

САМАДОВ ШЕДФАР ХАМИДОВИЧ

**Диагностика реперфузионных повреждений
миокарда у больных ИБС после операции
аортокоронарного шунтирования по данным
тканевой миокардиальной доплерографии**

Кардиология – 14.01.05.

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2010

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева РАМН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук

Кокшенева Инна Валериевна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Сыркин Абрам Львович – заведующий кафедрой профилактической и неотложной кардиологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор.

Кассирский Генрих Иосифович – руководитель отделения реабилитации больных врожденными пороками сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, доктор медицинских наук, профессор.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского.

Защита диссертации состоится «24» декабря 2010 года в «14» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «22» ноября 2010 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. При кардиохирургических операциях запускается ряд повреждающих процессов: ишемия/реперфузия, воспалительный ответ, операционная травма, оксидантный стресс. Эти процессы являются триггерами, запускающими процессы воспаления и апоптоза в миокарде. Эти процессы ответственны за развитие послеоперационной сократительной дисфункции миокарда и существенно влияют на течение послеоперационного периода.

Рассмотрение современных научных публикаций по данной проблеме – молекулярной основы и патофизиологических закономерностей, развивающихся при синдроме ишемии/реперфузии, оставляют многие вопросы открытыми и предполагают дальнейшее серьезное изучение. В частности, необходим поиск перспективных методов диагностики постишемической дисфункции миокарда.

Диссертационная работа посвящена изучению возможностей нового неинвазивного метода – тканевой миокардиальной доплерографии (ТМДЭхоКГ) в оценке функционального состояния миокарда в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования (КШ), а также изучению механизмов развития миокардиальной дисфункции.

Цель исследования. Разработать диагностический подход к оценке реперфузионных повреждений миокарда у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) с помощью ТМДЭхоКГ.

Задачи исследования.

1. Изучить возможность применения ТМДЭхоКГ в диагностике дисфункции миокарда после операции АКШ.

2. Провести анализ состояния миокарда в раннем послеоперационном периоде по данным ТМДЭхоКГ при различных методиках КШ: при

миниинвазивной реваскуляризации миокарда (МИРМ), при операциях на работающем сердце с параллельным искусственным кровообращением (ИК), с ИК и кардиopleгией (КП).

3. Сопоставить данные ТМДЭхоКГ с динамикой маркеров миокардиального повреждения и апоптоза в раннем послеоперационном периоде.

4. Оценить выраженность системного воспалительного ответа и оксидантного стресса в раннем послеоперационном периоде при различных методиках КШ, уточнить их роль в развитии миокардиальной дисфункции и острой сердечной недостаточности в послеоперационном периоде.

Научная новизна. Диссертационная работа является первым в нашей стране исследованием с использованием современного неинвазивного метода диагностики- ТМДЭхоКГ при оценке дисфункции миокарда, связанной с ишемией и реперфузией, развивающейся после операции реваскуляризации миокарда. Новизна исследования заключается: 1) получены данные, характеризующие развитие дисфункции миокарда в раннем послеоперационном периоде и их временная динамика; 2) выявлены наиболее информативные показатели, характеризующие тяжесть реперфузионного повреждения миокарда; 3) проведено сравнение функционального состояния миокарда по данным ТМДЭхоКГ при различных методиках КШ (при МИРМ, при операциях на работающем сердце с параллельным ИК, с ИК и КП), показано, что наилучшие функциональные показатели миокарда определяются в группе МИРМ; 4) показано, что в группах у больных ИБС, оперированных в условиях ИК и КП, в раннем послеоперационном периоде наблюдается более значительная выраженность системного воспалительного ответа, нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами, более выраженное нарушение антиоксидантной защиты, в сравнении с группой

больных, оперированных на работающем сердце; 5) установлено, что в группах больных, оперированных в условиях ИК и КП, наблюдается развитие апоптоза в миокарде – снижение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и увеличение высвобождения цитохрома С. В группах больных, оперированных на работающем сердце, признаков развития апоптотического процесса не определяется, что свидетельствует о лучшей кардиопротекции; 6) выявлена взаимосвязь факторов воспалительного ответа, маркеров апоптоза и повреждения миокарда с развитием острой сердечной и полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде.

