

НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Lezhnev.md@gmail.com

A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF PLEURAL EFFUSIONS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Sh.D. Akhmedov, A.V. Petenko, A.M. Gusakova, A.A. Lezhnev

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institution for Cardiology", Tomsk

Послеоперационные выпоты в плевральную полость являются наиболее частым осложнением кардиохирургических вмешательств. Цель нашей работы: оценить влияние монотерапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), комбинированного лечения с помощью НПВС и глюкокортикостероидов (ГКС) и сочетания НПВС с ингибитором металлопротеиназ на выраженность воспаления в полости плевры у пациентов после коронарного шунтирования (КШ). В исследование вошло 22 пациента, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и перенесших КШ в условиях искусственного кровообращения. Для определения активности mmp-9 брались пробы венозной крови на 1, 5 и 10-е сутки после перевода пациента в отделение и начала противовоспалительной терапии. Больных рандомизированно распределяли на группы: в группу I вошли пациенты, которым назначали монотерапию НПВС (диклофенак в дозе 75 мг/сутки; n=8), группу II составили пациенты, которым была назначена комбинированная противовоспалительная терапия НПВС+ГКС (диклофенак в дозе 75 мг/сутки + преднизолон 0,5 мг/кг/сутки; n=8) и в группу III вошли пациенты, у которых применяли комбинированную терапию НПВС+миноциклин (диклофенак в дозе 75 мг/сутки + Миноциклин 100 мг/сутки). Основным критерием оценки эффективности противовоспалительного лечения было снижение активности pro mmp-9 в пробах венозной крови. Дополнительными критериями были: формирование выпота в плевральной полости и полости перикарда, длительность персистенции плеврального выпота по данным УЗИ-скрининга. Основным критерием эффективности профилактики развития постперикардотомного синдрома (ПКС) служило отсутствие его клинических признаков в течение 30 дней после хирургического вмешательства. По эффективности терапевтического воздействия на плевральные выпоты после операции КШ применение ингибитора металлопротеиназ в сочетании с НПВС продемонстрировало наибольший терапевтический эффект, проявляющийся с 5-го дня терапии. Кроме этого с помощью трансторакального УЗИ отмечено статистически значимое уменьшение времени обнаружения жидкости в плевральных полостях.

Ключевые слова: плевральные выпоты, металлопротеиназы, выпоты после коронарного шунтирования.

Postoperative pleural effusion is the most common complication of cardiac surgery. The aim of our work was to evaluate the effects of NSAIDs alone, NSAIDs combined with steroids, and NSAIDs combined with metalloproteinase (MMP) inhibitor on the severity of inflammation in the pleural cavity in patients undergoing coronary artery bypass grafting. The study included 22 patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. To determine the activity of MMP-9, venous blood was sampled on days 1, 5, and 10 after the beginning of anti-inflammatory therapy. Patients were randomly assigned into 3 groups: group I consisted of patients who were prescribed monotherapy with NSAIDs (75 mg/day diclofenac; n=8), group II consisted of patients who were prescribed with a combination of anti-inflammatory therapy with NSAIDs + steroids (75 mg/day diclofenac + 0.5 mg/kg/day prednisolone; n=8) and group III included patients who used the combination therapy minocycline + NSAIDs (75 mg/day diclofenac + 100 mg/day minocycline). The main criterion for evaluating the effectiveness of anti-inflammatory treatment was reduction in the activity of pro-MMP-9 in venous blood samples. The additional criteria were formation of effusions in pleural and pericardial cavities and duration of persistence of pleural effusion according to ultrasound examination. The main criterion for the effectiveness of prevention of postpericardiotomy syndrome was the absence of its clinical signs within 30 days after surgery. Combination treatment with NSAIDs with MMP inhibitor exerted the greatest therapeutic effects on pleural effusions after coronary artery bypass grafting. The therapeutic effects began starting from day 5 of therapy. Moreover, transthoracic echocardiography demonstrated significant decrease in the time of detection of the effusions in the pleural cavities.

Key words: pleural effusions, metalloproteinase, pleurisy after coronary artery bypass grafting.

Введение

Ежегодно около 20 тыс. пациентов в нашей стране подвергаются КШ [1]. Как минимум в 40% случаев у пациентов после подобного вмешательства развивается плевральный выпот различной степени тяжести [2].

Клинические проявления послеоперационных плевральных выпотов и их естественное течение весьма разнообразны. Большинство плевральных выпотов после КШ не нуждаются в медикаментозном лечении и разре-

шаются спонтанно после проведения нескольких плевроцентезов [3]. Вместе с тем в некоторых случаях у пациентов развиваются рецидивирующие плевральные выпоты, устойчивые как к терапии НПВС, так и к применению ГКС [4]. Доля таких случаев в общей массе пациентов, перенесших КШ, колеблется от 4,8 до 11,3% [5].

