

АБУКОВ

Саадулла Темишевич

**ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИКАХ КРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ, ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ПОЛИМОРФИЗМА.**

14.01.05 - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва 2020

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук,
академик РАН

Бузиашвили Юрий Иосифович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Сандриков Валерий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Небиеридзе Давид Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «28» февраля 2020 года в « 14-00» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева» МЗ РФ по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан « 22» января 2020 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. С момента первой успешно выполненной операции с применением искусственного кровообращения (ИК) в 1953г. John H. Gibbon, хирургия на остановленном сердце получила за короткий период времени стремительное развитие и стала стандартом в кардиохирургии. Несмотря на большой энтузиазм, вызванный прорывом в разработке и совершенствовании технологии искусственного кровообращения, неблагоприятные воздействия ИК были очевидны. Во время операций с ИК осуществляется воздействие агрессивных факторов, включая операционную травму, воздействие кардиopleгии, гипотермии, ишемического/реперфузионного повреждения, контакт крови с биоактивными поверхностями контура аппарата ИК. Как следствие, развивается каскад гумморальных и клеточных воспалительных реакций, включая активацию системы комплемента, высвобождение цитокинов, активацию лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Которые, в свою очередь, оказывают цитотоксические эффекты и приводят к развитию дисфункции органов (Warren O.J., et al., 2009г., Plicner D. et al., 2016г.).

В последнее время синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)) стал широко принятой концепцией для объяснения патофизиологии системного воспаления, вследствие различных причин. Синдром системного воспалительного ответа рассматривается как подготовительное состояние к развитию дисфункции органов.

Последнее десятилетие активно развивается новое направление в медицинской науке- периоперационная геномика. Основной задачей

периоперационной геномики является использование данных генетической вариабельности для выявления пациентов с высоким риском развития осложнений после операции. Эти данные могут затем транслироваться в оценку риска, объединяя геномные маркеры, участвующие в механизмах воспаления, тромбоза, сосудистых и неврологических осложнений в ответ на периоперационный стресс.

Цель исследования. Изучить динамику маркеров воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования, роль полиморфизма кодирующих генов и влияние на частоту развития послеоперационных осложнений.

Задачи исследования.

1. Сравнить выраженность воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования (КШ): на работающем сердце; в условиях ИК и кардиopleгии (КП).
2. Оценить взаимосвязь уровней маркеров воспаления в раннем послеоперационном периоде с частотой развития послеоперационных осложнений (острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, мозговые осложнения, полиорганная недостаточность, инфекционные осложнения).
3. Оценить взаимосвязь полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, с развитием осложнений в послеоперационном периоде.

Научная новизна. Впервые разработана многокомпонентная, многофакторная схема патогенеза системного воспалительного ответа, развивающегося после кардиохирургических операций, в основе которого

лежат следующие механизмы: повышение синтеза медиаторов воспаления; развитие эндотелиальной дисфункции- дисбаланс выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение концентрации фактора Фон Виллебрандта) и антикоагулянтной активностью (снижение концентраций протеинов С и S), т.е. уменьшение атромбогенных свойств эндотелия; снижение антиоксидантного потенциала; снижение антиапоптотической защиты.

Установлено, что активация системного воспалительного ответа является ведущим механизмом развития осложнений после операции АКШ. Впервые выявлены предикторы - медиаторы воспалительного ответа, связанные с развитием острой сердечной недостаточности, полиорганной недостаточности, инфекционных осложнений после операции.

Практическая значимость. Впервые разработан и предложен комплексный подход к оценке воспалительного статуса больных ИБС, направляемых на аортокоронарное шунтирование, до операции и в послеоперационном периоде. Данный подход включает: до операции оценку клинического состояния пациентов, тяжесть кардиальной патологии, наличие имеющихся сопутствующих заболеваний, сопровождающихся провоспалительным статусом, определение уровней воспалительных маркеров (СРБ, фибриногена, IL-6, IL-8, IL-10). Что может быть полезно при прогнозировании развития выраженной воспалительной реакции, осложнений и неблагоприятных исходов после операции АКШ. В раннем послеоперационном периоде для оценки выраженности системного воспалительного ответа предложено определение уровней провоспалительных маркеров: СРБ, IL-6, IL-8, IL-10, количества лейкоцитов.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева» МЗ РФ. 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 XX ежегодной сессии ФГБУ «Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2016 г.).