Практическая значимость. Проведенное исследование представило диагностический подход к оценке реперфузионных повреждений миокарда у больных ИБС после операции АКШ с использованием метода ТМДЭхоКГ. Предложены наиболее информативные показатели, характеризующие тяжесть реперфузионного повреждения миокарда по данным ТМДЭхоКГ.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН при оценке состояния миокарда после операции АКШ в раннем в послеоперационном периоде. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть рекомендованы для передачи в другие кардиохирургические и кардиологические центры и отделения, занимающиеся проблемой лечения больных ИБС.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференции молодых ученых (Москва, 2009г.), XIV ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференции молодых ученых (Москва, 2010г.), на XV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2009г.), на Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость. ДВС-

синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2009г.).

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения, отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии, отделения реанимации и интенсивной терапии, отдела клинической лабораторной диагностики НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (Москва, 16.06.2010г.).

Положения, выносимые на защиту. ТМДЭхоКГ – информативный метод, позволяющий оценивать дисфункцию миокарда, развивающуюся в раннем послеоперационном периоде после операции АКШ. Развитие дисфункции миокарда в раннем послеоперационном периоде характеризуется: снижением сегментарных систолических скоростей S ; снижением интегральных систолических скоростей Svt_i ; снижением сегментарных ранне- и поздне-диастолических скоростей E и A ; увеличением сегментарных временных интервалов МСИ, ВИС/ВИ, ВИР/ВИ.

При сравнении функционального состояния миокарда по данным ТМДЭхоКГ при различных методиках КШ, наиболее лучшие показатели миокарда определяются в группе МИРМ. При сравнении функционального состояния миокарда по данным ТМДЭхоКГ в группах больных, оперированных на работающем сердце с гемодинамической поддержкой ИК, и в условиях ИК и КП, методика на работающем сердце с параллельным ИК не показала преимуществ перед «стандартной» методикой АКШ в отношении послеоперационного состояния миокарда.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ (11 тезисов и 5 статей) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстрирована

18 рисунками и 41 таблицами. Указатель литературы включает 147 источников, из них 31 работ отечественных авторов и 116 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных.

Обследовано 74 больных ИБС, находившихся на стационарном лечении в клинико-диагностическом отделении НЦ ССХ им А.Н.Бакулева РАМН, которым проводилось обследование и хирургическое лечение в период с 2007г по 2009г. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 3,1$ лет.

У большинства пациентов отмечались тяжелые клинические проявления коронарной недостаточности: стенокардия III-IV ФК (по ССС) у 79% больных, нестабильная стенокардия – у 7%, умеренные клинические проявления коронарной недостаточности (стенокардия напряжения I- II ФК) отмечались у 14% пациентов. По анамнестическим данным, инфаркт миокарда перенесли 98% пациентов, из них с образованием постинфарктной аневризмы ЛЖ – у 11% больных. Среднее количество инфарктов миокарда у одного больного составило – $1,12 \pm 0,14$. Симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) имелись у 15 пациентов (21%). По классификации NYHA 14% пациентов относились к I-II ФК ХСН, 7% – к III-IV ФК.

Методы обследования.

ТМДЭхоКГ. Применялся импульсно-волновой режим ТМДЭхоКГ. Использовались стандартные апикальные позиции 4-, 5- и 2-камерного сердца. Контрольный объем располагался на базальном, среднем и верхушечном уровнях каждой стенки ЛЖ, в толще миокарда на середине расстояния между эндокардом и эпикардом. Сегментарная функция ЛЖ оценивалась в 16 стандартных сегментах, ПЖ – в трех сегментах свободной боковой стенки (на базальном, среднем и верхушечном уровнях) и выводного

отдела ПЖ (в парастернальной позиции по длинной оси). Для каждого сегмента определялись следующие параметры: S_{max} – сегментарная пиковая систолическая скорость; S_{vti} – сегментарная интегральная систолическая скорость; E – сегментарная ранне-диастолическая скорость; A – сегментарная поздне-диастолическая скорость; DTE – сегментарное время замедления ранне-диастолического наполнения; Временные интервалы: ВИС – время изоволюмического сокращения (временной интервал между концом поздней диастолической волны A и началом систолической волны S); ВИ – время изгнания (длительность систолической волны S); ВИР – время изоволюмического расслабления (временной интервал между концом систолической волны S и началом ранней диастолической волны E); $ВИС/ВИ$; $ВИР/ВИ$; Миокардиальный сегментарный индекс- $МСИ=(ВИС+ВИР)/ВИ$. Определялись усредненные значения для каждого показателя (сумма сегментарных значений показателя, разделенная на количество сегментов). Тканевое доплеровское исследование проводилось накануне операции, через 12 часов и на 9 сутки после операции, перед выпиской больного из стационара.

