктов ПОЛ и ниже антиоксидантная активность (АОА), тем меньше эффект от проводимой терапии и выше риск коронарных осложнений. Важную защитную роль в этом процессе играет супероксиддисмутаза (СОД), способствующая превращению агрессивных свободных радикалов в безвредные для организма соединения.

Проведенный анализ полученных результатов обнаружил, что у больных МДА превышал в 2,5 раза нормативный показатель и был равен $0,7 \text{ моль/л} \times 10^{-5}$ против $0,28 \text{ моль/л} \times 10^{-5}$. Наряду с этим был ниже показатель АОА: 37,73% против нормативных 42,5%. Однако показатель СОД превышал норматив в 1,3 раза ($264,27 \text{ ед/г\%Нв}$ в мин против $205 \pm 15 \text{ ед/г\%Нв}$ в мин).

При анализе ситуации ПОЛ/АОС у обследуемых нами больных выявлена недостаточная активность антиоксидантного звена ПОЛ, но достоверных различий при исследовании показателей МДА и компонентов АОС (АОА и СОД) в дооперационный и послеоперационный периоды обнаружено не было ($p > 0,05$).

Ряд закономерностей был обнаружен при проведении корреляционного анализа (таблица 5).

Так, выявлена отрицательная достоверная связь между СОД и МДА в дооперационном периоде (коэффициент корреляции 0,5, уровень значимости 0,003), что может быть доказательством высокой сопряженности уровня конечного продукта ПОЛ – МДА и активности СОД, задача которой заключается в реализации процесса превращения активных свободных радикалов в безвредные для организма соединения. Однако в условиях

операционного стресса подобная связь утрачивается, что свидетельствует о возможном выходе продукции МДА из под контроля ферментативного звена АОС. Подтверждением этого факта является сохранение высоких показателей МДА на протяжении всех трех анализируемых периодов, где МДА превышает в 3 раза нормативные показатели.

Таблица 5

Корреляционные связи продуктов ПОЛ и АОС у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования

ПОЛ и АОС	Показатели корреляции	До операции	1-е сутки после АКШ	8 – 10 сутки после АКШ	
		СОД	СОД	РАИЛ	ИЛ-10
АОА	Коэффициент корреляции		0,43		
	Уровень значимости		0,05		
МДА	Коэффициент корреляции	- 0,50		-0,58	-0,48
	Уровень значимости	0,003		0,006	0,01

Вместе с тем, в первые сутки после операции, высоко кульминационного момента, появляется положительная корреляционная связь между показателями АОА и СОД, что является отражением адаптивной поддержки системы АОС (коэффициент корреляции 0,43, уровень значимости 0,05). На 8-10 день после АКШ включается еще одна мощная поддержка, последовавшая со стороны цитокинов: подтверждением этого является факт появления отрицательной корреляционной связи двух представителей противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ–10 и РАИЛ) с показателем МДА: РАИЛ – МДА: коэффициент корреляции -0,58, уровень значимости

0,006; ИЛ-10 – МДА: коэффициент корреляции -0,48, уровень значимости 0,01 (таблица 5).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству – АКШ, идет процесс подключения адаптивных реакций, направленных на устранение мощных повреждающих механизмов, провоцируемых постоперационным стрессом.

Учитывая убедительные доказательства того, что действия цитокинов иммунной системы тесно связаны с физиологическими и патофизиологическими системами организма, были исследованы про- и противовоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли (ФНО – α), а также противовоспалительные – антагонист рецептора ИЛ-1 (РАИЛ) и интерлейкин-10 (ИЛ-10), являющийся антагонистом ряда цитокинов. В таблице 6 представлены данные исходного состояния, а также динамика цитокинового профиля у больных ИБС, стенокардией III ф.к. Динамика цитокинов в разные периоды оперативного вмешательства представлена в таблице 6.

Ведущий провоспалительный цитокин, ФНО- α в дооперационном периоде был равен 0,52пг/мл, практически в пределах нижней границы нормы.

Второй провоспалительный цитокин ИЛ-1 β в дооперационном периоде составлял 42,83пкг/мл (в спокойном не индуцированном внутренними причинами состоянии, в плазме крови ИЛ-1 β не определяется). Интерлейкин противовоспалительной направленности ИЛ-10 находился в пределах нормы - 23,07пкг/мл с колебаниями от 1,75пкг/мл до 35,15пкг/мл.

Таблица 6

Динамика цитокинов в разные периоды оперативного вмешательства.

