

Дьякова М. Л., Шипулин В. М., Свирко Ю. С., Гусакова А. М., Подоксенев Ю. К., Каменщиков Н. О., Козлов Б. Н.

НИИ кардиологии, филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ В КАРДИОХИРУРГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА

<i>Цель</i>	Оценить проявления системного воспалительного ответа (СВО) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), и влияние терапии колхицином на его выраженность.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включено 100 больных со стабильной ИБС и многососудистым коронарным атеросклерозом, которым планировалось проведение операции АКШ с ИК в возрасте $62 \pm 6,3$ лет. Пациентам 1-й группы ($n=50$) за 4 часа до операции назначался колхицин (препарат «Колхикум-дисперт») в дозе 500 мкг однократно, а затем – по 500 мкг 2 раза в сутки в течение 10 дней после операции. Пациентам 2-й группы ($n=50$) проводилось стандартное лечение, включающее прием нестероидных противовоспалительных препаратов, после операции. Для оценки степени выраженности воспалительного ответа проводился анализ уровня цитокинов в крови.
<i>Результаты</i>	В послеоперационном периоде выявлена тенденция к меньшей частоте развития плевритов и к меньшей частоте развития нарушения ритма в виде пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов 1-й группы ($p=0,18$). Выявлено значительное возрастание уровней противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) – через 6 часов после перенесенной операции в обеих группах ($p<0,05$), при этом в 1-й группе уровень ИЛ-10 оставался повышенным и на 10-е сутки после операции ($p=0,0002$). Значимой динамики уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β) выявлено не было. На 3-и сутки после АКШ отмечено значительное возрастание уровней тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) ($p<0,0001$) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) ($p<0,001$), при этом в 1-й группе отмечен более низкий уровень ММП-9 в сравнении с пациентами 2-й группы ($p<0,05$). На 10-е сутки послеоперационного периода уровень этих показателей был сопоставим с исходными значениями. Выявлено увеличение уровня неоптерина на 3-и и на 10-е сутки после операции, в сравнении с дооперационными значениями в обеих группах ($p<0,0001$).
<i>Заключение</i>	Проведение операции АКШ с ИК сопряжено с активизацией СВО. Терапия колхицином в дозе 500 мкг за 4 часа до операции и в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней после операции уменьшает проявления СВО, что клинически выражается в тенденции к уменьшению частоты развития плевритов, нарушений ритма сердца и не приводит к развитию серьезных осложнений. Динамика уровня матриксных металлопротеиназ указывает на перспективы терапии колхицином в плане уменьшения риска прогрессирования ХСН и ремоделирования миокарда у больных ИБС.
<i>Ключевые слова</i>	Системный воспалительный ответ; аорто-коронарное шунтирование; искусственное кровообращение; колхицин; кардиохирургия
<i>Для цитирования</i>	Diakova M.L., Shipulin V.M., Svirko Y.S., Gusakova A.M., Podoksenov Y.K., Kamenshchikov N.O. et al. Systemic inflammatory response in cardiac surgery: possibilities of using colchicine. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):39–46. [Russian: Дьякова М.Л., Шипулин В.М., Свирко Ю.С., Гусакова А.М., Подоксенев Ю.К., Каменщиков Н.О. и др. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии: возможности применения колхицина. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):39–46].
<i>Автор для переписки</i>	Дьякова Мария Леонидовна. E-mail: prima.maria@mail.ru

Введение

Одним из последствий воздействия искусственного кровообращения (ИК), применяемого при проведении кардиохирургических операций, на организм является системная активация компонентов крови и эндотелия сосудов, приводящая к воспалительной реакции всего организма. В основе системного воспалительного ответа (СВО) лежат активация и выброс различных клеточ-

ных, внеклеточных и органных медиаторов. Эта реакция в зависимости от интенсивности повреждающего действия может носить генерализованный, системный характер. Предполагается, что воспалительная реакция у пациентов возникает вследствие повышения уровней молекул адгезии и различных цитокинов, которые в той или иной степени могут косвенно отражать динамику и состояние иммунного ответа. Частота СВО после операций

с ИК достигает 22,0–27,5%. Однако в связи с отсутствием строгих критериев постперфузионного СВО его частота может варьироваться и в более широком диапазоне, встречаясь в той или иной степени практически у всех кардиохирургических больных [1].

