

БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСМИОКАРДИАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО ЛАЗЕРА В СОЧЕТАНИИ С АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

М.А. Чернявский, Л.Г. Князькова, Т.А. Могутнова, А.М. Караськов, А.М. Чернявский

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

Исследование динамики биохимических маркеров повреждения миокарда и воспалительного ответа после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с применением полупроводникового лазера «ИРЭ-Полюс-1,56 мкм» в сочетании с АКШ проведено перед операцией, через 20–24 ч, на 3-и и 7-е сутки после операции. Было выявлено, что уровень кардиоспецифических маркеров и степень их прироста в первые сутки после операции отражают влияние хирургических вмешательств на сердце. Показатели острофазового ответа свидетельствуют о развитии физиологической воспалительной реакции на хирургическую травму, сопровождающейся компенсаторной активацией антиперекисных и антипротеолитических механизмов биологической защиты.

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистая патология занимает лидирующее место в структуре летальности и заболеваемости практически во всех странах мира. Ведущее место в группе нозологических форм, определяющих эту группу заболеваний, безусловно занимает ИБС.

Общепризнанным методом лечения тяжелых форм ИБС является аортокоронарное шунтирование (АКШ), однако с накоплением хирургического опыта оказалось, что приблизительно в 25–30% случаев калибр одного или нескольких коронарных сосудов недостаточен для эффективного шунтирования и/или коронарные артерии имеют диффузное поражение на всем протяжении, что не позволяет шунтировать их адекватно [3].

Таким образом, с увеличением количества хирургических вмешательств выявляется группа больных ИБС, для которых выбор традиционных методов прямой реваскуляризации ограничен [1]. Именно это становится предпосылкой к разработке альтернативных методов реваскуляризации миокарда.

Начиная с 1986 года, с первого успешного использования трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР), во многих клиниках началось применение этого метода как изолированно, так и в сочетании с АКШ [14, 15]. При этом использовались различные типы лазерных установок. О. Frazier с соавторами сообщает о применении CO₂-лазера, в результате кото-

рого, по данным позитронной эмиссионной томографии, отмечалось улучшение перфузии миокарда на 14% через 6 и подтверждалось через 12 мес. после операции [10].

Более эффективное снижение функционального класса (ФК) стенокардии и улучшение показателей качества жизни получено при использовании CO₂-лазера в сочетанных операциях АКШ+ТМЛР [9, 20]. Через 1 год после выполнения ТМЛР с применением гольмиевого лазера (Ho:YAG лазер) существенного улучшения перфузии миокарда не было выявлено, однако ФК стенокардии стал значительно ниже, а толерантность к физической нагрузке выше [13].

Опыт клинического использования ТМЛР свидетельствует о несомненной эффективности этого метода и в первую очередь характеризуется отчетливым уменьшением ФК стенокардии и улучшением качества жизни пациентов, а также низкими показателями осложнений и летальности [16]. В настоящее время не существует единой точки зрения на преимущественное использование того или иного типа лазерного излучения, поэтому поиск новых возможностей и других спектров лазерного излучения остается актуальной задачей.

Наш интерес к исследованию эффективности полупроводникового лазера ЛС-1,56 мкм «ИРЭ-Полюс» обусловлен тем, что он способен работать как в импульсном, так и непрерывном режиме и позволяет даже при большой частоте следования импульсов ограничивать зону тепловой деструкции ткани.

Поскольку лазерное воздействие может приводить к повреждению миокарда и стать причиной развития острофазового ответа, важной характеристикой лазерного эффекта считается степень повреждающего влияния на миокард. Поэтому представлялось целесообразным исследовать динамику биохимических маркеров повреждения миокарда и оценить воспалительную реакцию после ТМЛР с применением полупроводникового лазера в сочетании с АКШ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После выполнения серии экспериментальных исследований и получения объективных данных о безопасности и эффективности ТМЛР с использованием полупроводникового лазера «ИРЭ-Полус-1,56 мкм» в нашей клинике выполнена 81 сочетанная операция: АКШ+ТМЛР у больных с диффузным поражением коронарного русла.

Из всех прооперированных пациентов 81% больных был с постинфарктным кардиосклерозом. Все пациенты были отнесены к II–III ФК стенокардии по CCS.

Всем пациентам выполнялось стандартное предоперационное обследование, включающее в себя: электро-, эхокардиографию с анализом сегментарной сократимости миокарда, селективную коронарографию.

Основным критерием отбора пациентов на операции ТМЛР была невозможность выполнения АКШ в связи с диффузным поражением коронарных артерий (34%), поражением дистального русла (28%) или наличием мелких, несунтабельных артерий (38%).