Лабораторная диагностика. Методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов фирмы Bender MedSystems определялись медиаторы воспалительного ответа: $TNF-\alpha$ – фактор некроза опухолей- α ; интерлейкины: $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$. Молекулы адгезии нейтрофилов: Р-селектин; L-селектин; ICAM-1; ICAMs. Фермент антиоксидантной системы: супероксиддисмутаза. Маркеры апоптоза: Белок Bcl-2; Цитохром C. Методом иммуноферментного теста на микрочастицах (МИФА) – с помощью иммуноферментного анализатора AxSYM фирмы Abbott (США) определялись маркеры повреждения миокарда: тропонин I; миоглобин; КФК-МВ. Забор крови для анализов проводился исходно , через 6 часов и 24 часа после операции.

Результаты и обсуждение

Функциональное состояние миокарда по данным ТМДЭхоКГ в раннем послеоперационном периоде при различных методиках КШ.

В исследование включено 74 больных ИБС, которым была выполнена операция АКШ. Пациенты были разделены на 4 группы, в зависимости от методики и объема выполненных операций: 1 группа (7 больных) – выполнена операция МИРМ (на работающем сердце без применения ИК и КП, в условиях нормотермии). 2 группа (36 больных) – выполнена операция АКШ на работающем сердце в условиях нормотермии и параллельного ИК. 3 группа (12 больных) – выполнена операция АКШ в условиях ИК, гипотермии (28°C) и фармакохолодовой КП. 4 группа (19 больных) – выполнена операция АКШ и коррекция имеющейся структурной патологии сердца (резекция постинфарктной аневризмы ЛЖ, коррекция патологии клапанов) в условиях ИК, гипотермии (28°C) и фармакохолодовой КП.

Функциональное состояние миокарда по данным ТМДЭхоКГ в группе МИРМ (1 группа). В группе больных, которым выполнялась МИРМ, в раннем послеоперационном периоде наблюдается: улучшение сегментарной систолической функции ЛЖ – увеличение сегментарных систолических скоростей S; развитие сегментарной диастолической дисфункции в позднюю диастолу, который проявляется в виде снижения сегментарных поздне-диастолических скоростей A; увеличение сегментарного временного показателя, характеризующего диастолическую функцию сегмента – отношения ВИР/ВИ и отсутствие нарушения показателей, характеризующих систолическую (ВИС/ВИ) и глобальную (МСИ) функцию сегмента; наблюдается развитие выраженной сегментарной систолической и диастолической функции миокарда ПЖ; по данным 2D-ЭХОКГ отмечается умеренное снижение глобальной сократительной функции ПЖ и сохранная глобальная сократительная функция ЛЖ, не

наблюдается изменения объемных показателей желудочков. На 9 сутки после операции в группе МИРМ прослеживается: существенное, статистически значимое улучшение сегментарной систолической функции миокарда ЛЖ, в сравнении с дооперационными данными; улучшение показателей сегментарной диастолической функции в раннюю диастолу и сохранение нарушений поздне-диастолических эластических свойств миокарда; наблюдается восстановление сегментарной систолической функции миокарда ПЖ, однако, сохраняются нарушения сегментарной диастолической функции ПЖ.

Таким образом, у больных после операции МИРМ в раннем послеоперационном периоде развиваются нарушения функции миокарда ЛЖ, преимущественно в виде нарушения его диастолических характеристик, при сохранении сократительной миокардиальной функции. Одновременно наблюдается развитие выраженной дисфункции миокарда ПЖ, который проявляется нарушениями сегментарной систолической и диастолической функции ПЖ. К 9 суткам после операции отмечается существенная динамика восстановления функции миокарда желудочков, более выраженная в ЛЖ, более медленная в ПЖ.