Клиническими проявлениями СВО можно считать развитие фибрилляции предсердий (ФП) в раннем послеоперационном периоде и посткардиотомический синдром [1, 2].

Статистически развитие ФП встречается с частотой 30–50% после кардиохирургических операций. Послеоперационная ФП достоверно увеличивает риск развития летального исхода и ассоциированных осложнений [2].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ от 2020 г. посткардиотомический синдром – это состояние после открытого кардиохирургического вмешательства, которое носит воспалительный характер, аутоиммунную природу и сопровождается следующими симптомами: лихорадка неясного генеза; болевой симптом перикардialного или плеврального генеза; симптом трения перикарда и/или плевры; симптом перикардialного выпота и/или плеврального выпота с повышенным С-реактивным белком (СРБ). Для постановки диагноза как минимум два вышеприведенных симптома должны присутствовать. Посткардиотомический синдром, по данным разных авторов, встречается у 8,9–40% пациентов, перенесших открытую операцию на сердце [3].

Лечение посткардиотомического синдрома является актуальным вопросом в связи с тем, что на данный момент отсутствуют эффективные препараты для лечения данной патологии с высоким уровнем доказательности. «В настоящий момент все лекарственные препараты, применяемые как для лечения посткардиотомического синдрома, так и для перикардита, являются «off-label» т. е. не зарегистрированы для лечения данных патологий изначально» (Клинические рекомендации Минздрава РФ «Посткардиотомический синдром», 2020 г.).

В связи с этим актуальным является изучение возможности применения препаратов с выраженным противовоспалительным эффектом.

Колхицин является сильным противовоспалительным препаратом, действие которого связано со снижением миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Препарат обладает антимиотическим действием, подавляет (полностью или частично) клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов [4].

Применение колхицина у кардиологических и кардиохирургических больных до сих пор является спорным вопросом. Известно о результатах нескольких международных исследований по применению данного препарата, однако их результаты являются противоречивыми.

В некоторых исследованиях показано положительное влияние колхицина на течение послеоперационного периода. Исследование Colchicine for Prevention of post-pericardiotomy Syndrome (COPPS) показало, что колхицин значительно снижает заболеваемость перикардитом в течение 12 месяцев по сравнению с плацебо у кардиохирургических больных (12,2% против 25,6%, $p=0,002$) [5]. Подисследование COPPS продемонстрировало значительно более низкую вероятность развития послеоперационной ФП у пациентов, получавших лечение колхицином ($p=0,02$) [6].

Противоположные результаты по оценке эффективности колхицина были получены в других исследованиях. В исследовании COPPS-2 назначение колхицина в течение 48 и 72 ч до операции, по сравнению с плацебо, не уменьшало частоту послеоперационной ФП или перикардита [4]. Также исследование POPE-2 показало, что назначение колхицина пациентам после кардиохирургических вмешательств не уменьшает объем выпота в перикарде [7].

Таким образом, в связи с имеющимися неоднозначными результатами по применению колхицина нами было проведено исследование по изучению возможности его применения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших прямую реваскуляризацию миокарда, в периоперационном периоде.

Исследование выполнено на базе кардиохирургического отделения № 1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Материал и методы

В проспективное открытое рандомизированное исследование включено 100 больных со стабильной ИБС, с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным коронарографией, которым планировалось проведение операции АКШ с ИК в возрасте 61 [57; 66] года. Для исключения возможного воздействия каких-либо других факторов, влияющих на результаты исследования, были разработаны критерии исключения: сниженная фракция выброса ($\leq 35\%$) по данным эхокардиографии, клапанные пороки сердца, требующие хирургической коррекции, печеночная недостаточность с повышением уровня печеночных трансаминаз [аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)] в $\geq 1,5$ раза от уровня верхней границы нормальных значений, почечная недостаточность (повышение уровня креатинина более 130 мкмоль/л), постоянная или персистирующая форма ФП, гиперчувствительность в анамнезе, нейтропения, алкоголизм в анамнезе. Участников рандомизировали методом запечатанных конвертов накануне операции на две группы в зависимости от выбора тактики периоперационного ведения. Пациентам 1-й группы ($n=50$) за 4 часа до операции назна-

