

интракраниальных (реже) артериальных стволов были подтверждены методами ДС или МРА, но существенных изменений перфузии при ПЭТ не обнаруживалось. Интересно, что и клинические проявления ЦВЗ были в этих случаях минимальными.

Таким образом, больных с 1-м вариантом течения ЦВЗ было 24%, с 2-м вариантом — 29%, с 3-м вариантом — 26%, с 4-м вариантом — 8%, с 5-м вариантом -13%.

Дальнейшую судьбу обследованных удалось проследить у 32-х человек, из них летальный исход наступил у 11 больных (34%), повторные МИ перенесли 3 человека (9%), 4 больных (13%) были прооперированы с хорошим эффектом (ангиопластика в виде эндартерэктомии со стентированием на сонных или позвоночных артериях), у 14 больных состояние оставалось стабильным, то-есть особой динамики в ту или иную сторону их самочувствие не претерпело (44%).

Особый интерес представляет сопоставление клинических данных с картиной ПЭТ головного мозга у наблюдавшихся больных. Здесь мы проанализировали 2 группы больных: с резко выраженными нарушениями перфузии мозга (таких было 11 человек) и с минимальными нарушениями перфузии или с отсутствием таковых по данным ПЭТ (7 человек).

В первой группе больных у 5 человек из 11 наступил летальный исход или значительное ухудшение состояния, 2 больных подверглись оперативному лечению (их состояние улучшилось), у 4-х больных состояние оставалось удовлетворительным (стабильным).

Во второй группе у всех 7 человек состояние было стабильно неплохим, у них сохранялось удовлетворительное самочувствие и не было изменений в привычном режиме жизни.

Таким образом, полный параллелизм между клиническими проявлениями и результатами ПЭТ головного мозга выявился у 14 больных из 18, что составляет 78%. Это свидетельствует о том, что ПЭТ головного мозга, позволяющая судить о состоянии церебральной перфузии, является одним из наиболее надежных инструментальных методов, который помогает определить прогноз ЦВЗ и лечебную тактику у этих больных.

Возникает вопрос, почему далеко не всегда имеется соответствие между степенью поражения магистральных артериальных стволов головного мозга, идентифицированных методами ДС и МРА, и дальнейшим течением болезни. Значительная роль в процессах компенсации недостаточного мозгового кровотока принадлежит мелким интракраниальным сосудам и капиллярам, которые не могут быть выявлены использованными методами. Очевидно, существует много индивидуальных анатомо-функциональных вариантов кровоснабжения мозга (больше или меньше приспособленных к препятствиям мозговому кровотоку). Способность к развитию коллатералей по-видимому у всех людей разная. Кроме того, не все мозговые зоны обладают одинаковой чувствительностью к недостаточной перфузии [3], так что некоторые церебральные структуры могут повреждаться при относительно небольшом снижении регионального мозгового кровотока, тогда как другие обладают большей устойчивостью. Свой вклад в недостаточную эффективность перфузии вносят и нарушения микроциркуляции. Всем этим и объясняется неполное соответствие между степенью поражения экстра- и интракраниальных магистральных артерий, с одной стороны, и клиническими проявлениями ЦВЗ, с другой.

Литература

1. Thompson E., Marrett C. Evaluation of the PC-2048: a new 15-slice encoded-crystal PET Scanner for Neurological Studies // IEEE Transaction on medical imaging. 1991; 10 (1): 90

2. Grandin C., Duprez Th., Smith A. et al. Usefulness of magnetic resonance – derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke // Stroke. 2001; 32 (5):1147-1153

3. Липовецкий Б.М., Катаева Г.В. Дифференцированная оценка регионарной перфузии мозга у больных цереброваскулярным заболеванием в сопоставлении с его дальнейшим течением. // Медицинская визуализация. 2012; №4: 91-95

Понасенко А.В.¹, Манько Ю.С.², Головкин А.С.³

¹Ведущий научный сотрудник, исполняющая обязанности заведующего; ²лаборант-исследователь; ³кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной и клинической кардиологии, Федеральное Государственное Бюджетное

Учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ ВОСПАЛЕНИЯ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Аннотация

Целью исследования являлась оценка возможности использования полиморфного локуса гена TNF-α -308 A>G (rs1800629) в качестве кандидатного, для определения риска ранних послеоперационных осложнений после проведения операций аортокоронарного шунтирования.

