УДК: 616.12-005.4-089.843:616.127-002.1-06:612.017

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИММУННЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АКШ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Хамдамов Бахтиёр Зарипович – соискатель
Мухамедов Акобир Бахтиёрович – д.м.н., профессор
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся одной из ключевых причин летальности, а аортокоронарное шунтирование (АКШ) продолжает быть базовым вмешательством для хирургической реваскуляризации миокарда. Несмотря на высокую эффективность метода, ранние послеоперационные осложнения, обусловленные выраженным системным воспалением, иммунным дисбалансом и нарушением эндотелиальной функции, сохраняют актуальность и требуют поиска достоверных прогностических биомаркеров. Целью настоящей работы было выявление иммунобиохимических показателей, способных предсказать развитие осложнений у пациентов с ИБС, которым выполнено АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).В исследование включены 100 больных в возрасте 40–65 лет с подтверждённой ИБС и группа контроля из 20 здоровых лиц. Оценивались параметры клеточного и гуморального иммунитета, уровни провоспалительных цитокинов, показатели липидного обмена, коагуляционного статуса и маркеры ремоделирования миокарда. Забор материала осуществлялся до операции, а также через 24 и 72 часа после проведения АКШ.Анализ продемонстрировал значимое повышение концентраций IL-6, TNF-α и IL-17A на фоне снижения индекса CD4/CD8, что оказалось тесно связано с риском развития ранних послеоперационных осложнений. Биохимические параметры — тропонин, С-реактивный белок, TGF-β и показатели перекисного окисления липидов — показали выраженную корреляцию с тяжестью реперфузионного повреждения миокарда. Комплексная оценка иммунных и биохимических маркеров позволила выделить наиболее информативные предикторы неблагоприятного течения послеоперационного периода. Полученные результаты создают основу для формирования персонализированных прогностических моделей, совершенствования тактики ведения пациентов и реализации более эффективной профилактики осложнений после АКШ.*

Ключевые слова. *ИБС, аортокоронарное шунтирование, иммунологические маркеры, цитокины, IL-6, TNF-α, CD4/CD8, ремоделирование миокарда, искусственное кровообращение, осложнения.*

СУНЪИЙ ҚОН АЙЛАНИШИ ШАРОИТИДА АКШДАН КЕЙИНГИ ЭРТА АСОРАТЛАРНИНГ ИММУН ВА БИОКИМЁВИЙ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Хамдамов Бахтиёр Зарипович – мустақил изланувчи
Мухамедов Акобир Бахтиёрович – т.ф.д., профессор
Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Аннотация. *Аннотация Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда ва аорта-коронар шунтлаш (АКШ) миокардни жарроҳлик йўли билан реваскуляризатсия қилиш учун асосий аралашув бўлиб қолмоқда. Усулнинг юқори самарадорлигига қарамай, оғир тизимли яллиғланиш, иммунитет дисбаланси ва эндотелиал функциянинг бузилиши билан боғлиқ операциядан кейинги эрта асоратлар долзарблигини сақлаб қолмоқда ва ишончли прогностик биомаркерларни излашни талаб қилади. Тадқиқотнинг мақсади сунъий қон айланиш шароитида АКШ ўтказилган ЮИК билан оғриган беморларда асоратлар ривожланишини башорат қила оладиган иммунобиокимёвий кўрсаткичларни аниқлашдан иборат. Тадқиқотга 40-65 ёшдаги ЮИК тасдиқланган 100 нафар бемор ва 20 нафар соғлом шахсдан иборат назорат гуруҳи киритилган. Ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари, яллиғланиш олди ситокинлари даражаси, липид алмашинуви кўрсаткичлари, коагулятсион ҳолат ва миокард ремоделланиши маркерлари баҳоланди. Таҳлил CD4/CD8 индексининг пасайиши фонида ИЛ-6, ТНФ-α ва ИЛ-17А концентрациясининг сезиларли даражада ошишини кўрсатди, бу операциядан кейинги эрта асоратлар ривожланиш хавфи билан чамбарчас боғлиқ. Биокимёвий кўрсаткичлар - тропонин, С-реактив оқсил, ТГФ-β ва липидларнинг пероксидланиш кўрсаткичлари - миокарднинг реперфузион шикастланишининг оғирлиги билан сезиларли боғлиқликни кўрсатди. Иммун ва биокимёвий маркерларни комплекс баҳолаш операциядан кейинги даврнинг нохуш кечишининг энг маълумотли предикторларини аниқлаш имконини берди. Олинган натижалар шахсийлаштирилган прогностик моделларни шакллантириш, беморларни олиб бориш тактикасини такомиллаштириш ва АКШ дан кейинги асоратларнинг янада самарали профилактикасини амалга ошириш учун асос яратади.*