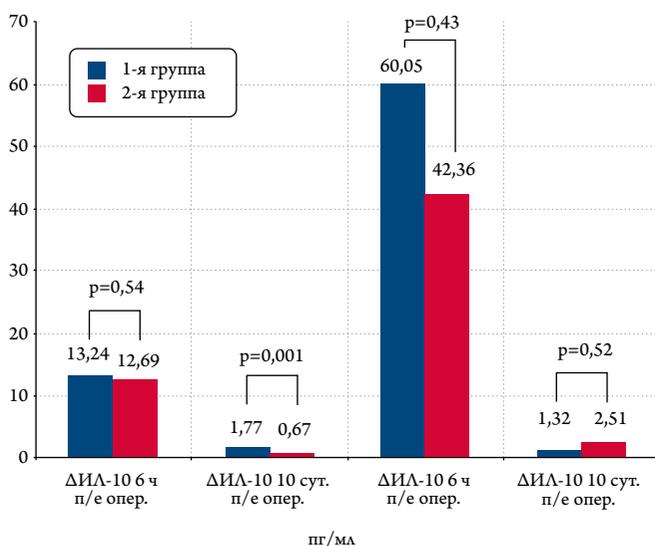
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	p
Возраст, лет	59,9 [56,5; 64,5]	60,7 [55; 67]	p=0,4
Пол: муж. жен.	38 (76) 12 (24)	42 (84) 8 (16)	p=0,3
СН ФК II СН ФК III	7 (14) 43 (86)	13 (26) 37 (74)	p=0,1 p=0,1
ИМ в анамнезе	28 (56)	30 (60)	p=0,7
ГБ	48 (96)	49 (98)	p=0,6
СД 2 тип	14 (28)	11 (22)	p=0,5
Избыточная масса тела	12 (24)	19 (38)	p=0,1
Ожирение 1-й степени	10 (20)	11 (22)	p=0,8
2-й степени	8 (19)	4 (8)	p=0,2
3-й степени	–	1 (2)	p=0,3
ФВЛЖ, %	59,6 [56,5; 64,5]	60,9 [57; 70]	p=0,97
Продолжительность ИК, мин	87,7 [67; 96,5]	88,4 [67; 102]	p=0,7

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха –Me [25; 75], числа пациентов – n (%); СН – стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, ИМ – инфаркт миокарда, ГБ – гипертоническая болезнь, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИК – искусственное кровообращение.

чался колхицин (препарат «Колхикум-дисперт») в дозе 500 мкг однократно, а затем – по 500 мкг 2 раза в сутки в течение 10 дней после операции. Пациентам 2-й группы (n=50) проводилось стандартное лечение, включающее прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), после операции. Исходно группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). Исследование одобрил ло-

Рисунок 1. Изменения уровня ИЛ-10 и ИЛ-6 в группах через 6 часов и через 10 суток после операции в сравнении с исходными значениями (представлена Δ средних величин с исходными значениями)



кальный этический комитет НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 192 от 18 декабря 2019 года), все пациенты подписали информированное согласие на участие. Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

Анализировалось течение послеоперационного периода, накопление жидкости в плевральных полостях и перикарде, развитие нарушений ритма (ФП), инфекционных осложнений, проводился контроль уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина. Определяли уровень биохимических маркеров воспаления. Определение сывороточного содержания интерлейкинов-6 (ИЛ-6), 10 (ИЛ-10), 1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли (ФНО-α) (проводилось перед операцией, через 6 ч после операции и на 10-е сутки после операции), матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) (перед операцией, на 3-и и на 10-е сутки после операции) выполняли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием диагностических панелей MILLIPLEX® MAP KIT Human Cytokine/Chemokine Panel (Merck KGaA, Darmstadt), Human MMP Panel 2, Human TIMP Panel 1 и системы FLEXMAP 3D System (Luminex® Corporation). Количественный анализ содержания неоптерина (перед операцией, на 3-и и на 10-е сутки после операции) выполняли с использованием диагностической тест-системы Neopterin (IBL International, GMBH) методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA 10 StatSoft. Inc. 1984–2011 (USA). Количественные значения выражались как медиана и квартили Me [Q25; Q75]. Для сравнения количественных характеристик использовался U-критерий Манна–Уитни (независимые выборки) и W-критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Для сравнения качественных характеристик использовался точный критерий Фишера. Расчет относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ), размеры 95% доверительного интервала (ДИ) проводили с использованием онлайн-программы StatTech (<https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html>). Расчет Δ значений на точках наблюдений проводили путем вычисления разницы средних величин с исходными значениями. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