Абсолютное большинство плевральных выпотов, при которых необходимо назначение медицинских препаратов, вызваны проявлениями воспаления в полости плевры. Существующие подходы к лечению и профилактике этого состояния имеют свои объективные недостатки. Например, согласно европейским рекомендациям по лечению ПКТС, в раннем послеоперационном периоде терапию НПВС дополняют ГКС только при формировании выпота в полости перикарда. При рецидивирующем течении ПКТС глюкокортикостероидная терапия уступает по эффективности комбинированному назначению нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина [6]. НПВС и ГКС не способны предотвратить его развитие и, вероятнее всего, влияют лишь на внешние проявления этого синдрома:

- 1) повышение температуры тела до 38 °C и выше спустя одну и более неделю после операции;
- 2) боли в грудной клетке, связанные с поражением плевры;
- 3) шум трения плевры/перикарда;
- 4) ультразвуковые признаки плеврального выпота;
- 5) ультразвуковые признаки развития или увеличения перикардального выпота [7].

Назначение НПВС у пациентов, перенесших КШ, сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и выраженной гипокоагуляции [8–10]. Применение ГКС ассоциировано с плохим заживлением послеоперационной раны, развитием инфекционных осложнений, а также прогрессированием нарушений углеводного обмена, что требует дифференцированного подхода к назначению кортикостероидов [11].

Предлагаемый нами метод качественной оценки выраженности воспалительной реакции в полости плевры [12] способен упорядочить ныне существующий алгоритм лечения и помочь в оценке и сравнении эффективности лекарственных препаратов, применяемых для лечения плевральных выпотов.

Установленная ранее закономерность между активностью pro mmp-9 в плевральной полости и крови пациентов [13] позволяет оценивать активность воспалительного процесса в плевральной полости без нарушения ее целостности, что может быть полезно как в академических, так и в клинических целях.

Цель нашей работы: оценить влияние монотерапии НПВС, комбинированного лечения с помощью НПВС и ГКС и сочетания НПВС с ингибитором металлопротеиназ на выраженность воспаления в полости плевры у пациентов после КШ.

Материал и методы

В исследование эффективности применяемого медикаментозного лечения плевральных выпотов вошло 22 пациента, страдающих ИБС и перенесших КШ в усло-

виях искусственного кровообращения в период с сентября 2013 по август 2014 гг. в НИИ кардиологии (Томск). Группа пациентов, включенных в исследование, была набрана среди пациентов, перенесших хирургическое лечение ИБС в отсутствии предполагаемого неблагоприятного прогноза в ближайшие сроки после операции. Критериями исключения из группы были: наличие сопутствующей клапанной патологии и/или выраженной сердечной недостаточности (СН) IV ФК по Нью-Йоркской классификации, послеоперационные осложнения воспалительного характера.

Пробы венозной крови для определения активности mmp-9 брались на 1, 5 и 10-е сутки после перевода пациента в отделение и начала противовоспалительной терапии. Больных рандомизированно распределяли на группы: в группу I вошли пациенты, которым назначали монотерапию НПВС (диклофенак в дозе 75 мг/сутки; n=8), группу II составили пациенты, которым была назначена комбинированная противовоспалительная терапия НПВС+ГКС (диклофенак в дозе 75 мг/сутки + преднизолон 0,5 мг/кг/сутки; n=8) и в группу III вошли пациенты, у которых применяли комбинированную терапию НПВС+миноциклин (диклофенак в дозе 75 мг/сутки + Миноциклин 100 мг/сутки). Средние сроки госпитализации пациентов, включенных в исследование, составили 18,4±4,6 суток.

Через 30 дней после оперативного лечения все пациенты были повторно опрошены и клинически осмотрены.

Основным критерием оценки эффективности противовоспалительного лечения было снижение активности pro-mmp9 в пробах венозной крови. Дополнительными критериями были: формирование выпота в плевральной полости и полости перикарда, длительность персистенции плеврального выпота по данным УЗИ-скрининга, отсутствие клинических признаков ПКТС в течение 30 дней после хирургического вмешательства.

Полученные результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение между группами проводили с помощью критерия Краскела–Уолеса для дисперсионного анализа количественных переменных, критерия χ^2 для качественных признаков. Статистически значимыми считали различия при $p=0,05$.

Результаты

Результаты сравнительного анализа эффективности лечения представлены в таблице.