Количественные данные

	Объем	Среднее	95% ДИ	Медиана	МКД
ИЛ - 1 β при поступлении	n=40	59,63	16,67577- 102,57423	5,5	0,375-26
ИЛ - 1 β после снятия зажима	n=40	45,23	8,83689- 81,62031	5	0,5-25
ИЛ - 1 β на 8-10 сутки	n=40	49,29	4,92108- 93,65032	5,75	0-26,25
РАИЛ при поступлении	n=40	258,81	83,68852- 433,92268	71,5	48-244
РАИЛ после снятия зажима	n=40	313,69	116,39583- 510,99297	132,5	69,5- 268,75
РАИЛ на 8-10 сутки	n=40	242,43	155,31769- 329,53951	160	93,25- 357,5
ИЛ - 10 при поступлении	n=40	23,07	-5,76736- 51,90616	0	0-2,75
ИЛ - 10 после снятия зажима	n=40	25,28	10,20093- 40,35467	10	0-22,75
ИЛ - 10 на 8-10 сутки	n=40	5,05	-2,34501- 12,44841	0	0-1
ФНО- α при поступлении	n=40	0,81	-0,48552- 2,09672	0	0-0
ФНО- α после снятия зажима	n=40	0,28	-0,04177- 0,59737	0	0-0
ФНО- α на 8-10 сутки	n=40	0,53	-0,15487- 1,22387	0	0-0

Иным было исходное состояние противовоспалительного цитокина РАИЛ, показатели которого были статистически достоверно ниже нормативного. Так показатель составил 231,7пкг/мл при индексе достоверности $>0,05$.

Ответная реакция ИЛ-1 β на снятие зажима с аорты, выразившаяся в снижении показателя, была статистически достоверна ($p=0,001$); достоверным было различие противовоспалительного показателя ИЛ-10 в сравнении с исходным ($p=0,027$).

Сохранялось достоверное различие показателей ИЛ-10 и на 8-10 сутки после операции в сравнении с показателем после снятия зажима с аорты ($p=0,0001$). Не находит, на первый взгляд, достаточно убедительного объяснения снижение в этот период показателя ИЛ-10 до 5пкг/мл. Вместе с тем, именно на 8-10 сутки после операции возросла корреляционная зависимость между ИЛ-10 и РАИЛ (коэффициент корреляции 0,43, уровень значимости 0,04), что говорит о взаимной поддержке противовоспалительных цитокинов.

Следует особо подчеркнуть четкость работы системы цитокинов: активация ее противовоспалительного звена приурочена к наиболее «уязвимым» периодам операционного вмешательства – снятия зажима с аорты, когда благодаря активации противовоспалительного звена того и другого цитокинов, снижается уровень ИЛ-1 β и ФНО- α . В период снятия зажима с аорты возрастает положительная корреляционная зависимость РАИЛ – ФНО- α (коэффициент корреляции 0,43, уровень значимости 0,01); а также ФНО- α – ИЛ-1 β (коэффициент корреляции 0,42, уровень значимости 0,01). Есть основания полагать, что провоспалительный цитокин РАИЛ выступает в качестве физиологического регулятора снижения ФНО- α .

В итоге проведенных исследований можно сделать заключение, что все обследованные нами больные мужского пола, страдающие ИБС, стенокардией III ф.к., с доказанным тяжелым коронарным атеросклерозом, не

поддающиеся оптимальной лекарственной терапии, принадлежат к высокому классу риска. Ряд сопутствующих факторов риска: многолетняя артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипидемия, курение, изменения ЭКГ покоя, многососудистое поражение коронарной системы могут являться факторами и операционного риска.

Все обследованные нами больные являлись носителями перечисленных факторов риска. Вместе с тем они перенесли оперативное вмешательство, при котором ранний послеоперационный период у 37 из 40 больных протекал без осложнений с хорошим исходом операции. Ответ на этот вопрос был получен при изучении гомеостатических механизмов организма больных и характера защитных адаптивных реакций, которые, с нашей точки зрения, создали условия для неосложненного течения послеоперационного периода и хорошего исхода операции в целом.

ВЫВОДЫ

1. Устойчивое состояние механизмов гомеостаза на всех трех этапах исследования: дооперационном, интраоперационном и послеоперационном, проконтролированное динамическим исследованием показателей функционального состояния основных органов и систем организма больных, формирует фундамент для благоприятного течения послеоперационного периода и исхода операции АКШ.
2. При исследовании уровня цитокинов у пациентов ИБС, стенокардией напряжения III функционального класса в дооперационном периоде выявлена низкая активность противовоспалительного звена этой системы (РАИЛ – 231,7 пкг/мл против нормативных 350–700 пкг/мл), что в сочетании с недостаточной активностью АОС (АОА – 37,7% против нормативного 42,5%) в этот же период повышает риск развития послеоперационных осложнений после АКШ.
3. При динамическом исследовании провоспалительного цитокина ИЛ-1 β выявлено статистически достоверное снижение его показателя в ин-

траоперационном периоде в сравнении с исходным ($p = 0,001$), что находит объяснение в компенсаторной активации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 после снятия зажима с аорты ($p = 0,03$).