При проведении анализа течения послеоперационного периода выявлена тенденция к меньшей частоте развития плевритов у пациентов 1-й группы. Частота выполнения плевральных пункций в 1-й группе составила 28% (у 14 пациентов), в сравнении со 2-й группой – 42% (21 пациент) (ОШ 0,537; 95% ДИ: 0,233–1,237; ОР 0,667; 95% ДИ: 0,384–1,157, p=0,14). Также отмечена

Таблица 2. Динамика уровня интерлейкинов у пациентов в послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек в 1-й группе)	2-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек во 2-й группе)	р (1 и 2-й групп)
ИЛ-10 (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	1,66 [1,02; 2,7] 14,9 [7,6; 41,2] 3,43 [2,2; 8,13]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0002$	1,01 [0,59; 2,36] 13,7 [5,8; 29,46] 1,68 [0,75; 3,51]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,11$	0,10 0,54 0,001
ИЛ-1 β (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	0,39 [0,15; 0,6] 0,45 [0,35; 0,7] 0,43 [0,2; 0,59]	$p_{1-2} = 0,13$ $p_{1-3} = 0,95$	0,43 [0,3; 0,83] 0,48 [0,39; 0,72] 0,45 [0,31; 0,72]	$p_{1-2} = 0,95$ $p_{1-3} = 0,41$	0,05 0,43 0,52
ИЛ-6 (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	0,45 [0,1; 1,53] 60,5 [39,1; 79,5] 1,77 [0,93; 5,7]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0005$	0,44 [0,13; 2,94] 42,8 [32,4; 69,72] 2,95 [0,75; 6,56]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0039$	0,3 0,1 0,5
ФНО- α (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	13,6 [6,4; 19,5] 12,3 [5,2; 20,8] 16,2 [7,6; 23,2]	$p_{1-2} = 0,42$ $p_{1-3} = 0,07$	12,7 [7,6; 15,97] 10,55 [4,2; 14,6] 11,68 [7,8; 19,7]	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,24$	0,6 0,3 0,1

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75];

1-я точка – до операции, 2-я точка – через 6 часов после операции, 3-я точка – через 10 суток после операции.

Таблица 3. Динамика уровня матриксных металлопротеиназ у пациентов в послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек в 1-й группе)	2-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек во 2-й группе)	р (1 и 2-й групп)
ТИМП-1 (нг/мл): до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	70,7 [57,7; 94] 104,8 [83,7; 122,6] 126,8 [113,1; 147]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	78,9 [66; 93,15] 104,9 [89,9; 116,6] 144,6 [113,6; 168]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	0,11 0,68 0,07
ММП-9 (нг/мл): до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	102,3 [39,3; 187,8] 172,7 [90,7; 251,6] 124,6 [45,5; 188,6]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,32$	112,6 [82,4; 186,5] 226,5 [150,4; 330,1] 135,1 [84; 211]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,32$	0,18 0,02 0,09
ММП-9/ ТИМП-1: до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	1,7 [0,6; 2,25] 1,5 [0,87; 2,8] 0,86 [0,43; 1,5]	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,001$	1,54 [1,08; 2,2] 2,17 [1,4; 3,3] 0,87 [0,57; 1,5]	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,03$	0,58 0,06 0,41

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75];

1-я точка – до операции, 2-я точка – через 6 часов после операции, 3-я точка – через 10 суток после операции.

Таблица 4. Динамика уровня неоптерина у пациентов в послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек в 1-й группе)	2-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек во 2-й группе)	р (1 и 2-й групп)
Неоптерин (нмоль/л): до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	6,8 [5,1; 8,99] 8,83 [7,16; 12] 10,2 [7,6; 14,1]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	7,9 [5,66; 9,4] 8,8 [7,2; 11,2] 10,02 [8,8; 13,95]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	0,31 0,95 0,97

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75];

1-я точка – до операции, 2-я точка – через 6 часов после операции, 3-я точка – через 10 суток после операции.

тенденция к меньшей частоте развития нарушения ритма в виде пароксизмов ФП – в 6% (3 случая) в 1-й группе, в 14% (7 случаев) – во 2-й группе (ОШ 0,392; 95% ДИ: 0,095–1,613; ОР 0,429; 95% ДИ: 0,117–1,564, $p=0,18$).