По данным коронарографии, выявлено трехсосудистое поражение коронарного русла у 81% больных, двухсосудистое поражение у 19% больных, при этом диффузное и/или дистальное поражение распределялось таким образом: огибающая артерия – 75,8%, правая коронарная артерия – 62%, передняя нисходящая артерия – 6,9%.

После выявления степени анатомического поражения коронарных артерий по данным селективной коронарографии и определения хирургической тактики, пациентам, планируемым на ТМЛР, также выполнялась перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ, с целью определения в области планируемой лазерной реваскуляризации жизнеспособного (гибернированного) миокарда. Двухдневный протокол исследования перфузионной томосцинтиграфии миокарда включал ис-

следование перфузии миокарда в покое и при нагрузке. Нагрузка выполнялась с помощью аденозинового теста: 140 мкг/кг массы в 1 минуту. При исследовании применялся индикатор ^{99m}Tc-Myoview (Тетрофосмин пр-ва Amersham Health). Анализ перфузии и функции миокарда осуществляли визуально на томографических миокардиальных срезах и полуколичественно на сегментарных полярных диаграммах 25 больных.

Все сочетанные операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения. Первым этапом шунтировали все артерии, анатомия русла которых позволяла осуществить прямую реваскуляризацию, затем выполнялась прицельная дозированная ТМЛР из расчета 1 канал на 1 см², с мощностью излучения 8 Вт световодом 0,4 мм. Трансмиокардиальные каналы создавались лазером в направлении от эпикарда к эндокарду. Число отверстий в миокарде определялось размером зоны, требующей реваскуляризации.

Концентрацию тропонина I (Тн I), церулоплазмينا (ЦП), С-реактивного белка (СРБ), альфа1-антитрипсина (α_1 -АТ), альфа2-макроглобулина, активность каталазы и специфического миокардиального изофермента МВ-креатинкиназы (КК-МВ) в периферической крови определяли перед операцией, через 20–24 ч и на 3-и и 7-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди биохимических маркеров повреждения миокарда до недавнего времени активность изофермента креатинкиназы КК-МВ рассматривалась как важный кардиоспецифический маркер в постановке диагноза острого инфаркта миокарда, однако она не всегда обладает достаточной диагностической специфичностью. В тех случаях, когда у пациентов снижена детоксикационная активность гепатоцитов, при развитии почечной недостаточности и эндогенной интоксикации в крови накапливается большое количество неспецифических ингибиторов активности КК-МВ.

В настоящее время широкое распространение получило исследование содержания сердечных тропонинов в крови. Их определение как высокочувствительных и высокоспецифичных маркеров миокардиального происхождения признано «золотым стандартом» в биохимической диагностике инфаркта миокарда согласно консенсусному документу международных кардиологических сообществ [18].

Что касается кардиохирургии, то в ходе оперативного вмешательства неизбежен выход кардиоспецифических белков из кардиомиоцита и их поступление в кровь. Мы исследовали динамику содержания Тн I, кардиальная изоформа которого отличается от таковой у Тн I поперечнополосатых мышц весьма существенно, 40% ее аминокислотной последовательности специфичны именно для миокардиальной изоформы. Кроме того, N-концевой участок этой молекулы содержит дополнительный полипептид, что обуславливает высокую молекулярную массу миокардиального Тн I [7]. Уникальность структуры этого белка делает его практически абсолютно специфичным для сердечной мышцы, а участки с определенной аминокислотной последовательностью представляют идеальную возможность для лабораторного тестирования Тн I с помощью моноклональных антител.

Как показали результаты наших исследований, в первые 20–24 часа после операции отмечалось статистически достоверное возрастание активности миокардиального изофермента КК-МВ (табл. 1), степень прироста которой характеризовалась двух–трехкратным увеличением предела нормального уровня и не превышала 5% от общей активности креатинкиназы. С позиции клинической биохимии, активность КК-МВ в норме составляет до 6% от общей активности КК [5].

Исходя из патофизиологии гиперферментемии, выявленная нами динамика и степень повышения уровня активности КК-МВ в крови, не превышающая 6% от общей активности КК, может свидетельствовать лишь о транзиторном, связанном исключительно с хирургическим вмешательством, выходом в кровь карди-

оспецифических белков и ограничивается первыми сутками после операции.

Увеличение концентрации Тн I через 20–24 часа после операции, 6–8-кратное по отношению к исходному уровню, уже к третьим суткам снижалось практически до исходного (табл. 1). Большая степень повышения уровня Тн I по сравнению с КК-МВ обусловлена более высоким содержанием Тн I в ткани миокарда. Мы полагаем, что неизбежное поступление тропонинов во внеклеточное пространство с последующим накоплением в сосудистом русле при хирургическом вмешательстве не связано с ишемией миокарда. Наша точка зрения совпадает с мнением E. Vermes с соавторами [19], что для биохимической оценки послеоперационного повреждения миокарда диагностическое значение может иметь уровень Тн I в крови выше 10–15 нг/мл.

