

- angioplasty stenting // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 990–994.
22. Hobicoglu G.F., Norgaz T., Aksu H. et al. High frequency of aspirin resistance in patient with acute coronary syndrome // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 207, No. 1. – P. 59–64.
23. Jin C., Lu L., Zhu Z.B. et al. Increases in serum vWF and sVCAM-1 levels associated with late or very late angiographic stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents // *Coron. Artery Dis.* – 2010. – Vol. 21, No. 5. – P. 273–277.
24. Kher N.K., Marsh J.D. Pathobiology of atherosclerosis – a brief review // *Sem. Thrombosis and Hemostasis.* – 2004. – Vol. 30(6). – P. 665–672.
25. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 3171–3175.
26. Niccoli G., Lanza G., Spaziani C. et al. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction // *Internat. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 117. – P. 306–331.
27. Paiva M.S., Serrano C.V., Nicolau J.C. et al. Differences in the inflammatory response in patients with and without diabetes after coronary stenting // *J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 21(5). – P. 403–409.
28. Prasad K. Is there a role of statins in reducing / preventing Post-PCI Restenosis? // *Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 31(1). – P. 12–26.
29. Wang Y., Andrews M., Yang Y. et al. Platelets in thrombosis and hemostasis: the old theme with new mechanisms // *Cardiovasc. Disord. Drug Hematology Goal.* – 2012. – Vol. 12(2). – P. 126–132.
30. Wexberg P., Jordanova N., Strehblow C. et al. Time course of prothrombotic and proinflammatory substance release after intracoronary stent implantation // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – P. 739–748.
31. Wildgruber M., Weiss W., Berger H. et al. Early endothelial and haematological response to cryoplasty compared with balloon angioplasty of the superficial femoral artery—a pilot study // *J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43(3). – P. 131–139.
32. Zhou X.C., Huang R.C., Zhang B. et al. Inflammation inhibitory effects of sirolimus and paclitaxel on the stent interleukin-1 β -induced coronary artery stent restenosis in pigs // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2010. – Vol. 123(17). – P. 2405–2409.

Поступила 11.03.2014

Сведения об авторах

Фадеева Елена Александровна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Адрес: 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 51.

E-mail: Akimceva@yandex.ru

Котовщикова Елена Федоровна, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Адрес: 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 51.

E-mail: Kotov-L@mail.ru

Ефремушкина Анна Александровна, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей и последипломной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, главный кардиолог Алтайского края.

Адрес: 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 46.

E-mail: sunsun3@yandex.ru

УДК 616-01

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ПРОЦЕССА ВОСПАЛЕНИЯ В ПЛЕВРЕ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ш.Д. Ахмедов, А.В. Петенко, А.А. Лежнев

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: shamil@cardio.tsu.ru

EVALUATION OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PLEURA FOLLOWING CARDIAC SURGERY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Sh.D. Ahmedov, A.V. Petenko, A.A. Lezhnev

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Накопление жидкости в плевральных полостях является одним из самых распространенных и полиэтиологических осложнений после кардиохирургических вмешательств; частота встречаемости данного состояния колеблется от 23 до 50%. Ведущую роль в развитии этого состояния играет процесс воспаления листков плевры. На сегодняшний день не существует лабораторного метода, позволяющего проводить качественную и количественную оценку выраженности воспаления плевры. Цель работы: изучить активность 9-изофермента матричной металло-

протеиназы (mmp-9) в плевральной жидкости для качественной и количественной оценки воспаления в плевральной полости у пациентов после кардиохирургических вмешательств. В исследование включены 54 пациента, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и перенесших оперативное вмешательство на сердце в условиях искусственного кровообращения. В раннем послеоперационном периоде проводили ультразвуковой скрининг плевральных полостей. Пациенты были разделены на две группы: в первую группу (n=25; 46,2%) вошли пациенты, у которых потребовалось проведение лишь одного плевроцентеза, во вторую группу (n=29; 53,7%) вошли пациенты, которым потребовалось проведение более чем одного плевроцентеза. По количеству удаленной в ходе одной процедуры жидкости, частоте встречаемости ателектазов, градиенту ЛДГ в плевральной жидкости и в крови обе группы достоверно не отличались друг от друга. Вместе с тем наблюдалась статистически значимая тенденция различия в концентрации фермента pro-mmp-9 между пациентами первой и второй групп: $0,376 \pm 0,012$ и $0,501 \pm 0,024$ соответственно ($p=0,004$). Определение концентрации mmp-9 в пунктате из плевральной полости у пациентов после кардиохирургических вмешательств позволяет судить о количественных и качественных проявлениях воспалительных изменений в плевре.

Ключевые слова: постперикардотомный синдром, плевральные выпоты, плевральные эффузии, pro mmp-9.