Проведен анализ уровней цитокинов в группах: ИЛ-10, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α (табл. 2). Отмечено значительное возрастание уровня противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и ИЛ-6 – через 6 часов после перенесенной операции в обеих группах. В 1-й группе возрастание ИЛ-10 почти в 9 раз ($p < 0,0001$); ИЛ-6 – более

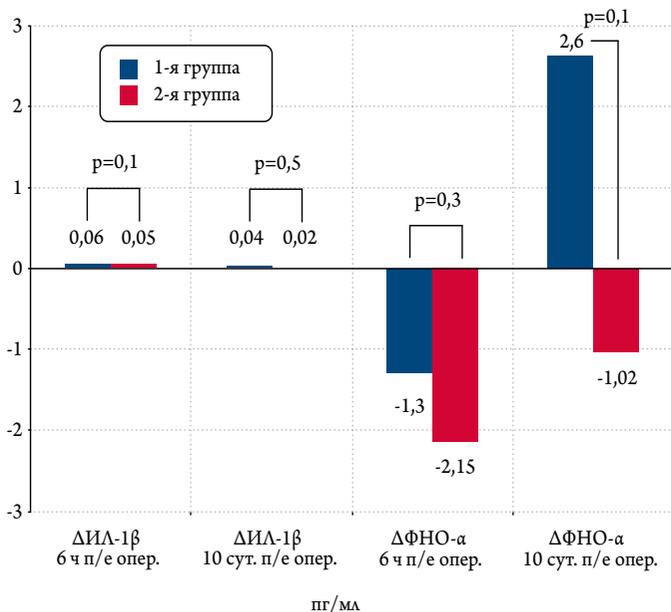
чем в 100 раз ($p < 0,0001$) (табл. 2, рис. 1, 2). Во 2-й группе: динамика ИЛ-10 – возрастание в 13 раз ($p < 0,0001$); динамика уровня ИЛ-6 – увеличение более чем в 100 раз ($p < 0,0001$) (рис. 1, 2). В 1-й группе уровень ИЛ-10 оставался повышенным в сравнении с дооперационным и на 10-е сутки в 2 раза, $p=0,0002$, а также выше, чем у пациентов 2-й группы, примерно в 2 раза, $p < 0,001$ (табл. 2, рис. 1, 2). Значимой динамики уровня противовоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β выявлено не было.

Таблица 5. Осложнения в послеоперационном периоде

Осложнения	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	P
Пневмония	8 (16)	6 (12)	0,56
Обострение ХОБЛ	2 (4)	3 (6)	0,64
Инфекционные осложнения со стороны раны грудины	3 (6)	2 (4)	0,64
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	0	3 (6)	0,07
Развитие ОИМ	1 (2)	0	0,07
Тошнота, рвота	0	1 (2)	0,3
ОРВИ	3 (6)	0	0,07
Развитие о. холецистита	0	1 (2)	0,3
Повышение АСТ и АЛТ (>3 раз выше верхней границы нормы)	1 (2)	0	0,3

Данные представлены в виде числа пациентов – n (%); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Рисунок 2. Изменения уровня ИЛ-1β и ФНО-α в группах через 6 часов и через 10 суток после операции в сравнении с исходными значениями (представлена Δ средних величин с исходными значениями)



Проведен анализ уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), а также их соотношения (ММП-9/ТИМП-1) (табл. 3, рис. 3). Выявлено значительное возрастание уровня ТИМП-1 и ММП-9 на 3-и сутки после перенесенной операции. На 10-е сутки послеоперационного периода уровень этих показателей был сопоставим с исходными значениями. У пациентов 1-й группы отмечен более низкий уровень ММП-9 на 3-и сутки после операции – на 31%

Рисунок 3. Изменения уровня ТИМП-1 и ММП-9 в группах через 3 суток и через 10 суток после операции в сравнении с исходными значениями (представлена Δ средних величин с исходными значениями)