Необходимо отметить, что после кардиохирургических вмешательств, как правило, важную роль играет активация иммунных механизмов биологической защиты. Из тканей, подвергшихся травматическому воздействию, выбрасывается огромное количество медиаторов, дающих толчок развитию системной воспалительной реакции.

Развитие воспаления в послеоперационном периоде – необходимый компонент восстановительного процесса после хирургической травмы. Он служит для удаления поврежденных клеток и эндогенных патогенов с последующей регенерацией и восстановлением структуры поврежденных тканей [4]. От того, насколько сбалансированы различные звенья регуляции воспалительного ответа, зависит, будет ли данная реакция носить компенсаторно-приспособительный характер либо перейдет в реакцию повреждения с развитием дисфункции органов и осложнений воспалительного характера.

Известно, что в начальной, физиологической фазе воспаления посттравматическая клеточная активация приводит к высвобождению цитокинового комплекса первичных медиаторов воспаления, которые стимулируют продукцию гепатоцитами острофазовых белков крови – вторичных медиаторов воспаления. Основные функции реактантов острой фазы связаны с ингибированием активности протеаз, нейтрализацией токсических молекул (бактериальных токсинов, супероксид-анионов), ускорением клиренса мембранных молекул и хроматина погибших клеток [6].

Поскольку изменения количественного соотношения белковых компонентов крови могут

Таблица 1

Содержание тропонина I и активность КК-МВ после ТМЛР с применением полупроводникового лазера в сочетании с АКШ

Этап	Тропонин I, нг/мл	КК-МВ, Е/л
До операции	0,696±0,18	13,8±1,9
После операции		
20–24 ч	4,42±1,62*	58,0±11,5***
3-и сутки	1,20±0,30	22,7±2,99*
7-е сутки	0,51±0,18	19,7±5,0

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением

быть признаком нарушения регуляции воспалительного ответа, представлялось целесообразным исследовать динамику содержания СРБ, альфа1-АТ, альфа2-макроглобулина и церулоплазмينا, участвующих в различных звеньях воспалительной реакции.

Как показали результаты наших исследований, у больных ИБС после выполнения ТМЛР с применением полупроводникового лазера в сочетании с АКШ регистрировалось достоверное возрастание в крови уровня острофазовых белков альфа1-антитрипсина и С-реактивного белка, в то же время уровень альфа2-макроглобулина практически не изменялся (табл. 2).

Роль С-реактивного белка, непосредственно вовлеченного в деструкцию и удаление необратимо поврежденных тканей, состоит не только в связывании микроорганизмов, токсинов и частиц поврежденных тканей, он способен взаимодействовать с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления [12].

Выбор альфа1-антитрипсина был обусловлен тем, что он обладает выраженными антипротеолитическими свойствами, удерживая активность протеолитических ферментов альвеолярных макрофагов, полиморфноядерных гранулоцитов, в рамках защитной физиологической реакции, препятствуя переходу в аутоагрессию и хроническое течение [6].

Альфа2-макроглобулин, наряду с ингибированием протеаз, обладает модулирующим влиянием на цитокины. С одной стороны, его активированная F-форма (fast) связывает цитокины и образующиеся комплексы быстро удаляются из циркуляции. С другой стороны, нативная S-форма (slow) участвует в связывании цитокинов, сохраняя их биологическую активность и

защищая их от действия протеаз и потери при почечной фильтрации [11].

В результате наших исследований не обнаружено подавления синтеза альфа2-макроглобулина после операции, а воспалительная реакция, маркером которой является возрастание уровня С-реактивного белка, сопровождалась компенсаторным возрастанием антипротеазной активности, о чем свидетельствует увеличение уровня альфа1-антитрипсина, наиболее выраженное к 3–4-м суткам после операции. Аналогичный уровень С-реактивного белка в крови отмечался также к исходу первых суток после ТМЛР с применением CO₂-лазера в сочетании с АКШ [2].

Необходимо отметить, что при развитии воспалительного ответа активация нейтрофилов сопровождается не только повышением протеолитической, но и свободнорадикальной активности, обеспечивающей завершенность фагоцитарных реакций.

При подавлении активности механизмов антиоксидантной защиты избыточная продукция перекисных метаболитов способна вызывать дополнительное повреждение тканей. Цитотоксическим эффектом обладает образующаяся в избытке перекись водорода, под влиянием которой усиливается переход гемоглобина в метгемоглобин, что может приводить к ограничению доставки кислорода и развитию гипоксии.