Из представленной таблицы видно, что наибольшая активность металлопротеиназ в крови наблюдалась в 1-е сутки после оперативного лечения. При этом статистически значимого отличия у пациентов всех трех представленных в исследовании групп не отмечалось. Среди всех пациентов, включенных в исследование, плевральный выпот реже встречался у пациентов группы III. Ни одному из них не потребовалось проведение плевроцентеза. Наиболее высокой частота встречаемости плевральных выпотов наблюдалась в группе I, однако потребность в проведении плевроцентеза была меньше, в то время как среди пациентов группы II, несмотря на сопоставимое

Таблица

Результаты сравнительного анализа эффективности лечения

Показатели	Группа I, n=8	Группа II, n=8	Группа III, n=6	p
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
Pro-mmp9 – 1-е сутки (Е/нл)	2724 (2552; 2817)	2642 (2475; 2732)	2774 (2599; 2869)	0,03
Pro-mmp9 – 5-е сутки (Е/нл)	2069 (1788; 2225)	1841* (1591; 1980)	1473* (1273; 1584)	0,042
Pro-mmp9 – 10-е сутки (Е/нл)	950 (743; 1094)	807 (631; 929)	674 (527; 776)	0,037
Плевральный выпот (всего/плевростомия)	4/2	3/3	1/0	0,04
Перикардит (случ.)	2	0	1	0,07
Длительность плеврального выпота (дн.)	12,6 (10; 18)	13,5 (9; 23)	11	0,04

Примечание: pro mmp-9 – предшественник металлопротеиназы 9.

количество плевральных выпотов, во всех случаях потребовалось проведение плевростомии.

Начиная со второй контрольной точки (5-е сутки после хирургического лечения), у пациентов группы III, по сравнению с группами I и II, отмечались статистически значимое уменьшение значения активности металлопротеиназ в пробах венозной крови.

На 10-е сутки после операции наблюдалась общая тенденция к снижению активности металлопротеиназ в периферической крови. У пациентов группы III этот показатель был статистически значимо ниже, чем у пациентов в группах конвенциональной терапии.

В процессе динамического наблюдения было зафиксировано 7 случаев развития ПКТС. В 4 случаях ПКТС развился во время госпитализации, 2 случая были зафиксированы у пациентов группы I, после отмены НПВС (на 11 и 13-е сутки после оперативного лечения), и по одному в группах I и II (на 9 и 12-е сутки соответственно). У 3 пациентов ПКТС развился на этапе амбулаторного наблюдения, из них в 2 случаях у пациентов группы II, и в одном случае – у пациента из группы I.

В ходе исследования среди пациентов группы III побочных действий изучаемого препарата зафиксировано не было.

Обсуждение

По эффективности терапевтического воздействия на плевральные выпоты после КШ применение ингибитора металлопротеиназ в сочетании с НПВС продемонстрировало наибольший потенциал, проявляющий себя с 5-го дня терапии, не уступая комбинированному применению НПВС и ГКС. Кроме этого с помощью трансторакального УЗИ отмечено статистически значимое уменьшение времени обнаружения жидкости в плевральных полостях.

Несмотря на относительную эффективность комбинированного применения ГКС и НПВС, у пациентов группы II чаще формировались рецидивы ПКТС в течение 30-дневного срока наблюдения, в то время как у пациентов, получающих монотерапию НПВС, клиника ПКТС определялась еще до выписки пациента на амбулаторное наблюдение.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно заключить, что как монотерапия НПВС,

так и ее сочетание с ГКС не предотвращают развития ПКТС, вероятность возникновения которого остается достаточно высокой.

Идея медикаментозного воздействия на постмедикационный компонент воспалительного процесса, определяемый активностью pro mmp-9 у пациентов с плевральным выпотом, перенесших КШ, является перспективной и нуждается в дальнейшем изучении. В качестве

препарата с описанным эффектом ингибирования металлопротеиназной системы нами был выбран миноциклина гидрохлорид – полусинтетический антибиотик из группы тетрациклинов с хорошо описанным противовоспалительным, антиоксидантным и цитопротективным эффектом, опосредованным ингибированием металлопротеиназ [14, 15]. Такой подход, на наш взгляд, имеет ряд преимуществ, позволяя напрямую воздействовать на этиотропный фактор развития всех типов ранних и некоторых периоперационных плевральных выпотов, не оказывая влияния на систему циклооксигеназы, в отличие от НПВС, и не компрометируя гормональную систему, в отличие от ГКС.