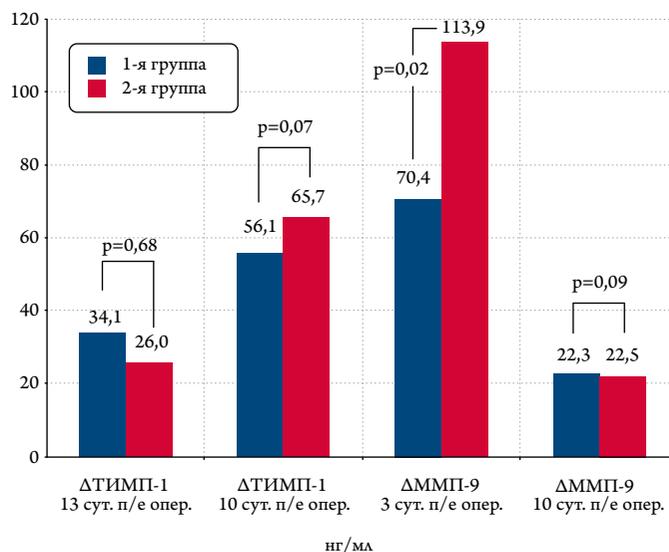
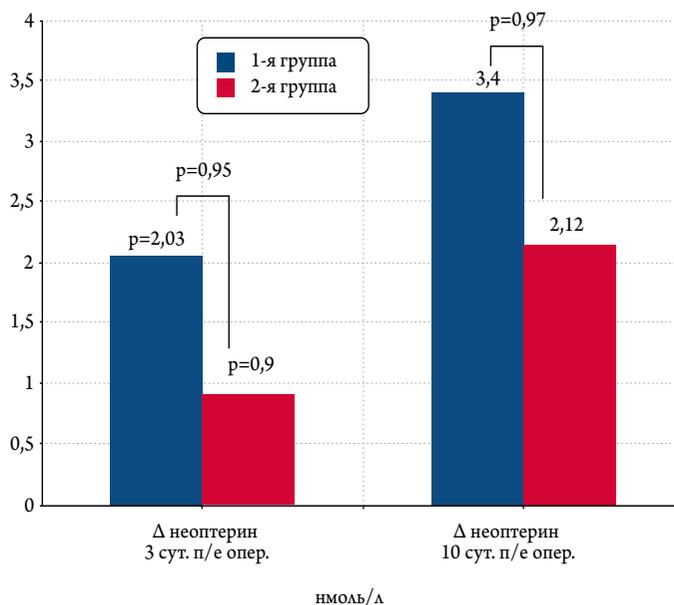


Рисунок 4. Изменение уровня неоптерина в группах через 3 суток и через 10 суток после операции (представлена Δ средних величин с исходными значениями)



($p < 0,05$) – в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию.

У пациентов анализировался уровень неоптерина в послеоперационном периоде (табл. 4, рис. 4). Выявлено увеличение уровня неоптерина на 3-и, на 10-е сутки и после операции в сравнении с дооперационными значениями в обеих группах.

При анализе течения послеоперационного периода выявлено у 1 пациента 1-й группы на 5-е сутки после операции значительное повышение уровня АСТ до 320 Е/л

и АЛТ до 467 Е/л, потребовавшие отмены колхицина. Развития кишечных расстройств, диареи, тошноты, а также значимого повышения уровня креатинина в группах пациентов не было. Достоверной разницы в развитии других послеоперационных осложнений между группами выявлено не было (табл. 5, рис. 5).

Обсуждение

Проведение операций с ИК приводит к активации СВО, что клинически выражается в развитии плевритов, нарушений ритма сердца в виде ФП. Развитие этих осложнений требует дополнительных расходов на лечение и увеличивает продолжительность госпитализации. В нашем исследовании частота развития плевритов, требующих выполнения плевральных пункций, в послеоперационном периоде на фоне общепринятой терапии, включающей назначение НПВС, составила 41%, частота развития ФП – 14%.