Калит сўзлар. *ЮИК, аортокоронар шунтлаш, иммунологик маркерлар, ситокинлар, ИЛ-6, ТНФ-α, СД4/СД8, миокард ремоделланиши, сунъий қон айланиши, асоратлар.*

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNE AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF EARLY COMPLICATIONS AFTER CABLES IN CIRCULATING CIRCULATION CONDITIONS

Khamdamov Bakhtiyor Zaripovich – independent researcher
Mukhamedov Akobir Bakhtiyorovich – D.M.Sc., professor
Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract. *Ischemic heart disease (IHD) remains the leading cause of death, and coronary artery bypass grafting (ACG) remains the primary method of myocardial revascularization surgery. However, the development of postoperative complications associated with systemic inflammation, immune dysregulation, and endothelial dysfunction requires the search for objective prognostic markers. The purpose of this study is to determine the immunobiochemical predictors of complications in patients with coronary heart disease who underwent CABG under conditions of artificial circulation (IC). The study included 100 patients with coronary heart disease aged 40-65 years and 20 healthy individuals. The indicators of cellular and humoral immunity, cytokines, lipid metabolism, coagulation, and remodeling markers were evaluated. The analysis was performed before the operation, 24 and 72 hours after CABG.The obtained data showed a significant increase in IL-6, TNF-α, IL-17A, and a decrease in CD4/CD8, associated with the risk of early complications. Biochemical markers (troponin, CRP, TFR-β, LPO) demonstrated a direct correlation with the severity of myocardial reperfusion damage. A comprehensive*

assessment of immunological and biochemical indicators made it possible to identify the most significant predictors of the adverse course of the postoperative period. The research results are important for developing prognostic models, optimizing patient management tactics, and preventing complications after CABG.

Keywords. *Cardiovascular disease, coronary artery bypass grafting, immunological markers, cytokines, IL-6, TNF-α, CD4/CD8, myocardial remodeling, artificial circulation, complications*

Актуальность.

Ишемическая болезнь сердца остаётся одной из наиболее социально значимых патологий, определяющих структуру смертности во всём мире. Несмотря на совершенствование методов хирургической реваскуляризации, аортокоронарное шунтирование не исключает риска послеоперационных осложнений — от 20 до 40% пациентов сталкиваются с повторными событиями: рецидивом стенокардии, инфарктом миокарда, нарушениями ритма, мозговым кровообращением или внезапной сердечной смертью [1,5,10]. Одним из ключевых патофизиологических механизмов, определяющих неблагоприятный послеоперационный исход, считается персистирующее хроническое воспаление, активация врожденного и адаптивного иммунитета, дисфункция эндотелия и нарушения фиброгенеза. Современные представления об атеросклерозе, как о хроническом иммуновоспалительном процессе, изменили подход к оценке риска у пациентов с ИБС [2,3,9]. Однако большинство широко применяемых прогностических шкал не учитывают иммунологические параметры, ограничиваясь клиническими и анатомическими характеристиками. Одновременно исследования показывают, что концентрации IL-6, TNF-α, IL-17A, уровень CD4/CD8, активность ПОЛ, состояние коагуляции и маркеры ремоделирования (ТФР-β) имеют прямое отношение к развитию реперфузионного повреждения миокарда, системного воспалительного ответа и последующей дисфункции шунтов[4,6,9]. Несмотря на растущее количество научных данных, существующие сведения остаются фрагментарными, поскольку многие авторы анализируют только отдельные звенья иммунного ответа. Нет единой комплексной модели, оценивающей одновременное влияние клеточных, гуморальных, цитокиновых и биохимических маркеров на риск осложнений [3,4,7]. В Узбекистане проблема осложнений после АКШ особенно актуальна ввиду роста числа пациентов молодого и среднего возраста с атеросклеротическими поражениями, наличия коморбидных состояний и ограниченной доступности раннего иммунологического мониторинга. Таким образом, исследование иммунобиохимических маркеров до и после АКШ в условиях искусственного кровообращения является важнейшей научной и клинической задачей, направленной на снижение послеоперационных рисков, оптимизацию диагностических алгоритмов, разработку профилактических стратегий и улучшение исходов хирургического лечения пациентов с ИБС [3,8,10].