Функциональное состояние миокарда по данным ТМДЭхоКГ в группе АКШ на работающем сердце с параллельным ИК (2 группа). В раннем послеоперационном периоде наблюдается: развитие сегментарной систолической дисфункции миокарда ЛЖ – снижение сегментарных систолических скоростей S; снижение сегментарных поздне-диастолических скоростей A, свидетельствующее о нарушении эластических свойств миокарда ЛЖ; увеличение временных показателей, характеризующих сегментарную систолическую и диастолическую функцию – МСИ, ВИР/ВИ; наблюдается развитие выраженной систолической и диастолической дисфункции миокарда ПЖ. По данным 2D-ЭХОКГ отмечается умеренное

снижение глобальной сократительной функции ЛЖ и ПЖ. Объемные показатели желудочков существенно не меняются в раннем послеоперационном периоде. На 9 сутки после операции отмечается постепенное, но неполное восстановление сократительной функции миокарда ЛЖ, который проявляется в улучшении сегментарных систолических скоростей S и сохранении сниженных сегментарных интегральных систолических скоростей $Svti$; сохранение нарушения поздне-диастолических свойств миокарда ЛЖ; улучшение сегментарных временных показателей – МСИ, ВИС/ВИ, ВИР/ВИ. Сохранение выраженной миокардиальной дисфункции ПЖ – нарушение систолических и диастолических характеристик миокарда. По данным 2D-ЭХОКГ отмечается улучшение глобальной систолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ – возрастание ФВ ЛЖ и ФИП ПЖ.

Суммируя, в группе больных, оперированных на работающем сердце в условиях нормотермии и параллельного ИК, в раннем послеоперационном периоде развивается систолическая и диастолическая дисфункция миокарда желудочков, более выраженная в ПЖ. К 9 суткам после операции наблюдается постепенное, но неполное восстановление сегментарной сократимости миокарда ЛЖ и сохранение его диастолических нарушений; в ПЖ- отмечается более медленная динамика восстановления функции миокарда.

Функциональное состояние миокарда по данным ТМДЭхоКГ в группе АКШ, выполненного в условиях ИК, гипотермии и КП (3 группа).

В раннем послеоперационном периоде наблюдается: значимые нарушения сегментарной систолической функции миокарда ЛЖ отсутствуют– сегментарные систолические скорости S существенно не отличаются от дооперационных значений, наблюдается умеренное снижение сегментарных интегральных систолических скоростей $Svti$. Отмечается

снижение сегментарных поздне-диастолических скоростей А, который свидетельствует о нарушении эластических свойств миокарда (комплаенса). Сегментарные временные показатели МСИ, ВИС/ВИ, ВИР/ВИ существенно не изменились, в сравнении с дооперационными показателями. Наблюдается развитие выраженной систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ: значимое снижение сегментарных систолических скоростей S по всем сегментам ЛЖ; развитие диастолической дисфункции обусловлено как нарушениями расслабления миокарда (снижение ранне-диастолических скоростей E), так и нарушениями жесткости миокарда (снижение поздне-диастолических скоростей А) по всем сегментам ЛЖ; значимое увеличение МСИ и ВИС/ВИ. По данным 2D-ЭХОКГ сократительная функция и объемные показатели ЛЖ существенно не изменились в раннем послеоперационном периоде, наблюдается некоторое снижение глобальной систолической функции ЛЖ – ФИП ЛЖ, но оно статистически незначимо. К 9 суткам после операции отмечается: существенное улучшение систолической функции миокарда ЛЖ – систолические доплеровские параметры лучше, чем в раннем послеоперационном периоде и чем аналогичные показатели до операции. Улучшение ранне-диастолических параметров миокарда ЛЖ – улучшение расслабления миокарда, который проявляется увеличением сегментарных ранне-диастолических скоростей E. В то же время сохраняются нарушения в позднюю диастолу- снижение сегментарных поздне-диастолических скоростей А. Улучшение сегментарных временных показателей МСИ, ВИС/ВИ, ВИР/ВИ, в сравнении с дооперационными значениями. Улучшение систолической функции миокарда ЛЖ с неполным ее восстановлением – наблюдается увеличение сегментарных систолических скоростей S, в сравнении с данными в раннем послеоперационном периоде, но эти показатели остаются хуже, чем параметры исходные до операции, однако, различия стали статистически

недостовверны. Сохранение диастолической дисфункции миокарда ПЖ, которая проявляется как нарушениями расслабления миокарда ПЖ (снижение сегментарных ранне-диастолических скоростей E), так и нарушениями комплаенса (снижение сегментарных поздне-диастолических скоростей A) во всех сегментах ПЖ. Сегментарные временные показатели МСИ, ВИС/ВИ, ВИР/ВИ остаются увеличенными в большинстве сегментов ПЖ. По данным 2D-ЭХОКГ сократительная функция и объемные показатели желудочков существенно не отличаются от дооперационных показателей.