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения, отдела клинической лабораторной диагностики (31.10.2018г.).

Положения, выносимые на защиту. У больных ИБС после операции КШ в раннем послеоперационном периоде развивается системный воспалительный ответ, который проявляется: повышением синтеза провоспалительных цитокинов; активацией коагулянтного звена гемостаза и потерей эндотелием тромборезистентных свойств; снижением антиапоптотической защиты.

По сравнению с операциями на открытом сердце в условиях ИК и КП коронарное шунтирование на работающем сердце обладает преимуществами в обеспечении кардиопротекции и защиты других органов и систем (менее выраженное повышение маркеров повреждения миокарда; более быстрое и полное восстановление продольной систолической и диастолической функции сердца по данным тканевой

миокардиальной доплерографии; определяются более благоприятные показатели лактата, кислотно-щелочного равновесия, оксигенации крови, биохимических параметров крови и объема тромбоцитарной массы). В совокупности это приводит к более низкой частоте послеоперационных осложнений, существенно более низкой потребности в кардиотонической поддержке, более короткой длительности ИВЛ и времени пребывания в ОРИТ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ (9 тезисов и 6 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 248 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 44 таблицами. Указатель литературы включает 198 источников, из них 15 работ отечественных авторов и 183 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных. В исследование включено 94 больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий, подвергшихся операции КШ. Анализ был проведен в 4 группах больных:

1 группа (39 пациентов)- больные, которым выполнялась операция АКШ на работающем сердце в условиях нормотермии.

2 группа (33 пациента)- больные, которым выполнялась операция АКШ с использованием искусственного кровообращения, фармакохолодовой кардиopleгии и гипотермии 28С.

3 группа (22 пациента)- больные, которым были выполнены сочетанные операции АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ при постинфарктной аневризме ЛЖ или АКШ в сочетании с коррекцией клапанной патологии, с использованием искусственного кровообращения, фармакохолодовой кардиopleгии и гипотермии 28С.

4 группа (10 пациентов)- больные, включенные из вышеописанных трех групп, с осложненным течением послеоперационного периода.

Сравнительный анализ течения послеоперационного периода.

В группе больных, оперированных на работающем сердце, наблюдались значительно более низкие показатели послеоперационных осложнений, существенно более низкая потребность в инфузии кардиотонических препаратов в послеоперационном периоде, более короткая длительность ИВЛ, более короткое время пребывания в отделении ОРИТ, в сравнении с другими группами. Несколько более высокие показатели послеоперационных осложнений отмечались в группе АКШ, выполненного в условиях ИК и КП. Наиболее высокие показатели осложнений, в частности развития острой сердечной недостаточности, отека головного мозга, полиорганной недостаточности, соответственно, использование более высоких доз кардиотонических препаратов в послеоперационном периоде, более продолжительное применение ИВЛ, более длительный период пребывания в ОРИТ и более длительный койко-день после операции, отмечались в группе сочетанных операций (см.Табл.№ 1).

Уровни лактата, показатели кислотно-щелочного равновесия и оксигенации крови в первые сутки после операции определяются более благоприятные у больных, оперированных на работающем сердце, в сравнении с пациентами других групп. Биохимические параметры,

Таблица № 1.

Сравнительный анализ течения послеоперационного периода в 4 группах больных.