The accumulation of fluid in the pleural cavity is one of the most common multifactorial complications after cardiac surgery; the incidence of this condition varies from 23% to 50%. Leading role in the development of this condition plays the inflammation process in the pleura. To date, there are no laboratory methods for the qualitative and quantitative assessment of the severity of inflammation of the pleura. The aim of the present work was to study the activity of matrix metalloproteinase-9 isozyme (mmp-9) in the pleural fluid for qualitative and quantitative assessment of inflammation in the pleural cavity in patients after cardiac surgery. The study included 54 patients with coronary artery disease who underwent heart bypass surgery. In the early postoperative period, screening ultrasound examinations of pleural cavities were carried out. Patients were divided into two groups: group 1 (n=25; 46.2%) consisted of patients who required only one thoracentesis procedure; group 2 (n=29; 53.7%) consisted of patients who required more than 1 thoracentesis procedures. Amount of pleural fluid removed during one procedure, incidence of atelectasis, and LDH plasma-pleural effusion gradient did not significantly differ between groups. At the same time, there was statistically significant tendency to differences in the concentration of pro-mmp-9 enzyme in patients of group 1 and group 2: 0.376 ± 0.012 ng/mL and 0.501 ± 0.024 g/mL, respectively ($p=0.004$). Detection of mmp-9 concentrations in punctate from the pleural cavity provides the way for quantitative and qualitative evaluation of the inflammatory changes in the pleura in patients after cardiac surgery.

Key words: post-pericardiotomy syndrome, pleural fluid, pleural effusion, pro-mmp-9.

Введение

Накопление жидкости в плевральных полостях является одним из самых распространенных осложнений после кардиохирургических вмешательств, частота встречаемости данного состояния колеблется от 23 до 50% [1, 2]. Более чем в половине случаев в послеоперационном периоде наблюдается клиника дыхательной недостаточности, возникает потребность в выполнении плевроцентеза [3]. Этиология плевральных выпотов после кардиохирургических вмешательств различна: ателектазы легких, травма плевры в процессе выделения внутренней грудной артерии, скопление крови во вскрытой плевральной полости, парез купола диафрагмы, идиопатическое воспаление как часть системно-воспалительного ответа [4].

В то же время предлагаемые в качестве маркеров воспаления плевры критерии дифференциальной диагностики экссудативного и трансудативного выпота в плевре – критерии Лайта [6] демонстрируют низкую информативность при использовании на фоне диуретической терапии и при сердечной недостаточности [7], что не позволяет использовать их широко у больных кардиохирургического профиля.

На сегодняшний день не существует лабораторного метода, позволяющего осуществить качественную и количественную оценку выраженности воспаления плевры для дифференциальной диагностики, прогнозирования и оценки влияния проводимого лечения у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства. Цель работы: изучить активность 9-изофермента матричной металлопротеиназы (mmp-9) в плевральной жидкости и

применить его для качественной и количественной оценки воспаления в плевральной полости у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

В исследование включено 54 пациента, страдающих ИБС и перенесших оперативное вмешательство на сердце в условиях искусственного кровообращения в период с сентября по ноябрь 2012 г. на базе ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН (Томск). Группа пациентов, включенных в исследование, была набрана на основе последовательных случаев среди пациентов, перенесших хирургическое лечение ИБС, у которых в раннем послеоперационном периоде был выполнен плевроцентез. Критериями исключения из группы были: наличие сопутствующей клапанной патологии и /или выраженной сердечной недостаточности IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации.

Исходные клинические и интраоперационные данные представлены в таблице 1.

Всем пациентам было выполнено аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Забор левой внутренней грудной артерии являлся стандартом для всех случаев хирургического лечения. Индекс шунтированных артерий составил в среднем $3,4 \pm 0,3$. В 21 случае (38,9%) в ходе хирургического вмешательства была вскрыта левая плевральная полость, которая дополнительно дренировалась.

Для выявления наличия жидкости в плевральной полости и оценки ее количества в раннем послеоперационном периоде применяли ультразвуковой скрининг

плевральных полостей. Показанием для выполнения плеврорцентеза являлось наличие слоя жидкости в плевральных полостях толщиной более 10 мм. Плеврорцентез выполнялся под местной инфильтративной анестезией по стандартной методике. Полученная жидкость подвергалась исследованию как по стандартному для таких случаев протоколу с определением: концентрации гемоглобина, цитоза, концентрации белка, так и на специфические маркеры воспаления плевры – с оценкой уровня активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и концентрации mmp-9 [8]. Одновременно с плеврорцентезом у пациентов бралась проба венозной крови для определения градиента активности ЛДГ в крови и плевральной жидкости.