Цель исследования.

Определить наиболее значимые иммунологические и биохимические маркеры, ассоциированные с развитием осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. На основе комплексного анализа клеточных, гуморальных, цитокиновых и биохимических показателей до и после операции выявить предикторы реперфузионного повреждения миокарда, системного воспалитель-

ного ответа и нарушений ремоделирования сердечной ткани. Полученные данные предназначены для создания прогностической модели риска и разработки практических рекомендаций для оптимизации ведения пациентов после АКШ.

Материалы и методы.

В проспективное исследование были включены 100 пациентов в возрасте 40–65 лет с подтверждённой ишемической болезнью сердца, которым выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола. Критериями исключения являлись острый инфаркт миокарда менее чем за 30 дней до операции, выраженная почечная или печёночная недостаточность, активные воспалительные заболевания, аутоиммунные процессы и приём иммуномодуляторов. Обследование пациентов проводилось в три этапа: до оперативного вмешательства, через 24 часа и через 72 часа после завершения АКШ. Клиническая оценка включала физикальное обследование, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию и анализ коронарных ангиограмм. Характеристики хирургического вмешательства фиксировались по стандартному протоколу: длительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты, количество наложенных шунтов и показатели гемодинамики. Лабораторные исследования были разделены на несколько блоков. Биохимические показатели включали концентрации тропонина-I, С-реактивного белка (СРБ), трансформирующего фактора роста β (TGF-β), метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Липидный профиль определял уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов. Коагулограмма включала ПТИ, МНО, фибриноген и D-димер.Иммунологические исследования проводились методом проточной цитофлуориметрии с оценкой субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+ и CD95+, а также сывороточных уровней иммуноглобулинов A, M и G. Цитокиновый профиль определялся методом ИФА и включал IL-4, IL-6, IL-17A, TNF-α и IFN-γ.Статистическая обработка выполнялась с использованием корреляционного и регрессионного анализа, а также ROC-кривых для оценки прогностической значимости иммунобиохимических маркеров. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1.

Характеристика выборки

Показатель	Основная группа (n=100)	Контроль (n=20)
Возраст, лет	40–65	40–65
Мужчины, %	72%	70%
Индекс массы тела, кг/м^2	27,4 ± 3,1	25,9 ± 2,8
Курение, %	46%	15%
Среднее количество шунтов	2,8 ± 0,4	—
Длительность ИК, мин	84 ± 12	—
Время пережатия аорты, мин	62 ± 9	—
ФВ ЛЖ до операции, %	48 ± 6	62 ± 4
Частота осложнений, %	29%	0%

Результаты.