Таким образом, у пациентов, оперированных в условиях ИК и КП, в послеоперационном периоде не наблюдается значимых нарушений систолической функции миокарда ЛЖ. В то же время наблюдается развитие диастолической дисфункции миокарда ЛЖ в позднюю диастолу, который свидетельствует о нарушении эластических свойств. Развивается систолическая и диастолическая дисфункция миокарда ПЖ. К 9 суткам после операции прослеживается существенная динамика улучшения систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, в сравнении с дооперационными показателями; улучшение, но неполное восстановление миокардиальной функции ПЖ.

Функциональное состояние миокарда по данным ТМДЭхоКГ в группе АКШ и коррекции структурной патологии сердца, выполненных в условиях ИК, гипотермии и КП (4 группа). В раннем послеоперационном периоде наблюдается: статистически незначимое снижение систолических доплеровских параметров по всем сегментам ЛЖ. Значимое снижение определяется только по передне-перегородочным и задне-перегородочным сегментам, что обусловлено выполнением резекции аневризмы ЛЖ у 42% больных данной группы. Развитие диастолической дисфункции в позднюю диастолу, по всем сегментам ЛЖ, и ранне-диастолических нарушений (нарушение расслабления миокарда) только по передне-перегородочным

сегментам. Увеличение сегментарных временных параметров – МСИ, ВИС/ВИ. Развитие выраженной систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. По данным 2D- ЭХОКГ отмечается умеренное, но статистически незначимое увеличение глобальной систолической функции ЛЖ, уменьшение объемных показателей ЛЖ, который связано с выполнением резекции аневризмы ЛЖ у части больных данной группы. Показатели глобальной сократительной функции и размеры ПЖ существенно не изменились. На 9 сутки после операции наблюдается: улучшение систолических доплеровских параметров ЛЖ, но эти изменения носят статистически незначимый характер, в сравнении с дооперационными показателями. Улучшение ранне-диастолических доплеровских параметров ЛЖ, свидетельствующее об улучшении характеристик расслабления миокарда, однако, эти изменения статистически незначимы в большинстве сегментов ЛЖ. Сохраняются нарушения поздне-диастолических параметров миокарда ЛЖ, который проявлялось в виде статистически значимого снижения сегментарных поздне-диастолических скоростей А в большинстве сегментов ЛЖ. Отмечается некоторое мозаичное улучшение сегментарных временных показателей – МСИ, ВИС/ВИ ВИР/ВИ, однако, в большинстве сегментов эти показатели остаются статистически значимо увеличенными, в сравнении с дооперационными параметрами, который свидетельствует о неполном восстановлении систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ. Сохраняется выраженная систолическая и диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ. По данным 2D-ЭХОКГ наблюдается тенденция к дальнейшему улучшению глобальной сократительной функции ЛЖ – увеличение ФВ ЛЖ, однако, это изменение остается статически незначимым. Глобальная сократительная функция и размеры ПЖ не показали существенных изменений.

Суммируя, в группе больных, которым было выполнено АКШ в

сочетании с коррекцией структурной патологии сердца в условиях ИК, гипотермии и КП, в раннем послеоперационном периоде развиваются нарушения функции миокарда ЛЖ преимущественно в виде нарушения его поздне-диастолических свойств. Отмечаются удовлетворительные параметры систолической функции миокарда ЛЖ, наблюдаемые изменения носят статистически незначимый характер. Одновременно отмечается развитие выраженной систолической и диастолической дисфункции миокарда ПЖ. К 9 суткам после операции наблюдается тенденция к улучшению, но неполное восстановление функции миокарда обоих желудочков, более медленная – в ПЖ.

Механизмы развития миокардиальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде при операциях АКШ.

Были проанализированы выраженность системного воспалительного ответа, оксидантного стресса и миокардиального апоптоза – факторов, участвующих в патогенезе стэндинга и миокардиального повреждения и, как следствие, в развитии дисфункции миокарда в послеоперационном периоде.

Воспалительный ответ. TNF- α на сегодняшний день рассматривается как медиатор критических состояний, играет иницирующую роль в каскаде цитокинов. Его высвобождение сочетается не только со снижением сократимости миокарда, повышением конечно-диастолического давления, но и вносит существенный вклад в развитие гемодинамической нестабильности. В наших наблюдениях уровни TNF- α существенно не изменились в раннем послеоперационном периоде в 1, 2 и 3 группах. Несколько более высокие уровни данного медиатора отмечались в 4 группе.