Все пациенты получали общепринятую терапию, включающую дезагреганты, диуретики, β -блокаторы и противовоспалительную терапию из комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак) перорально и парентерально в дозе до 200 мг в сутки.

В зависимости от клинического течения плеврального выпота пациенты были разделены на две группы: в первую группу ($n=25$; 46,2%) вошли пациенты, у которых в ходе лечения потребовалось проведение лишь одного плеврорцентеза, и в дальнейшем плевральный выпот на фоне принимаемой противовоспалительной терапии купировался без повторных пункций; во вторую группу ($n=29$; 53,7%) вошли пациенты, которым потребовалось проведение более чем одного плеврорцентеза. По исходным клиническим данным (выраженности стенокардии, возрасту, половому составу и степени сердечной недостаточности) достоверных различий между группами обнаружено не было. Группы пациентов сравнивались по результатам качественного и количественного анализа проб плевральной жидкости, исходному клиническому

состоянию, наличию ателектазов легочной ткани и особенностям хирургического вмешательства.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистического программного обеспечения SPSS 10.0. (IBM SPSS STATISTICS). При сравнении качественных данных применялся критерий χ^2 . Количественные данные обрабатывались с использованием критерия Манна-Уитни для независимых наблюдений.

Результаты

Распространенность и клиническое течение плевральных выпотов. В послеоперационном периоде срок выполнения первого плеврорцентеза составил $4,4 \pm 3,2$ суток. Длительность наблюдения плеврального выпота составила $16,9 \pm 8,3$ дней. Количество удаленной в ходе одного плеврорцентеза жидкости было $537,3 \pm 81,9$ мл; число плеврорцентезов на одного пациента – $1,6 \pm 0,4$. Осложнений плеврорцентезов в ходе выполнения исследования не наблюдалось.

Характер и маркеры воспаления в плевральной жидкости. При качественной оценке 87 проб плевральной жидкости были получены следующие данные: в 64 (73,5%) пробах при макроскопической оценке жидкость имела геморрагический характер с содержанием гемоглобина в пунктате $47,3 \pm 10,1$ г/л, без наличия свежих эритроцитов.

Активность ЛДГ в плевральной жидкости составила $1252,5 \pm 259,3$ U/мл. В крови данный показатель был ниже – $458,6 \pm 112,3$ U/мл. Градиент концентраций составил $2,7 \pm 0,34$, ни в одном случае данный показатель не снижался менее 0,6, что позволяет, согласно критериям Лайта, расценивать плевральный выпот после кардиохирургических вмешательств в качестве экссудата. Концентрация mmp-9 в плевральной жидкости, которая отражает вовлеченность листков плевры в процесс воспаления, составила $0,402 \pm 0,069$ нг/мл.

Результаты сравнительного анализа групп пациентов в зависимости от количества выполненных в послеоперационном периоде плеврорцентезов представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что по времени пережатия аорты и содержанию гемоглобина в плевральной жидкости, группы достоверно не отличались друг от друга.

По сроку выполнения плеврорцентеза, количеству удаленной в ходе процедуры жидкости, частоте встречаемости ателектазов, градиенту ЛДГ в плевральной жидкости

Таблица 1

Исходные клинические и интраоперационные данные пациентов, включенных в исследование

Показатели	Значение (n, M)	Доля (%) /SD
Возраст (год)	58,6	$\pm 4,3$
Мужской пол (n)	44	81,8%
Женский пол (n)	10	18,2%
ССС ФК II (n)	2	3,7%
ССС ФК III (n)	49	90,7%
Прогрессирующая стенокардия (n)	3	5,5%
ГБ (n)	43	79,2%
СД (n)	18	33,3%
ФК I по NYHA (n)	9	8,3%
ФК II по NYHA (n)	32	59,3%
ФК III по NYHA (n)	13	24,0%
Среднее время пережатия аорты (мин)	73,3	$\pm 24,5$
Индекс шунтированных артерий	3,4	$\pm 0,3$
Продолжительность ИВЛ (ч)	17,3	$\pm 9,7$
Вскрытие плевральной полости (n)	21	38,9%

Примечание: СССР ФК – функциональный класс стенокардии напряжения по классификации канадской ассоциации кардиологов, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ФК по NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 2

Сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от количества выполненных плеврорцентезов

Показатели	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=29)	p
Время пережатия аорты (мин)	$61,5 \pm 8,7$	$76 \pm 10,2$	0,051
Вскрытых плевральных полостей	18 (72,0%)	13 (44,8%)	0,004
Ателектазы легких	4 (16,0%)	1 (3,4%)	0,034
Содержание Hb в пунктате	$49,4 \pm 5,7$	$34,4 \pm 7,5$	0,058
ЛДГ пунктата/ЛДГ крови	$2,1 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$	0,059
Концентрация Mmp-9 (нг/мл)	$0,376 \pm 0,012$	$0,501 \pm 0,024$	0,004

и в крови обе группы также достоверно не отличались друг от друга.