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
<i>Послеоперационные осложнения</i>				
Острая сердечная недостаточность	0	1 (3%)	6 (27%)	7 (70%)
Применение ВАБК	0	0	2 (9%)	2 (20%)
Дыхательная недостаточность	0	1 (3%)	3 (14%)	4 (40%)
Пневмония	1 (3%)	1 (3%)	2 (9%)	4 (40%)
Медиастенит	0	1 (3%)	0	1 (10%)
Сепсис	0	0	1 (5%)	1 (10%)
Острая почечная недостаточность	0	0	2 (9%)	2 (20%)
Полиорганная недостаточность	0	0	2 (9%)	2 (20%)
Отек головного мозга	0	0	3 (14%)	3 (30%)
ОНМК	1 (3%)	1 (3%)	1 (5%)	3 (30%)
Смерть	0	0	1 (5%)	1 (10%)
<i>Длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре после операции.</i>				
Длительность ИВЛ (часов)	6,8±0,95	10,3±1,17	36,4±4,0	97,0±6,5
	p=0,01 (между 1 и 2 группами), p=0,001 (между 1 и 3 группами) при сравнении между другими группами p=0,005			
Длительность койко-дней в ОРИТ	1,01±0,01	1,02±0,01	2,85±1,0	5,89±1,78
	p=0,005 (между 1 и 4 группами), p=0,05 (между 1 и 3 группами), при сравнении между другими группами p>0,05			
Длительность койко-дней после операции	9,4±0,4	10,0±1,3	19,5±3,6	27,2±6,9
	p=0,01 (между 1 и 4 группами), p=0,01 (между 1 и 3 группами), p=0,01 (между 2 и 3 группами), при сравнении между другими группами p>0,05			

характеризующие дисфункцию органов, количество тромбоцитов в первые сутки после операции также более благоприятные у больных, оперированных на работающем сердце, что свидетельствует о лучшей защите органов и систем организма, в сравнении с другими группами. Наиболее выраженные нарушения перечисленных параметров определяются в группе сочетанных операций (3 группа) и у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода (4 группа). К 7 суткам после операции наблюдается восстановление биохимических параметров (но более высокими они оставались в 3 и 4 группах) и количества тромбоцитов у большинства пациентов во всех группах, анализ пограничных значений свидетельствует о сохранении органной дисфункции у части больных 3 и 4 групп.

Дисбаланс цитокинов в послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования.

Одним из важных компонентов системного воспалительного ответа является активность гуморального иммунитета, проявляющаяся выбросом провоспалительных белков и дисбалансом цитокинов. Эти медиаторы инициируют процессы, которые оказывают непосредственное воздействие на эндотелий сосудов, оказывают повреждающее воздействие на миокард и другие органы, систему гемостаза, оказывают гемодинамические эффекты.

Анализ цитокинового профиля показал, что до операции во всех анализируемых группах имелось некоторое количество пациентов с повышенным уровнем интерлейкинов, что свидетельствует о том, что эти пациенты имеют склонность к развитию более выраженного воспалительного ответа, вследствие более тяжелого исходного соматического состояния, связанного с тяжестью кардиальной патологии

или вследствие имеющихся сопутствующих заболеваний, сопровождающихся провоспалительным статусом (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания бронхо-легочной системы и др.). Наибольшее количество таких пациентов отмечалось в группе больных с осложненным послеоперационным периодом и в группе сочетанных операций.

Через 6 часов после операции отмечался пик высвобождения в кровообращение большинства рассматриваемых цитокинов. Через 24 часа после операции уровни анализируемых цитокинов начинают снижаться, однако, оказываемые ими эффекты сохраняются от нескольких часов (для IL-10) до 3-5 суток (для IL-6).

TNF- α является одним из основных провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспалительного ответа. Уровень TNF- α повышается раньше, чем других цитокинов, отражая роль этого цитокина как иницирующего в воспалительном ответе. В наших наблюдениях уровни TNF- α не претерпели существенных изменений через 6 часов и 24 часа после операции во всех анализируемых группах больных.

IL-6- цитокин с провоспалительными свойствами, действует как индикатор интенсивности воспалительного процесса. IL-6 синтезируется локально в тканях и выделяется в кровообращение при всех ситуациях связанных с нарушением гомеостаза, таких как травма, острая инфекция и др. Биологические функции IL-6 осуществляет путем активации и аккумуляции нейтрофилов, активации иммунных реакций и снижению иммунной супрессии и др. В нашем исследовании уровни IL-6 значительно повысились через 6 часов после операции во всех анализируемых группах больных, наиболее высокие уровни отмечались в группе осложненного течения (4 группа) и в группе сочетанных операций (3 группа), хотя различия не достигали статистической значимости, через

24 часа после операции уровни цитокина оставались повышенным, хотя показывали тенденцию к снижению, по сравнению с данными через 6 часов после операции.