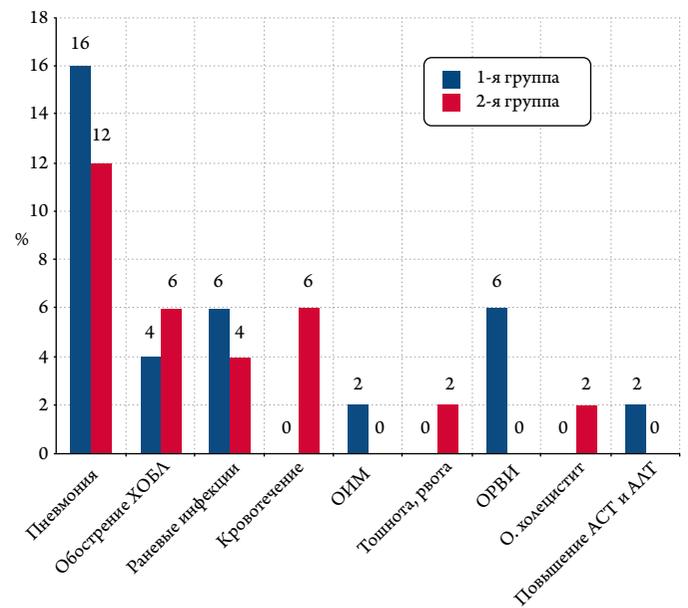
В качестве препарата, уменьшающего выраженность СВО, в нашем исследовании использовался колхицин (препарат «Колхикум-дисперт»). Препарат назначался в дозе 500 мкг за 4 часа до операции, и в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 суток после перенесенной операции. На фоне терапии отмечена тенденция уменьшения частоты развития плевритов, требующих выполнения плевральных пункций до 28%, а также частоты развития пароксизмов ФП до 6%. Однако статистической значимости по развитию данных осложнений по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию в послеоперационном периоде, получено не было, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений.

Развитие мощного воспалительного ответа после проведенного вмешательства подтверждают полученные нами результаты исследования (динамика уровня цитокинов, ММП-9, ТИМП-1, неоптерина).

В ходе нашего исследования выявлена особенность изменения уровня цитокинов после системного воздействия ИК, а именно значительное повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-6 уже через 6 часов после операции, которое сохраняется и к 10-м суткам после перенесенного вмешательства (в большей степени это относится к уровню ИЛ-6). При этом уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) практически не меняется. Сходные данные были получены ранее другими авторами, изучающими СВО после операций с ИК [8].

На фоне терапии колхицином отмечена более выраженная индукция противовоспалительных цитокинов, в частности – к 10-м суткам после перенесенной операции сохранялся повышенный уровень противовоспалительного ИЛ-10, в то время как на фоне стандартной те-

Рисунок 5. Частота развития осложнения в послеоперационном периоде (%)



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

рапии в эти сроки его значение не отличалось от исходного уровня.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы ММП-9 и ТИМП-1 рассматриваются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС, а также в качестве биомаркеров прогрессирования ХСН и ремоделирования ЛЖ [9, 10]. Высокий уровень ММП-9, наряду с СРБ, является фактором риска быстрого прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и ухудшения функционального класса стабильной стенокардии [11]. С точки зрения участия ММП как в воспалительных процессах, так и в качестве биомаркеров прогрессирования ХСН, интересен анализ их уровня у больных ИБС после операций АКШ с ИК.

Наше исследование показало значительное влияние операций с ИК на уровень ММП. Отмечено повышение уровня ТИМП-1 и ММП-9 у пациентов на 3-и сутки после операции. К 10-м суткам после операции мы наблюдали прогрессивное увеличение ТИМП-1. Содержание ММП-9 к 10-м суткам после операции снижалось, в сравнении с 3-мя сутками послеоперационного периода, с тенденцией к его увеличению в сравнении с исходными значениями. При этом соотношение ММП-9/ТИМП-1 значительно возрастало к 3-м суткам послеоперационного периода и снижалось к 10-м суткам. Выявленная динамика уровня ММП подтверждает негативное влияние

операций с ИК на организм в целом, а также указывают на повышенную уязвимость пациентов в раннем послеоперационном периоде после вмешательства с ИК, высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в результате активации СВО.

Прием колхицина приводит к более быстрому снижению уровня ММП-9 и тенденцию к снижению уровня ТИМП-1 на 3-и сутки после перенесенной операции. Выявленная динамика уровня ММП-9 на фоне терапии колхицином у больных ИБС в послеоперационном периоде свидетельствует о перспективах его использования с учетом положительного влияния не только в плане уменьшения выраженности СВО, но также и возможного положительного влияния на течение ХСН.

Неоптерин вырабатывается активированными макрофагами и считается провоспалительным и проатеросклеротическим агентом. Однако в одном из исследований было продемонстрировано ингибирующее действие неоптерина на сосудистое воспаление и атеросклероз в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [12].