Статистически значимой оказалась частота встречаемости вскрытых плевральных полостей по отношению к количеству пациентов. А именно: в первой группе больных по сравнению со второй наблюдалась большая частота вскрытия плевральной полости (72,0 и 44,8% соответственно).

Вместе с тем наблюдалась статистически значимая тенденция различия в концентрации фермента pro-mmp-9 между пациентами первой и второй групп. Это может быть интерпретировано как большая активность воспаления в плевральной полости у пациентов с рецидивирующими плевральными выпотами.

Одним из самых распространенных осложнений после кардиохирургических вмешательств на сегодняшний день остается накопление жидкости в плевральных полостях и полости перикарда. Безусловно, это несет в себе потенциальную опасность и требует дополнительных затрат медицинских ресурсов и увеличения срока пребывания пациента в стационаре. Вероятно, наиболее частой причиной плевральных выпотов является накопление крови во вскрытой в ходе оперативного вмешательства плевральной полости. Хотя этот процесс характеризуется прохождением через фазы воспаления, он не ведет к рецидивирующим плевральным экссудациям и в целом протекает благоприятно, не требуя повторных плевроторакотомий.

На сегодняшний день не существует общего стандартизированного подхода к диагностике и лечению данного состояния. Применяемые принципы медикаментозной терапии зачастую не эффективны. Необоснованное применение противовоспалительных препаратов способно привести к развитию тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. Имеющиеся на сегодняшний день критерии оценки плеврального выпота у кардиохирургических больных мало информативны и не имеют практической значимости. Применяемый нами для референтного анализа метод основывается на параллельном определении высокоспецифичного маркера воспаления плевры mmp-9 [8] в полученной в ходе плевроторакотомии жидкости, что являлось статистически значимым отличием в группах пациентов с благоприятным и рецидивирующим течением плевральных выпотов. Это позволяет характеризовать его как метод количественной оценки воспаления плевры, прогнозирования длительности течения плевральной экссудации и, возможно, оценки применяемого комплекса лечебных мероприятий. Оценка выраженности воспаления плевры у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, позволит изменить существующие хирургические и консервативные подходы к лечению плеврального выпота.

Выводы

1. У 53,7% пациентов после кардиохирургических вмешательств плевральные выпоты носят рецидивирующий характер и требуют выполнения многократных плевральных пункций.
2. Определение концентрации mmp-9 в пунктате из

плевральной полости у пациентов после кардиохирургических вмешательств позволяет судить о степени воспалительных изменений в плевре, что, вероятно, сделает возможным его использование для прогнозирования клинического течения плеврального выпота и динамической оценки выраженности воспалительного процесса и эффекта проводимого лечения.

3. Анализ плевральных выпотов у пациентов после аортокоронарного шунтирования на основе критериев Лайта не всегда возможен и не полностью отражает патофизиологическую основу различных клинических вариантов течения плевральных выпотов после кардиохирургического вмешательства, что может затруднить выбор наиболее эффективной лечебной тактики.

Литература

1. Bucekova E., Simkova I., Hulman M. Postpericardiotomy syndrome – post-cardiac injury syndrome // Bratisl. Lek. Listy – 2012. – Vol. 113(8). – P. 481–485.
2. Vergis B., Iliou M.C., Corone S. et al. The best of cardiac rehabilitation in 2006 // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2007, Jan. – No. 1. – P. 89–94.
3. Stelzner T.J., King T.E. Jr., Antony V.B. et al. The pleuropulmonary manifestations of the postcardiac injury syndrome // Chest. – 1983, Oct. – Vol. 84(4). – P. 383–387.
4. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2004, Sep. – Vol. 8(3). – P. 185–211.
5. Bucekova E., Simkova I., Hulman M. Postpericardiotomy syndrome – post-cardiac injury syndrome // Bratisl. Lek. Listy. – 2012. – Vol. 113(8). – P. 481–485.
6. Light R.W., Macgregor M.I., Luchsinger P.R. et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates // Ann. Internal Med. – 1972. – Vol. 77(4). – P. 507–513.
7. Hassan T., Al-Alawi M., Chotirmall S.H. et al. Pleural fluid analysis: standstill or a work in progress? [Электронный ресурс] // Pulm. Med. – 2012. – Vol. 2012. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/716235>.

Поступила 23.10.2013

Сведения об авторах

Ахмедов Шамиль Джаманович, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: shamil@cardio.tsu.ru

Петенко Анжелика Владимировна, аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: avpetenko@mail.ru

Лежнев Александр Александрович, канд. мед. наук, врач-хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: lezhnev.md@gmail.com