IL-8- цитокин с провоспалительными свойствами, обладает потенциальной хемоаттрактантной активностью для нейтрофилов, участвует в развитии миокардиального повреждения при воздействии ишемии/реперфузии. В нашем исследовании уровни IL-8 повысились через 6 часов после операции во всех группах, наиболее высокие показатели отмечались в группе осложненного течения и в группе сочетанных операций ($p=0,005$ между 4 и 2 группами, $p=0,005$ между 4 и 3 группами). Через 24 часа после операции уровни данного интерлейкина оставались повышенными во всех группах с тенденцией к снижению, более высокие значения отмечались в группе осложненного течения (4 группа) и в группе сочетанных операций (3 группа).

Уровни IL-10- интерлейкина, обладающего противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, который контролирует выраженность и продолжительность воспалительного процесса, показали умеренное повышение через 6 часов после операции во всех анализируемых группах и значимо между группами не различались. Через 24 часа уровни IL-10 снизились и достигли дооперационных уровней, тогда как в группе осложненного течения (4 группа) были даже ниже дооперационного уровня.

Для пациентов всех групп был рассчитан интегральный коэффициент реактивности системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде. Этот показатель был несколько выше в группе осложненного течения, но статистически не различался с аналогичным показателем в других группах. В 1 группе он составил $5,5 \pm 0,37$ баллов, во 2 группе- $5,4 \pm 0,84$ баллов, в 3 группе- $5,6 \pm 0,2$ баллов,

в 4 группе- $6,4 \pm 0,52$ балла ($p > 0,05$ при сравнении между группами). Таким образом, во всех группах выраженность системного воспалительного ответа относилась ко 2 уровню (согласно классификации, разработанной Зотовой Н.В., 2008г.), то есть к некритическому состоянию развития острого системного воспаления.

Таким образом, проведенный анализ показывает более значительное повышение уровней воспалительных медиаторов IL-6, IL-8, СРБ в группе больных с осложненным течением послеоперационного периода. Тогда как уровни противовоспалительного интерлейкина-10 были даже ниже дооперационного уровня через 24 часа после операции у пациентов с осложненным течением. Что подтверждает участие этих медиаторов в патогенезе развития осложнений в послеоперационном периоде.

Эндотелиальная дисфункция в послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования.

В патогенезе системной воспалительной реакции и развитии органной дисфункции важную роль играет эндотелий сосудов. Концентрации молекул адгезии (Р-селектина, L-селектина, ICAM-1, ICAM-8) в сыворотке крови до операции не различались между пациентами четырех групп. Отмечено снижение концентрации естественных антикоагулянтов крови (протеинов С и S) в раннем послеоперационном периоде во всех группах оперированных больных, что отражает повышение прокоагулянтных свойств эндотелия. Более значительные нарушения наблюдались в группах больных с осложненным течением и в группе сочетанных операций.

Концентрации фактора фон Виллебрандта, напротив, увеличились через 6 часов и 24 часа после операции во всех группах. Более выраженное повышение концентраций отмечалось в группе

осложненного течения и в группе сочетанных операций, что свидетельствует о более значительном эндотелиальном повреждении и/или о более выраженной активации эндотелиоцитов в данных группах (см. Рис. № 1).