4. Противовоспалительные цитокины РАИЛ и ИЛ-10 устраняют повреждающий механизм активных форм кислорода. Подтверждением этого является выявленная отрицательная корреляционная связь между уровнем РАИЛ и МДА (коэффициент корреляции $-0,58$, уровень значимости $0,006$); ИЛ-10 и МДА (коэффициент корреляции $-0,48$, уровень значимости $0,01$).
5. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем КФК и цитокинами ФНО- α в первые сутки после операции АКШ, что подтверждает интраоперационное участие фактора некроза опухоли в стресс – тканевом повреждении: коэффициент корреляции $0,34$ при уровне значимости $0,02$. На 8–10 сутки после операции отмечено подключение компенсаторной противовоспалительной реакции, обусловленной активацией противовоспалительного цитокина РАИЛ, коэффициент корреляции $0,55$ при уровне значимости $0,04$.
6. Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь между ИЛ-10 и РАИЛ, подтверждая тем самым их потенцирующее взаимодействие, как адаптивной реакции в подавлении неспецифического воспаления, присущего послеоперационной травме.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов, подлежащих операции коронарной реваскуляризации, рекомендуется расширить перечень факторов, определяющих степень операционного риска, путем включения характеристики функционального состояния, не только сердечнососудистой системы, но и других органов и систем организма, таких как печень, почки, система ПОЛ/АОС, звено цитокинов, как составляющей части иммунной системы.

2. В дооперационном периоде и интраоперационно необходимо исследовать показатели цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10 и РАИЛ) и системы ПОЛ/АОС (АОА, СОД и МДА). Снижение противовоспалительных показателей системы цитокинов и активности АОС в совокупности является фактором риска в развитии ранних послеоперационных осложнений, в основе которых лежит синдром воспалительного ответа организма на оперативное вмешательство.
3. В тех случаях, когда у обследуемых в дооперационном периоде наряду со снижением уровня противовоспалительных цитокинов диагностируется повышение уровня цитокинов провоспалительной направленности, необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение за пациентами интраоперационно, после снятия зажима с аорты, и в последующий период ранней послеоперационной реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИС- СЕРТАЦИИ

1. Динамика цитокинов у больных ИБС после операции на открытом сердце с искусственным кровообращением с гладким течением раннего послеоперационного периода. / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, А. Л. Левит, К. В. Кондрашов // Перспективы российской кардиологии : рос. нац. конгресс кардиологов, Москва, 2005 г. : прил. к журн. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2005, т. 4, № 4. - С. 276.
2. К вопросу о патогенетических механизмах формирования гемодинамической нестабильности в раннем послеоперационном периоде при операциях на открытом сердце у больных с ИБС / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, А. Л. Левит, К. В. Кондрашов // Специализированная медицинская помощь: сб. тр. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию мед. службы и 10-летию госпиталя ГУВД Свердлов. обл. - Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2005. - С. 433-435.
3. Каган И. Б. Патопфизиология ранних послеоперационных осложнений у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская // Материалы II съезда кардиологов Уральского Федерального округа. - Екатеринбург, 2007. - С. 145-147.
4. Каган И. Б. Прогноз течения острого коронарного синдрома и раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования / И. Б. Каган, Ю. В. Шилко, Е. Д. Рождественская // Материалы

Российского национального конгресса кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям», 10-12 октября 2006 г. – Москва, С. 165.

5. Каган И. Б. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, Ю. В. Шилко // Материалы II съезда кардиологов Уральского Федерального округа. - Екатеринбург, 2007. - С. 239-241.

6. Некоторые вопросы оптимизации лечения ишемической болезни сердца: проблемы и перспективы / И. Б. Каган, В. П. Дитятев, Э. М. Идов, Н. Л. Бабак // Материалы Уральской региональной конференции «Современные возможности лечения заболеваний сердца». - Екатеринбург, 2007. - С. 42-44.

7. Патогенетические механизмы формирования гемодинамической нестабильности в раннем послеоперационном периоде у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, А. Л. Левит [и др.] // Урал. мед. журн. - 2005. - Спец. вып. - С. 26-29.

8. Патологические механизмы гемодинамической нестабильности в раннем послеоперационном периоде при операциях аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, К. В. Кондрашов [и др.] // Материалы первого съезда кардиологов Уральского Федерального округа «Задачи кардиологии в реализации национального проекта «Здоровье». - Челябинск, 2006. - С. 159-161.

9. Ранние послеоперационные осложнения у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, вопросы их патофизиологии / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, К. В. Кондрашов, Э. М. Идов // Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение : бюл. НЦССХ им А. Н. Бакулева РАМН / гл. ред. Л. А. Бокерия. - Москва, 2007. - Т. 8, № 6. - С. 68.

10. Роль медиаторов воспаления в прогнозировании течения раннего послеоперационного периода у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования и исхода острого коронарного синдрома. / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, Ю. В. Шилко, К. В. Кондрашов // Инженерия и инновационные технологии в медицине : сб. ст. - Екатеринбург, 2006. - С. 50-54.

11. Роль цитокинов в течение раннего послеоперационного периода у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская, К. В. Кондрашов, Э. М. Идов // Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение : бюл. НЦССХ им А. Н. Бакулева РАМН / гл. ред. Л. А. Бокерия. - Москва, 2008. - Т. 9, № 6. - С. 234.

12. Роль противовоспалительного звена цитокинов в формировании адаптивных реакций в ранний послеоперационный период у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование / И. Б. Каган, Е. Д. Рождественская // Урал. мед. журн. - 2009. - Ревматология. - С. 121-125.