В нашем исследовании выявлено динамическое возрастание уровня неоптерина в послеоперационном периоде на 3-и сутки и на 10-е сутки послеоперационного периода, что говорит о сложном воздействии операций с ИК на организм пациентов и сохраняющихся воспалительных изменениях в течение более 10 дней после вмешательства. Динамика уровня неоптерина в послеоперационном периоде на фоне терапии колхицином значимо не отличалась.

Уменьшение выраженности воспалительного процесса, как одного из звеньев патогенеза развития и прогрессирования ИБС на фоне терапии колхицином, также было косвенно подтверждено в исследовании COLCOT. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (в течение 30 дней), получавших колхицин, отмечено снижение риска кардиоваскулярной летальности, инсульта и потребности в коронарной реваскуляризации [13]. Также и в исследовании LoDoCo² терапия колхицином пациентов со стабильной ИБС ассоциировалась со снижением частоты ишемических осложнений и потребности в реваскуляризации [4].

Прием колхицина в нашем исследовании не был сопряжен с развитием желудочно-кишечных осложнений. У 1 пациента (2% случаев) на 5-е сутки отмечено значительное возрастание уровня печеночных трансаминаз, требовавших отмены приема колхицина. Разницы в частоте развития послеоперационных осложнений у пациентов, принимавших колхицин и стандартную терапию, выявлено не было. Таким образом, назначение колхицина в послеоперационном периоде не приводило к развитию серьезных осложнений, что показывает безопасность его приема по предложенной нами схеме.

Ограничение исследования

Небольшое количество больных, включенных в исследование.

Заключение

Проведение операции АКШ с ИК сопряжено с активизацией СВО. Терапия колхицином в дозе 500 мкг за 4 часа до операции и в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней после операции оказывает противовоспалительный эффект, уменьшая проявления СВО, что клинически выражается в тенденции к уменьшению частоты развития плевритов, нарушений ритма сердца и не приводит к развитию серьезных осложнений. Кроме выраженного противовоспалительного эффекта, назначение колхицина перспективно в плане уменьшения риска прогрессирования ХСН и ремоделирования миокарда у больных ИБС, на что указывает выявленная нами динамика уровня матриксных металлопротеиназ. Отсутствие статистически значимых результатов в ходе исследования, возможно, связано с ограниченным количеством клинических наблюдений и требует продолжения исследований в этом направлении.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Krichevsky L.A., Rybakov V.Yu., Dvoryadkin A.A., Protsenko D.N. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;3:94–102. [Russian: Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;3:94–102]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202103194
- Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Boboshko V.A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and methods of prevention. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(1):58–66. [Russian: Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Бобошко В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(1):58–66]. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66
- Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Postcardiotomy syndrome. I97.0. 2020. Av. at: https://racvs.ru/clinic/files/2020/postcardiotomy_syndrome.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Посткардиотомический синдром. I97.0. 2020. Доступно на: https://racvs.ru/clinic/files/2020/postcardiotomy_syndrome.pdf]

4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
5. Permyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: A prospective series of 231 consecutive patients. *The American Journal of Cardiology*. 1985;56(10):623–30. DOI: 10.1016/0002-9149(85)91023-9
6. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R et al. Colchicine Reduces Postoperative Atrial Fibrillation: Results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) Atrial Fibrillation Substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
7. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Milinković I, Seferović Mitrović JP et al. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(3):255–66. DOI: 10.1007/s10741-012-9335-x
8. Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V., Samsonova N.N., Abukov S.T., Buziashvili V.Yu., Klimovich L.G. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015;8(1):4–11. [Russian: Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Бузиашвили В.Ю., Климович Л.Г. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(1):4–11]. DOI: 10.17116/kardio2015814-11
9. Shimoda M. Extracellular vesicle-associated MMPs: A modulator of the tissue microenvironment. V. 88. P. 35-66. [DOI: 10.1016/bs.acc.2018.10.006]. In: *Advances in Clinical Chemistry*. [ISBN: 978-0-12-817143-1] Elsevier;2019.
10. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: 10.1152/physiol.00029.2013
11. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Iusupova A.O., Zhito A.V. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2019;59(5):61–6. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него. *Кардиология*. 2019;59(5):61–6]. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10258
12. Shirai R, Sato K, Yamashita T, Yamaguchi M, Okano T, Watanabe-Kominato K et al. Neopterin Counters Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(3):e007359. DOI: 10.1161/JAHA.117.007359
13. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388