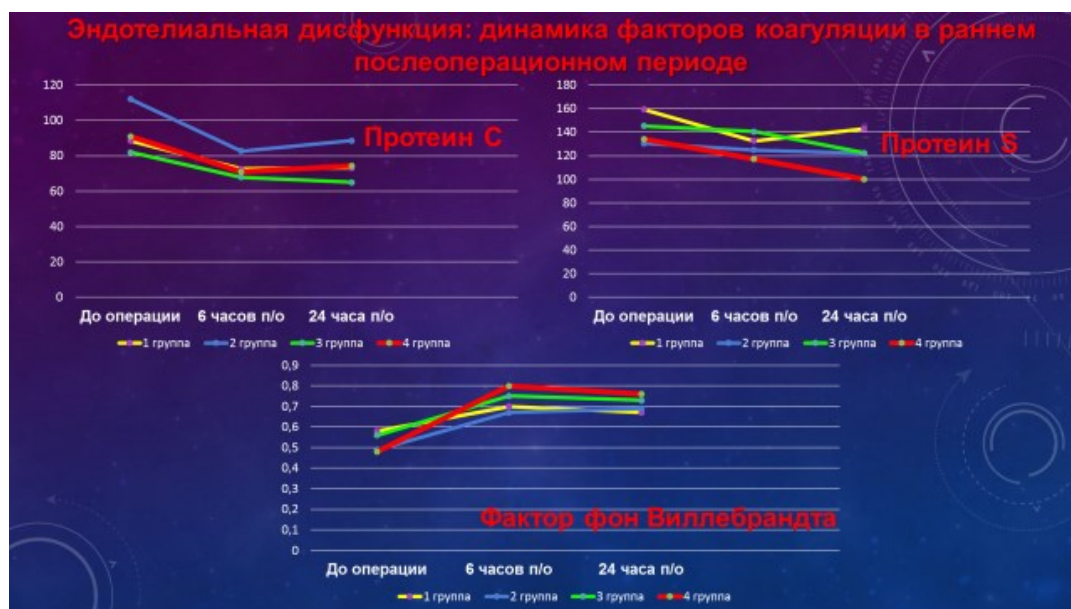


Рисунок № 1.

Динамика плазменных маркеров функции эндотелия в послеоперационном периоде.

Таким образом, наши наблюдения показывают, что во всех группах пациентов, перенесших операцию КШ, развивается эндотелиальная дисфункция различной степени выраженности, которая проявляется дисбалансом выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение содержания фактора фон Виллебранда) и снижением с антикоагулянтной активностью (уменьшение выработки протеинов С и S), т.е. происходит уменьшение атромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки. Более тяжелые нарушения функции эндотелия определяются при осложненном течении послеоперационного периода и при более обширных, травматичных хирургических вмешательствах- в группе сочетанных операций.

Состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования.

При кардиохирургических операциях запускается ряд повреждающих процессов: ишемия/реперфузия, воспалительный ответ, операционная травма, оксидантный стресс. Эти процессы ответственны за развитие послеоперационной сократительной дисфункции миокарда и существенно влияют на течение послеоперационного периода. Проведенный анализ показал, что выполнение операций КШ на работающем сердце сочетается с лучшей кардиопротекцией, в сравнении с операциями, выполняемыми с использованием ИК и КП. Наиболее выраженное повреждение миокарда определяется у пациентов, которым выполняются сочетанные операции- АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ при постинфарктной аневризме ЛЖ и АКШ в сочетании с коррекцией патологии клапанов. Более быстрое и полное восстановление функции миокарда к 9 суткам после операции определяется у больных, которым выполнялась операция АКШ на работающем сердце. Было установлено:

В раннем послеоперационном периоде отмечалось снижение уровней антиапоптотического белка Bcl-2 во всех группах больных, но более значительное его снижение отмечалось в группе осложненного течения (4 группа) и в группе сочетанных операций (3 группа), что свидетельствует о снижении антиапоптотической защиты, наиболее незначительное снижение данного белка отмечалось в группе операций на работающем сердце (1 группа) ($p=0,0001$ между 1 и 4 группами, $p=0,03$ между 1 и 3 группами, $p=0,005$ между 1 и 2 группами).

Анализ динамики продольной систолической функции ЛЖ по данным тканевой миокардиальной доплерографии (ТМДГ) показал через 24 часа после операции снижение систолических скоростей во всех группах больных в большинстве анализируемых точек фиброзного кольца

(ФК) митрального клапана (МК). Наиболее низкие систолические скорости отмечались в 3 группе (сочетанных операций). Не наблюдалось существенных различий в систолических скоростях движения ФК МК через 24 часа после операции между группами больных, которым выполнялось АКШ на работающем сердце (1 группа) и АКШ с использованием искусственного кровообращения и кардиоплегии (2 группа).

К 9 суткам после операции отмечалось увеличение систолических скоростей движения ФК МК по всем анализируемым точкам во всех группах, систолические скорости вернулись до уровня дооперационных значений, а по некоторым точкам наблюдалось и улучшение скоростей даже в сравнении с дооперационными показателями. Более медленное восстановление функции миокарда наблюдалось в группе АКШ, выполненной с использованием ИК и кардиоплегии (2 группа) и в группе сочетанных операций (3 группа). Систолические скорости движения ФК ТК восстановились до дооперационного уровня к 9 суткам после операции во всех группах и существенно между группами не различались.