Как показали наши исследования, подавление активности антиперекисного фермента каталазы под влиянием ТМЛР не происходило, напротив, в первые сутки после операции мы регистрировали компенсаторное, статистически достоверное по сравнению с исходным возрастание активности этого фермента, осуществляющего катаболизм перекиси водорода (табл. 3).

Таблица 2

Содержание острофазовых белков после ТМЛР с применением полупроводникового лазера в сочетании с АКШ

Этап	С-реактивный белок, мг/дл	Альфа1-антитрипсин, мг/дл	Альфа2-макроглобулин, мг/дл
До операции	1,20±0,29	133,5±5,9	122,9±14,0
После операции			
20–24 ч	12,7±0,91***	173,6±4,96***	101,5±11,7
3-и сутки	12,8±1,69***	244,7±9,11***	108,9±8,21
7-е сутки	3,76±0,89*	240,4±10,7***	104,8±8,48

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением

После трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации нами не было зарегистрировано снижения уровня церулоплазмينا (табл. 3). Для этого острофазового белка характерны антирадикальные свойства, кроме того, он обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, выявленной как в модельных системах, так и при клинических исследованиях [8, 17]. Согласно полученным данным, развитие

Таблица 3

Показатели активности антиоксидантной системы после ТМЛР с применением полупроводникового лазера в сочетании с АКШ

Этап	Каталаза, Мкат/л	Церулоплазмин, г/л
До операции	90,9±9,23	0,41±0,031
После операции		
20–24 ч	119,1±5,9*	0,38±0,036
3-и сутки	103,5±12,2	0,46±0,032
7-е сутки	94,3±6,94	0,49±0,032

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с исходным значением

острофазового ответа после сочетанных операций АКШ и ТМЛР с применением полупроводникового лазера не сопровождалось подавлением механизмов антиоксидантной защиты.

Важно подчеркнуть, что после проведенных хирургических вмешательств не были зарегистрированы нарушения ритма сердца, признаки левожелудочковой недостаточности и периперационного инфаркта миокарда. Не было также и случаев повторных операций в ближайшем послеоперационном периоде, обусловленных кровотечением из зон лазерных перфораций.

Выводы

1. Применение полупроводникового лазера для ТМЛР миокарда при операциях АКШ сопровождается кратковременным увеличением в крови уровня кардиоспецифических маркеров, степень возрастания и транзиторный характер которого являются следствием хирургических манипуляций на сердце.
2. Воспалительный ответ после сочетанных операций ТМЛР и АКШ, направленный на форсированное восстановление гомеостаза, не выходит за рамки физиологической воспалительной реакции на хирургическую травму и

сопровождается компенсаторной активацией антиперекисных и антипротеолитических механизмов биологической защиты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А. Минимально инвазивная хирургия сердца. М.: Медицина, 1998. С. 92.
2. Бокерия Л.А., Егорова М.О., Маликов В.Е. и др. // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2005. Т. 6. № 2. С. 36–41.
3. Бураковский В. И. Первые шаги. Записки кардиохирурга. М.: Медицина, 1988. С. 34.
4. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 3. С. 48–53.
5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2002. 541 с.
6. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы. СПб.: Наука, 2001. 421 с.
7. Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. // Лаборатория. 1998. № 11. С. 8–10.
8. Эделева Н.В., Осипова Н.А., Немцова Е.Р. и др. // Анестезиол. и реаниматол. 1997. № 3. С. 36–41.
9. Allen K., Delrossi A., Realyvasquez F. et al. // Circulation. 1998. V. 98. Suppl. 1. P. 217.
10. Frazier O., Cooley D., Kadipasaoglu K. et al. // Circulation. 1995. V. 92. Suppl. II. P. 58–65.
11. James K. // Immunol. Today. 1990. V. 11. № 5. P. 163–166.
12. Kolb-Bachofen V. // Immunology. 1991. V. 183. № 1–2. P. 133–145.
13. Milano A., Pratali S., Tartarini G. et al. // Ann. Thorac. Surg. 1998. V. 65. P. 700–704.
14. Mirhoseini M., Cayton M., Shelgikar S., Fisher J. // Lasers. Surg. Med. 1986. V. 6. P. 459–461.
15. Okada M., Ikuta H., Shimizu O. et al. // Kobe. J. Med. Sci. 1986. V. 32. P. 151–161.
16. Owen A.R., Stables R.H. // Int. J. Cardiol. 2000. V. 72. P. 215–220.
17. Samuel I., Thomas E. // Virologie. 1982. V. 33. № 1. P. 63–72.
18. Thygesen K., Alpert J.S. et al. // JACC. 2000. V. 36. P. 59–69.
19. Vermes E., Mesguich M., Houel R. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2000. V. 70. P. 2087–2090.
20. Vincent J., Bardos P., Kruse J., Maass D. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1997. V. 11. P. 888–894.