Интерлейкин-6, продукция которого повышается после операций с ИК, тесно связана с обширностью хирургической травмы. Уровни IL-6

значительно повысились в раннем послеоперационном периоде во всех 4 группах ($p < 0,006$ для всех групп через 6 и 24 часа после операции, в сравнении с дооперационными значениями). Уровни этого медиатора были несколько ниже в послеоперационном периоде в группе МИРМ (1 группа), однако, различия с тремя другими группами статистически недостоверны.

Интерлейкин-8 продуцируется в миокарде, продукция его значительно возрастает после длительной ишемии и реперфузии. Уровни IL-8 существенно не изменились в раннем послеоперационном периоде в группе МИРМ, наиболее высокий уровень этого интерлейкина отмечался в 3 группе. Через 6 часов после операции уровни IL-8 в 1 группе – $7,52 \pm 1,8$ пг/мл, во 2 группе – $52,0 \pm 20,9$ пг/мл, в 3 группе – $73,2 \pm 2,9$ пг/мл, в 4 группе – $57,1 \pm 3,46$ пг/мл ($p > 0,3$ при сравнении значений между группами). Через 24 часа после операции уровни IL-8 составили в 1 группе – $13,3 \pm 2,5$ пг/мл, во 2 группе – $13,3$ пг/мл, в 3 группе – $23,0 \pm 4,1$ пг/мл, в 4 группе – $29,0 \pm 6,95$ пг/мл ($p > 0,3$ при сравнении значений между группами).

Антивоспалительный интерлейкин-10 играет защитную роль путем подавления продукции провоспалительных цитокинов, также осуществляет кардиопротективное действие путем ингибирования взаимодействия нейтрофилов с эндотелием. Значительное увеличение уровней IL-10 наблюдалось в раннем послеоперационном периоде в 1 и 2 группах ($p = 0,04$, в сравнении с дооперационным значением), менее выраженное увеличение данного цитокина отмечалось в 3 и 4 группах ($p = 0,06$ для 3 группы и $p = 0,5$ для 4 группы, в сравнении с дооперационными значениями).

При анализе баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, наблюдалось увеличение доли противовоспалительных цитокинов в группах больных, оперированных на работающем сердце (1 и 2 группы) и уменьшение доли противовоспалительных цитокинов с ответственным увеличением доли провоспалительных медиаторов в группах больных,

оперированных с ИК и КП (3 и 4 группы). Через 6 часов после операции баланс цитокинов (IL-6:IL-8:IL-10) в 1 группе – 54%:29%:17%, во 2 группе – 35%:54%:11%, в 3 группе – 22%:71%:7%, в 4 группе – 45%:47%:8%. Через 24 часа после операции в 1 группе – 28%:63%:9%, во 2 группе – 43%:39%:18%, в 3 группе – 32%:61%:7%, в 4 группе – 33%:60%:7%.

Антиоксидантная система. В раннем послеоперационном периоде наблюдалось снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) во всех группах, наиболее значительное, в группах больных, оперированных в условиях ИК и КП (3 и 4 группы), статистически значимое снижение активности этого фермента антиоксидантной защиты зарегистрировано через 24 часа после операции. Это свидетельствует о срыве защитных антиоксидантных механизмов и об угнетении антистрессовой защиты клеток. Менее выраженное снижение СОД отмечено в группе МИРМ, через 6 часов после операции наблюдалось даже некоторое увеличение активности данного фермента, свидетельствующее о тенденции к оптимизации процессов перекисного окисления липидов и восстановлению равновесия между оксидантной и антиоксидантной системами. Однако, через 24 часа после операции активность этого фермента снизилась, который говорит о срыве компенсаторных механизмов, но степень оксидантного стресса была меньше, чем в других группах.

Апоптоз. В раннем послеоперационном периоде наблюдалось снижение экспрессии антиапоптотического протеина Bcl-2 в группах больных, оперированных в условиях ИК и КП (3 и 4 группы), статистически значимое снижение данного белка отмечалось через 24 часа после операции, который говорит о развитии апоптотического процесса. В группах больных, оперированных на работающем сердце (1 и 2 группы), не наблюдалось какой-либо существенной динамики данного белка послеоперационном периоде.

Анализ динамики уровня цитохрома С в послеоперационном периоде показал повышение данного маркера апоптоза через 6 часов после операции только в 4 группе, но статистически незначимое. В других группах не наблюдалось какой-либо значимой динамики данного маркера.