***Влияние генетического полиморфизма медиаторов
воспалительного ответа на развитие осложнений после операций
коронарного шунтирования.***

Было проанализировано влияние 7 SNP 5 генов-кандидатов, кодирующих медиаторы воспаления, локализованных в промоторном регионе данных генов, на развитие осложнений после операций коронарного шунтирования: CRP (rs1205), ICAM-1 (rs5498), TNF- α (rs1800629; rs1800796), IL-6 (rs1800795; rs1800797), IL-10 (rs1800872). Генотипирование проведено 35 пациентам, которым была выполнена операция КШ.

Проанализировано распределение генотипов и аллелей в 2 группах больных: **1 группа** (8 пациентов) - больные после операции АКШ с осложненным течением послеоперационного периода (острая сердечная недостаточность, отек головного мозга, ОНМК, острая почечная недостаточность, потребовавшая применения гемодиализа, острая дыхательная недостаточность, потребовавшая длительной ИВЛ, гнойные осложнения, сепсис); **2 группа** (27 пациентов)- больные после операции АКШ с гладким течением послеоперационного периода.

Не было выявлено значимых ассоциаций данных генотипов и аллелей с развитием осложнений в послеоперационном периоде. Вероятно, это обусловлено небольшим количеством пациентов, которым было выполнено генотипирование.

Предикторы развития послеоперационных осложнений у больных после операций коронарного шунтирования.

Было проанализировано предикторное значение спектра воспалительных маркеров (уровней СРБ, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, ICAM-8, Р-селектина, L-селектина), маркеров апоптоза (уровней Bcl-2 и цитохрома C), антиоксидантной системы (уровней супероксиддисмутазы) в развитии осложнений в послеоперационном периоде.

В развитии острой сердечной недостаточности в послеоперационном периоде выявлено предикторное значение уровней IL-6 через 6 часов после операции более 20,0 пг/мл ($\chi^2=12,03$, $p<0,01$, $\phi=0,42$ (сила связи сильная)), уровней IL-8 через 6 часов после операции более 40,0 пг/мл ($\chi^2=16,65$, $p<0,01$, $\phi=0,49$ (сила связи сильная)), уровней СРБ через 24 часа после операции более 10 г/л ($\chi^2=2,7$, $p=0,05$, $\phi=0,2$ (сила связи слабая)).

В развитии полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде выявлено предикторное значение уровней IL-6 через 6 часов после операции более 20,0 пг/мл ($\chi^2=8,89$, $p<0,01$, $\phi=0,36$ (сила связи средняя)), уровней IL-8 через 6 часов после операции более 40,0 пг/мл ($\chi^2=9,28$, $p<0,01$, $\phi=0,37$ (сила связи средняя)). Кроме того выявлено предикторное значение снижения активности СОД через 24 часа после операции менее 50,0 ед.акт./мг с развитием полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде ($\chi^2=4,93$, $p<0,05$, $\phi=0,29$ (сила связи средняя)).

Было выявлено предикторное значение в развитии инфекционных осложнений после операций коронарного шунтирования, включая сепсис, уровней IL-10 через 6 часов после операции более 8 пг/мл ($\chi^2=25,13$, $p<0,01$, $\phi=0,6$ (сила связи сильная)) и уровней СРБ через 24 часа после операции более 10 г/л ($\chi^2=5,69$, $p<0,01$, $\phi=0,29$ (сила связи средняя)).

ВЫВОДЫ.

1. У больных ИБС после операции коронарного шунтирования в раннем послеоперационном периоде развивается системный воспалительный ответ, который проявляется: повышением синтеза провоспалительных цитокинов; активацией коагулянтного звена гемостаза и потерей эндотелием тромборезистентных свойств; снижением антиапоптотической защиты.
2. По сравнению с операциями на открытом сердце, в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии коронарное шунтирование на работающем сердце обладает преимуществами в обеспечении кардиопротекции и защиты других органов и систем (менее выраженное повышение маркеров повреждения миокарда; более быстрое и полное восстановление продольной систолической и диастолической функции сердца по данным тканевой миокардиальной доплерографии;

определяются более благоприятные показатели лактата, кислотно-щелочного равновесия, оксигенации крови, биохимических параметров крови и объема тромбоцитарной массы). В совокупности это приводит к более низкой частоте послеоперационных осложнений, существенно более низкой потребности в кардиотонической поддержке, более короткой длительности ИВЛ и времени пребывания в ОРИТ.