Ключевые слова: цитокины, гены, полиморфизм, системный воспалительный ответ, аортокоронарное шунтирование.

Ponassenko A.V.¹, Manko J.A.², Golovkin A.S.³

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases RAMS, Siberian Branch, Russia, Kemerovo

RELATIONSHIP POLIMORPHISMS IN GENES OF REGULATORY MOLECULES INFLAMMATION WITH SIRS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Abstract

The aim of the study was to evaluate the possibility of using a polymorphic gene locus TNF-α -308 A>G (rs1800629) as a gene-candidate, to determine the risk of early postoperative complications after coronary bypass grafting.

Keywords: cytokines, genes, polymorphism, systemic inflammatory response/coronary artery bypass surgery

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной в структуре общей смертности населения нашей страны. Наиболее эффективным методом восстановления нарушенного коронарного кровотока у таких пациентов является шунтирование коронарных артерий, проводящееся в условиях экстракорпорального (искусственного) кровообращения. Искусственное кровообращение (ИК) является одним из компонентов операции по аортокоронарному шунтированию (АКШ), однако, провоцируемый им системный воспалительный ответ (СВО) может привести к развитию ряда осложнений в послеоперационном периоде.

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) опосредован регуляторными молекулами - цитокинами, включающими каскад активации и синтеза острофазных белков и медиаторов воспаления, молекул адгезии, стимуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки. Цитокины не только способствуют эффективной иммунной защите против повреждающих факторов, но и определяют степень выраженности воспалительного процесса [1]. Соответственно, воспалительные осложнения после оперативного вмешательства тесно ассоциированы с сывороточными уровнями провоспалительных цитокинов. Известно, что структурные различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять различный характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций.

В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение принадлежит фактору некроза опухоли (TNF-α), обладающему воспалительной и иммунорегуляторной активностью. Показано, что TNF-α активно содействует депрессии контрактильности

миокарда после искусственного кровообращения. Также, TNF- α играет важную роль в запуске апоптотического процесса при ряде патологических состояний, в том числе при воспалении и ишемии [4].

Ген TNF- α расположен на шестой хромосоме (6p21.3) в локусе, кодирующем молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA). Известно, что структурные различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять различный характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций. В своих работах Roth-Isigkeit с соавт. [5] и Bittar с соавт. [2] показали, что, однонуклеотидная замена A>G в позиции -308 промотора гена TNF- α значимо ассоциируется не благоприятным исходом раннего послеоперативного периода после операций коронарного шунтирования. При чём их данные были противоречивыми и если первая группа авторов утверждала значимость носительства гомозиготного генотипа A/A, то Bittar с соавторами в качестве неблагоприятного представили генотип G/G.

Актуальность изучения полиморфизмов функциональных регионов генов регуляторных молекул воспаления в связи с течением ССВО, определяется неполным пониманием молекулярных механизмов недостаточности иммунного ответа в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

Цель: Оценить возможность использования маркерного региона -308 A>G TNF- α (rs 1800629) в качестве кандидатного, при определении риска ранних послеоперационных осложнений после проведения АКШ.

Материалы и методы:

В исследование включены 81 пациента, перенёвших операцию АКШ на базе ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, г.Кемерово, Россия. Среди них мужчин было 56 человек (69%), женщин 25 (31%). Средний возраст мужчин в исследуемой группе составил 59 лет (от 40 до 69 лет), женщин 60 (от 45 до 70 лет). Критериями включения служили: диагноз ишемическая болезнь сердца, установленный клинически и инструментально, наличие подписанного информационного согласия на участие в исследовании, молодой (младше 20 лет) и пожилой (старше 70 лет) возраст пациента. Критериями исключения служили: отказ от участия в исследовании, возраст менее 20 и старше 70 лет, сочетанные операции, смерть в периоперационном или раннем операционном периоде. Так же исключены из группы исследования пациенты, имеющие в анамнезе патологию клапанов сердца, онкологические заболевания, диагностированные в течение двух недель до операции острые и подострые инфекционные заболевания. Наличие СВО в послеоперационном периоде оценивали по критериям Bone R.C., 1992 [3]; степень полиорганной дисфункции – по шкале SOFA [7]. По клиническому течению раннего послеоперационного периода было сформировано две группы пациентов. В первую группу (1-я группа) вошли 52 (64%) пациента, не имеющих осложнений СВО в раннем послеоперационном периоде (не более двух признаков СВО, оценка по шкале SOFA менее 2 баллов) В группу (2-я группа) пациентов, с осложнениями системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде (более двух признаков СВО + SOFA от 3 баллов) вошли 29 (36%) пациентов. Гендерное соотношение в обеих группах было равным (40 (77%) мужчин и 12 (23%) женщин, в первой группе и 21 (72%) и 7 (24%) соответственно, во второй группе). ДНК выделяли из лимфоцитов крови коронарного синуса методом фенол-хлороформной экстракции из лимфоцитов периферической крови по модифицированной методике Smith с соавторами [6].

Генотипирование осуществляли с помощью одноэтапной полимеразноцепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РТ) с использованием праймеров синтезированных в НИХБФМ СО РАН (Россия). Условия проведения реакции и параметры температурных циклов определялись производителем. Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 6.0., интерактивный калькулятор SNP-STAT (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/analyzer.php>). При анализе результатов генотипирования учитывали соблюдение равновесия Харди-Вайнберга (тест χ^2). Для попарного сравнения частот генотипов и аллелей между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки риска, предоставляемых определенными аллелями или генотипами, высчитывали отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Расчет ОШ было проведено в соответствии с пятью общими моделями наследования (кодоминантное, доминантное, рецессивное, овердоминантное и лог-аддитивное).

Результаты:

В результате анализа определили, что в исследуемой группе распределение генотипов соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,1$, $p=0,74$). Во всей выборке частота аллеля А составила 34%, а аллеля G -66%. При этом, аллель А встречался чаще у пациентов из группы без осложнений (41% А и 59% G против 21% и 79% во 2-й группе, соответственно). У пациентов 2-й группы значимо чаще ($p < 0,05$) встречался генотип G/G, а в группе без осложнений преобладал гетерозиготный генотип A/G ($p < 0,044$). При этом определено, что если в генотипе имеется даже одна аллель А, риск возникновения послеоперационных осложнений снижается (ОШ=0,33 (95% ДИ 0,15-0,75), $p < 0,05$; по лог-аддитивной модели).

Одновременно, у лиц старше 60 лет, имеющих в генотипе аллель

-308G TNF- α , риск возникновения послеоперационных осложнений после проведения АКШ возрастает в 6 раз (ОШ=6,2 (95% ДИ 1,07-35,69), $p < 0,05$).

Все обнаруженные взаимосвязи не имеют гендерных отличий.

Выводы:

Маркерный регион -308 A>G гена TNF- α имеет ценность для прогнозирования риска развития осложнений воспалительного характера. Данный локус предлагается в качестве кандидатного, для определения риска ранних послеоперационных осложнений после проведения АКШ.

Литература:

1. Козлов В.К. Сепсис: методология и алгоритм диагностики по критериям дисфункции иммунной системы // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология.-2009.-№6-7(26).-стр.26.
2. Bittar MN, Carey JA, Barnard JB, Pravica V, Deiraniya AK, Yonan N, Hutchinson IV. Tumor Necrosis Factor Alpha Influences the Inflammatory Response After Coronary Surgery. 2006.
3. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine//Chest.1992. Vol.101.№6.P.1644-1655.
4. Krown K. A., Page M. T., Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid-signaling cascade in cardiac cell death // J Clin Invest. 1996. V. 98. P. 2854-2865.
5. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, Brachekner S, Ros A, Gehring H, Schmucker P, Rink L, Seyfarth M. Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass Clin Exp Immunol. 2001.
6. Smith K., Kliko C., Cantor C. Puls-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // The Analysis of the genome. Methods: the Lane with English. M, World. 1990. 58–94.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA // Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-10.