ВЫВОДЫ

1. ТМДЭхоКГ – информативный метод, позволяющий оценивать дисфункцию миокарда, развивающуюся в раннем послеоперационном периоде после операции АКШ. Наиболее информативными доплеровскими показателями, отражающими развитие дисфункции миокарда являются: сегментарная систолическая скорость S, сегментарная интегральная систолическая скорость Svti, ранне- и поздне-диастолические скорости E и A.
2. Развитие дисфункции миокарда в раннем послеоперационном периоде характеризуется: снижением сегментарных систолических скоростей S; снижением интегральных систолических скоростей Svti; снижением сегментарных ранне- и поздне-диастолических скоростей E и A; увеличением сегментарных временных интервалов МСИ, ВИС/ВИ, ВИР/ВИ. Улучшение данных параметров к 9 суткам после операции свидетельствует об обратимом характере дисфункции миокарда, обусловленной станнингом.
3. Наиболее информативным показателем, характеризующим тяжесть реперфузионного повреждения миокарда, является усредненная интегральная систолическая скорость Svti, которая отражает функциональное и структурные изменения в миокарде, так как коррелирует с показателем эффективности защиты миокарда - отношением степени миокардиального апоптоза к некрозу Bcl-2/тропонин I ($r= 0,38$, $p=0,03$).

4. При сравнении функционального состояния миокарда по данным ТМДЭхоКГ при различных методиках КШ, наиболее лучшие показатели миокарда определяются в группе МИРМ: систолическая функция ЛЖ остается ненарушенной, определяются только нарушения сегментарной диастолической функции в позднюю диастолу, обусловленные нарушением эластических свойств миокарда. Наблюдается более быстрое восстановление функции миокарда к 9 суткам после операции в группе МИРМ, в сравнении с другими группами.
5. При сравнении функционального состояния миокарда по данным ТМДЭхоКГ в группах больных, оперированных на работающем сердце с гемодинамической поддержкой ИК, и в условиях ИК и КП, методика на работающем сердце с параллельным ИК не показала преимуществ перед «стандартной» методикой АКШ в отношении послеоперационного состояния миокарда.
6. В группах у больных ИБС, оперированных в условиях ИК и КП, в раннем послеоперационном периоде наблюдается более значительная выраженность системного воспалительного ответа, а также нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами, а также более выраженное нарушение антиоксидантной защиты организма в сравнении с группой больных, оперированных на работающем сердце.
7. У больных ИБС, оперированных в условиях ИК и КП, наблюдается развитие апоптоза в миокарде – снижение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и увеличение высвобождения цитохрома С. При операциях на работающем сердце признаков развития апоптотического процесса не определяется, что свидетельствует о лучшей кардиопротекции.
8. Выявлена взаимосвязь факторов воспалительного ответа, маркеров

апоптоза и повреждения миокарда с развитием острой сердечной и полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде:

Уровень IL-8 ($r = 0,45$, $p = 0,01$; $r = 0,55$, $p = 0,001$);

Уровень цитохрома C ($r = 0,47$, $p = 0,009$);

Уровень тропонина I ($r = 0,65$, $p = 0,0001$; $r = 0,67$, $p = 0,0001$);

Уровень КФК МВ ($r = 0,58$, $p = 0,0004$; $r = 0,56$, $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ТМДЭхоКГ может быть рекомендована как информативный метод неинвазивной оценки функции миокарда в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС после операции АКШ.
2. Для определения дисфункции миокарда в раннем послеоперационном периоде по ТМДЭхоКГ целесообразно руководствоваться следующими критериями:

Развитие сегментарной систолической дисфункции характеризуется: снижением сегментарных систолических скоростей S; снижением сегментарных интегральных систолических скоростей Svti; укорочением сегментарного времени изгнания; удлинением сегментарного времени изоволюмического сокращения; увеличением сегментарных временных показателей- ВИС/ВИ и МСИ.

Развитие сегментарной диастолической дисфункции характеризуется: снижением сегментарной ранне-диастолической скорости E, отражающей нарушение расслабления миокарда; снижением сегментарной поздне- диастолической скорости A, свидетельствующим о нарушении эластических свойств миокарда – повышении его жесткости; увеличением ВИР; увеличением сегментарных временных показателей- ВИР/ВИ, МСИ.