3. У больных с осложненным послеоперационным периодом системный воспалительный ответ достоверно интенсивнее по сравнению с «гладким» течением, что свидетельствует о значимом участии про-/противовоспалительных цитокинов, нарушения функции эндотелия и снижения антиапоптотической защиты в развитии послеоперационных осложнений.

4. Активация системного воспалительного ответа является ведущим механизмом развития осложнений после операции АКШ.

■ Предикторами развития острой сердечной недостаточности являются:

уровни IL-6 $>20,0$ пг/мл ($\chi^2=12,03$; $p=0,01$) и IL-8 $>40,0$ пг/мл ($\chi^2=16,65$; $p=0,01$) через 6 ч после операции;

уровни СРБ >10 г/л ($\chi^2=2,7$; $p=0,05$) и Vcl-2 $<3,0$ нг/мл ($\chi^2=3,43$; $p=0,05$) через 24 ч после операции;

уровни IL-6 более $20,0$ пг/мл ($\chi^2=8,89$; $p=0,01$) и IL-8 более $40,0$ пг/мл ($\chi^2=9,28$; $p=0,01$) через 6 ч после операции.

■ Предикторами развития полиорганной недостаточности являются:

уровни IL-6 $>20,0$ пг/мл ($\chi^2=8,89$; $p=0,01$) и IL-8 $>40,0$ пг/мл ($\chi^2=9,28$; $p=0,01$) через 6 ч после операции.

■ Предикторами развития инфекционных осложнений, включая сепсис являются:

уровень IL-10 >8 пг/мл ($\chi^2=25,13$; $p=0,01$) через 6 ч после операции и уровень СРБ >10 г/л ($\chi^2=5,69$; $p=0,01$) через 24 ч после операции.

5. Влияние некоторых полиморфизмов генов, кодирующих синтез значимых медиаторов воспаления (CRP; ICAM-1; TNF; IL-6; IL-10) на развитие осложнений после операции КШ не подтверждено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. У больных ИБС, направляемых на операцию АКШ, целесообразно проводить оценку риска развития воспалительной реакции с учетом: *клинического профиля пациента* (тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы; наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с активацией компонентов воспалительного ответа (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания бронхо-легочной системы, системные заболевания соединительной ткани и др.)) и *лабораторного определения маркеров воспаления* (оптимальный спектр - СРБ, фибриноген, IL-6, IL-8, IL-10).

2. Значимые корреляции СРБ с уровнями анализировавшихся интерлейкинов, позволяют рекомендовать его в качестве скринингового теста. В случаях, когда исходная концентрация СРБ превышает предельно допустимые значения оправдано расширение диапазона определяемых маркеров воспаления до оптимального спектра.

3. Пациентам, явно предрасположенным к серьезной активации воспалительного каскада после операции, желательно выполнение операции АКШ на работающем сердце.

4. Для профилактики развития миокардиального повреждения, связанного с воздействием ишемии/реперфузии, и с целью более эффективной кардиопротекции, у пациентов со сниженной сократительной функцией

миокарда хирургическую реваскуляризацию целесообразно проводить на работающем сердце.

5. У пациентов высокого риска развития выраженного системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде необходимо определение уровней провоспалительных маркеров: количество лейкоцитов, СРБ. В случае повышения СРБ >10 г/л с целью прогнозирования вероятности послеоперационных осложнений, в раннем послеоперационном периоде имеет смысл оценка уровней более специфичных медиаторов – IL-6, IL-8, IL-10.