Выводы

1. Использование ингибитора металлопротеиназы 2 и 9 – миноциклина гидрохлорида оказывает более выраженное терапевтическое воздействие на плевральные выпоты, при этом коррелируя с активностью pro mmp-9.
2. Применение ингибитора металлопротеиназ позволяет эффективно предотвращать развитие ПКТС в течение первого месяца после КШ.
3. Назначение ингибитора металлопротеиназ в сочетании с НПВС снижает количество плевральных выпотов у пациентов после КШ, определяемых по данным УЗИ-скрининга, а также уменьшает длительность их клинического течения.

Литература

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2014. – 220 с.
2. Peng M.J., Vargas F.S., Cukier A. et al. Postoperative pleural changes after coronary revascularization. Comparison between saphenous vein and internal mammary artery grafting // Chest. – 1992, Feb. – Vol. 101(2). – P. 327–330.
3. Light R.W. Pleural effusion after coronary artery bypass graft surgery // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 22, No. 6. – P. 657–663.
4. Miller R.H., Horneffer P.J., Gardner T.J. et al. The epidemiology of the postpericardiotomy syndrome: a common complication of cardiac surgery // Am. Heart J. – 1988, Nov. – Vol. 116(5). – P. 1323–1329.

5. Hot B.D. Pericardial and postpericardial injury syndromes // Uptodate / B.D. Rose, ed. – Wellesley, MA : Uptodate Online, 2010.
6. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25(7). – P. 587–610.
7. Gill P.J., Forbes K., Coe J.Y. The effect of short-term prophylactic acetylsalicylic acid on the incidence of postpericardiotomy syndrome after surgical closure of atrial septal defects // Pediatr. Cardiol. – 2009. – Vol. 30. – P. 1061–1067.
8. Fries S., Grosser T. The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition // Hematology. – 2005. – Vol. 2005. – P. 445–451.
9. Муравьев Ю.Б. Заболевания сердечно-сосудистой системы и нестероидные противовоспалительные препараты // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 1(2). – С. 52–55.
10. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2906–2913.
11. Miller R.H., Horneffer P.J., Gardner T.J. et al. The epidemiology of the postpericardiotomy syndrome: a common complication of cardiac surgery // Am. Heart J. – 1988, Nov. – Vol. 116. – P. 1323–1329.
12. Ахмедов Ш.Д., Петенко А.В., Лежнев А.А. Оценка выраженности процесса воспаления в плевре после кардиохирургических вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 44–47.
13. Mack D.R., Cahoon W.D. Jr., Lowe D.K. Colchicine for the primary prevention of the postpericardiotomy syndrome // Ann. Pharmacother. – 2011, Jun. – Vol. 45(6). – P. 803–806.
14. Dziembowska M., Pretto D.L., Janusz A. et al. High MMP-9 activity levels in fragile X syndrome are lowered by minocycline // Am. J. Med. Genet. A. – 2013, Aug. – Vol. 161A(8). – P. 1897–1903.
15. O'Dell J.R., Blakely K.W., Mallek J.A. et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine // Arthritis Rheum. – 2001, Oct. – Vol. 44(10). – P. 2235–2241.

Поступила 24.09.2015

Сведения об авторах

Ахмедов Шамиль Джаманович, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: shamil@cardio.tsu.ru.

Петенко Анжелика Владимировна, аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: avpetenko@mail.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, врач клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

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

Лежнев Александр Александрович, канд. мед. наук, врач-хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: Lezhnev.md@gmail.com.

УДК 616.12-07

МЕТОДИКА ДВУХИЗОТОПНОЙ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ МИОКАРДА С ^{123}I -ФЕНИЛМЕТИЛПЕНТАДЕКАНОВОЙ КИСЛОТОЙ И $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МЕТОКСИИЗОБУТИЛИЗОНИТРИЛОМ

Ю.Б. Лишманов^{1,2}, К.В. Завадовский^{1,2}, М.О. Гуля^{1,2}, Е.А. Александрова¹, С.Л. Андреев¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

E-mail: gulya@cardio-tomsk.ru

DUAL-ISOTOPE MYOCARDIAL SPECT TECHNIQUE WITH $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI AND ^{123}I -BMIPP

Yu.B. Lishmanov^{1,2}, K.V. Zavadovsky^{1,2}, M.O. Gulya^{1,2}, E.A. Alexandrova¹, S.L. Andreev¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²National Research Tomsk Polytechnic University

Цель: продемонстрировать возможности методики двухизотопной однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии с ^{123}I -фенилметилпентадекановой кислотой (^{123}I -ФМПДК) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) в оценке перфузионно-метаболических взаимоотношений миокарда левого желудочка (ЛЖ). Внутривенно вводят $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в дозе 296 МБк и через 70 мин 111 МБк ^{123}I -ФМПДК. Запись изображения проводят с использованием гамма-камеры, оснащенной твердотельными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детек-