3. Тяжесть реперфузионного повреждения миокарда после операции АКШ

можно оценивать по усредненной интегральной систолической скорости Sv_{ti}, которая отражает как функциональное состояние (систолическая функция), так и структурные изменения в миокарде (корреляция с маркерами миокардиального апоптоза/некроза).

4. При операциях в условиях ИК и КП с целью снижения выраженности системного воспалительного ответа, оксидантного стресса, для улучшения защиты миокарда и снижения частоты острой сердечной недостаточности, целесообразно в дооперационном периоде использование профилактических мер (кортикостероиды, антиоксиданты и т.д.).
5. У пациентов с исходно сниженной функцией миокарда ЛЖ целесообразно расширять показания к выполнению МИРМ для улучшения кардиопротекции.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бузиашвили, Ю.И. Состояние миокарда и системный воспалительный ответ в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования. / Ю.И. Бузиашвили, Н.Н. Самсонова, Ш.Х. Самадов и др. // Сборник докладов Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» – 2009. – приложение № 7. – С. 16–17
2. Бусленко, Н.С. Поражение трехстворчатого клапана и механизмы формирования трикуспидальной регургитации при ишемической болезни сердца (по данным клинического и аутопсийного исследований). / Н.С. Бусленко, Ю.И. Бузиашвили, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №1. – С. 91–100
3. Бузиашвили, Ю.И. Опыт успешного лечения больного ишемической

- болезнью сердца с обширной постинфарктной аневризмой левого желудочка, низкой сократительной функцией миокарда, застойной сердечной недостаточностью с помощью комплекса современных «нехирургических» стратегий / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №1. – С. 179–183
4. Бузиашвили, Ю.И. Успешное лечение больных ИБС с ишемической кардиомиопатией и застойной сердечной недостаточностью путем одномоментной хирургической коррекции основных патофизиологических механизмов сердечной недостаточности (клинические случаи) / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №1. – С. 184–202
 5. Бузиашвили, Ю.И. Структурно-функциональные показатели, качество жизни и отдаленная выживаемость больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью при хирургическом и медикаментозном лечении / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №3. – С. 170
 6. Бузиашвили, Ю.И. Состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС после операции коронарного шунтирования, выполненных в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце, по данным тканевой миокардиальной доплерографии / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №3. – С. 173
 7. Мацкеплишвили, С.Т. Влияние реваскуляризации миокарда и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на показатели

- деформации миокарда левого желудочка у больных ИБС / С.Т. Мацкеплишвили, Н.Г. Рахмихудоева, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №3. – С. 175
8. Рахимов, А.З. Различие эффектов левосимендана и добутамина у больных ИБС с ХСН / А.З. Рахимов, Д.Х. Камардинов, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №3. – С. 175
 9. Мадалимов, Р.Р. Влияние ингибиторов АПФ на диастолическую функцию левого и правого желудочков у больных ИБС / Р.Р. Мадалимов, Э.У. Асымбекова, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №3. – С. 181
 10. Бузиашвили, Ю.И. Влияние объема необратимой дисфункции и жизнеспособного миокарда на отдаленные результаты лечения больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №6. – С. 297
 11. Бузиашвили, Ю.И. Состояние миокарда и системный воспалительный ответ в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования / Ю.И. Бузиашвили, Н.Н. Самсонова, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009. – том 10. – №6. – С. 302
 12. Бокерия, Л.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью

- / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Ш.Х. Самадов и др. // Журнал «Грудная и сердечно-сосудистая хирургия» – 2009. – № 6. – С. 51– 63
13. Бузиашвили, Ю.И. Механизмы развития миокардиальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде при операциях АКШ / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2010. – том 11. – №3. – С. 140
14. Самсонова, Н.Н. Маркеры гемостатической функции эндотелия сосудов в раннем послеоперационном периоде при различных методиках аортокоронарного шунтирования / Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2010. – том 11. – №3. – С. 149
15. Бузиашвили, Ю.И. Структурно-функциональное состояние правого желудочка у больных ИБС с низкой сократимостью левого желудочка / Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Ш.Х. Самадов и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2010. – том 11. – №3. – С. 168
16. Самадов, Ш.Х. Функциональное состояние миокарда по данным тканевой миокардиальной доплерографии в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования / Ш.Х. Самадов, И.В. Кокшенева, Ю.И. Бузиашвили, и др. // Журнал «Клиническая физиология кровообращения» – 2010. – №4. – С. 16 – 20