6. Для прогнозирования развития острой сердечной и полиорганной недостаточности целесообразно дополнительно включить в анализируемый спектр оценку плазменной концентрации Bcl-2.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абуков С.Т. Роль генетического полиморфизма медиаторов воспалительного ответа в развитии осложнений после кардиохирургических операций./Абуков С.Т. Бузиашвили Ю.И. Кокшенева И.В. Сандухадзе Б.Р. Борбодоева Б.М.//Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2017; 17(3): 114.
2. Абуков С.Т. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования./ Абуков С.Т. Бузиашвили Ю.И. Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Кокшенева И.В.// Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2014; 15(4): 107.

3. Бузиашвили Ю.И. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования./ Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Бузиашвили В.Ю., Климович Л.Г.// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2015; 8(1): 4-11.
 4. Бузиашвили Ю.И. Функциональное состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. Роль механизмов апоптоза./Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Шахназарян Л.С., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Абуков С.Т., Абдуллаев А.М.//Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2015; 8(5): 14-25.
 - 5.Бузиашвили Ю.И. Значение генетического полиморфизма медиаторов воспалительного ответа в развитии осложнений после кардиохирургических операций (обзор литературы)/Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Абуков С.Т., Сандухадзе Б.Р.// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2016; 9(1): 13-19.
 6. Абуков С.Т. Значение генетического полиморфизма медиаторов воспалительного ответа в развитии осложнений после кардиохирургических операций. /Абуков С.Т., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Сандухадзе Б.Р.//Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2015;16 (3): 138.
-
7. Бузиашвили Ю.И. Взаимосвязь полиморфизма гена АпоЕ (RS405509) с липидным метаболизмом и отдаленными результатами эндоваскулярного лечения больных ИБС. / Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Абуков С.Т., Какауридзе М.А., Инаури И.А., Мацкеплишвили С.Т.//Технологии живых систем. 2017; 14 (5):39- 50.
 - 8.Бузиашвили Ю.И. Влияние генетического полиморфизма ангиотензин-І-превращающего фермента на клинические результаты чрескожных

коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью./ Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Какауридзе М.А.,Абуков С.Т., Тураханов Т.К.,Инаури И.А.// Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2017;19 (1): 45-55.

9.Какауридзе М.А. Влияние генетического полиморфизма АпоЕ на эффективность терапии статинами и клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС. /Какауридзе М.А., Кокшенева И.В., Борбодоева Б.М., Арутюнова Я.Э., Сандухадзе Б.Р., Абуков С.Т., Бузиашвили Ю.И. // Бюллетень ФГБУ НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2016.- том 17. - №3, – 114.

10.Какауридзе М.А. Влияние генетического полиморфизма АпоЕ на эффективность терапии статинами и клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС. /Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Инаури И.А., Абуков С.Т., //Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2017; 18 (3):125.

11.Какауридзе М.А. Влияние полиморфизма гена липопротеинлипазы на результаты лечения больных ИБС, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства. / Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Абуков С.Т., Инаури И.А., Шахназарян Л.С., Пирцхалава С.Д., Кварацхелия Г.Г. //Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2017; 18. (6): 206.

12.Бузиашвили Ю.И. Влияние полиморфизма гена липопротеинлипазы на результаты лечения больных ишемической болезнью сердца, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства./Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В. Какауридзе М.А. Абуков С.Т. Инаури И.А. Турахонов Т.К.// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2018; 11(3): 4-19.

- 13.Какауридзе М.А. Влияние генетического полиморфизма АпоЕ на эффективность терапии статинами и клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС./Какауридзе М.А. Кокшенева И.В. Борбодоева Б.М. Арутюнова Я.Э. Сандухадзе Б.Р. Абуков С.Т. Бузиашвили Ю.И.// Бюллетень НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН “Сердечно-сосудистые заболевания” 2016; 17(3):114.
- 14.Асымбекова Э.У. Функциональное состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. Роль механизмов апоптоза/ Асымбекова Э.У. Бузиашвили Ю.И. Кокшенева И.В. Самсонова Н.Н. Климович Л.Г. Абуков С.Т.// Бюллетень НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН “Сердечно-сосудистые заболевания” 2015; 16(3):133.
- 15.Predictors of major adverse cardiac events after percutaneous coronary interventions / Kakauridze M. Buziashvili Y.I. Koksheneva I.V. Abukov S.T. Inauri I.A. Turakhonov T.K.// Бюллетень НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН “Сердечно-сосудистые заболевания” 2014; 15(4):107.
-