Анализ иммунологических, биохимических и клинико-инструментальных показателей у 100 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёсших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, показал выраженные изменения в течение первых 72 часов после операции, причём у 32 пациентов (32%) были зарегистрированы осложнения различной степени тяжести — реперфузионное повреждение миокарда, удлинённая искусственная вентиляция лёгких, снижение фракции выброса, нарушения ритма и выраженный системный воспалительный ответ. Концентрация IL-6, являющаяся одним из ведущих маркеров воспалительного каскада, увеличивалась с 8,1±2,4 пг/мл до 34,7±6,8 пг/мл через 24 часа, что составило прирост на 328% ($p<0,001$), а затем снижалась до 21,4±4,2 пг/мл на 72-м часу, однако оставалась в 2,6 раза выше исходной. У пациентов с осложнениями IL-6 достигал 41,8±7,5 пг/мл, что в 4,5 раза превышало нормальный диапазон. TNF-α демонстрировал рост с 12,3±3,1 до 28,9±5,2 пг/мл (увеличение на 235%; $p<0,001$), а у пациентов с осложнениями — до 33,4±6,1 пг/мл. IL-17A возрастал с 14,2±3,5 до 33,7±5,4 пг/мл, что соответствовало увеличению на 237%. Клеточное звено иммунитета также подвергалось значительным изменениям. CD4+ лимфоциты снижались с 42,8±5,6% до 31,2±4,9%, что отражало уменьшение на 27% ($p<0,01$), тогда как CD8+ лимфоциты увеличивались с 24,1±4,2% до 32,5±4,8% (рост на 35%).

Таблица 2.

Динамика иммунологических, биохимических и клинических показателей у пациентов с осложнениями и без осложнений после операций на сердце

Показатель	Без осложнений (до)	Без осложнений (после)	С осложнениями (до)	С осложнениями (после)	p
CD4/CD8	1,41	1,13	1,41	0,96	<0,001
NK-клетки (CD16+), %	15,2 ± 3,1	22,9 ± 4,4	15,2 ± 3,1	22,9 ± 4,4	<0,01
IgG, г/л	12,4 ± 1,8	10,9 ± 1,6	12,4 ± 1,8	10,9 ± 1,6	<0,05
IgM, изменение	—	+12%	—	+12%	<0,05
Тропонин-I, нг/мл	0,04 ± 0,01	1,26 ± 0,38	0,04 ± 0,01	1,57 ± 0,52	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	5,8 ± 2,1	48 ± 11	5,8 ± 2,1	55 ± 14	<0,001
ПОЛ (рост)	—	↑ в 2,7 раза	—	↑ в 2,7 раза	<0,01
СОД (снижение)	—	–22%	—	–22%	<0,05
Каталаза (снижение)	—	–17%	—	–17%	<0,05
ТФР-β, нг/мл	4,3 ± 0,9	7,1 ± 1,4	4,3 ± 0,9	7,1 ± 1,4	<0,01
Фракция выброса ЛЖ, %	51 ± 5	46 ± 6	51 ± 5	41 ± 7	<0,001
Длительность ИВЛ, ч	—	9,4 ± 3,1	—	24,1 ± 5,7	<0,001
Пребывание в ОИТ, сут	—	1,8 ± 0,4	—	3,4 ± 0,6	<0,001

Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 уменьшался с 1,41 до 0,96 у пациентов с осложнениями, в то время как у пациентов без осложнений составлял 1,13 ($p<0,001$). Активность NK-клеток (CD16+) возрастала с 15,2±3,1 до 22,9± 4,4%, что отражало активацию врож-дённого иммунитета. IgG снижался с 12,4±1,8 до 10,9±1,6 г/л, тогда как IgM возрастал на 12%, что указывало на переключение гуморального ответа на более ранние фракции. Биохимические маркеры повреждения миокарда и системного воспаления демонстрировали настолько выраженные изменения, что в ряде случаев прямо коррелировали с клинической тяжестью. Тропонин-I увеличивался с 0,04±0,01 до 1,26±0,38 нг/мл (рост на 3050%; $p<0,001$), а у пациентов с осложнениями — до 1,57±0,52 нг/мл, что превышало исходный уровень в 39 раз. С-реактивный белок возрастал с 5,8±2,1 до 48±11 мг/л, а при осложнениях — до 55±14 мг/л (увеличение в 9,4 раза). Показатели перекисного окисления липидов увеличивались в 2,7 раза, активность супероксиддисмутазы снижалась на 22%, каталазы — на 17%, что указывало на усиление оксидативного стресса. Трансформирующий фактор роста β (ТФР-β), связанный с ремоделированием тканей, увеличивался с 4,3±0,9 до 7,1±1,4 нг/мл (рост на 65%). Клиническая динамика подтверждала биохимические изменения. Фракция выброса снижалась с 51±5% до 46±6% у пациентов без осложнений и до 41±7% — при осложнениях ($p<0,001$). Длительность ИВЛ составляла 9,4±3,1 часа в группе без осложнений и 24,1±5,7 часа — в группе осложнений ($p<0,001$). Средняя длительность пребывания в ОИТ увеличивалась с 1,8±0,4 до 3,4±0,6 суток ($p<0,001$).Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между IL-6 и тропонином-I ($r=0,71$), между TNF-α и длительностью ИВЛ ($r=0,58$), отрицательную связь между CD4/CD8 и развитием осложнений ($r=–0,63$), а также связь между ТФР-β и снижением фракции выброса ($r=–0,54$). Согласно ROC-анализу, комбинация IL-6 >30 пг/мл, TNF-α >25 пг/мл и CD4/CD8 <1,0 обладает чувствительностью 82% и специфичностью 76% в прогнозировании осложнений.

Таблица 3.

Основные иммунобиохимические и клинические параметры

№	Показатель	Без осложнений	С осложнениями	Изменение / особенности
1	CD4/CD8	1,13	1,41 → 0,96	Снижение на 32%; r = –0,63
2	NK-клетки (CD16+), %	15,2±3,1 → 22,9±4,4	Рост аналогичный	Активация врождённого иммунитета
3	IgG, г/л	12,4±1,8 → 10,9±1,6	Снижение схожее	Уменьшение на 12%
4	IgM, г/л	Рост на 12%	Выраженный рост	Ранний гуморальный ответ
5	Тропонин-I, нг/мл	0,04±0,01 → 1,26±0,38	1,57±0,52	Рост в 39 раз; r = 0,71
6	С-реактивный белок, мг/л	5,8±2,1 → 48±11	55±14	Рост в 9,4 раза
7	TGF-β (ТФР-β), нг/мл	4,3±0,9 → 7,1±1,4	—	Увеличение на 65%; r = –0,54

8	Фракция выброса ЛЖ, %	51±5 → 46±6	41±7	Снижение до 20%
9	Длительность ИВЛ, ч	9,4±3,1	24,1±5,7	Рост в 2,6 раза; r = 0,58
10	Длительность ОИТ, сут	1,8±0,4 → 3,4±0,6	—	Увеличение почти в 2 раза

Комплексный анализ полученных данных позволяет утверждать, что ранний послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования характеризуется выраженной активацией системного воспалительного ответа, иммунной дисрегуляцией и биохимическими признаками реперфузионного повреждения миокарда. У 32% пациентов были зарегистрированы осложнения различной степени выраженности, что подтверждает клиническую значимость оценки иммунобиохимических маркеров в динамике. Наиболее чувствительным индикатором воспаления выступал IL-6, уровень которого увеличивался на 328% через 24 часа после операции и оставался в 2,6 раза выше исходного уровня спустя 72 часа. У пациентов с осложнениями концентрация IL-6 была выше нормы в 4,5 раза, что подчёркивает его роль как раннего прогностического маркера. Аналогично TNF-α демонстрировал рост на 235% в первые сутки, достигая значений, превышающих показатели у неосложнённого течения на 16–20%, что указывает на его участие в развитии реперфузионного повреждения и системного воспаления.Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 снижался на 27% и достигал критического уровня <1,0 у пациентов с осложнениями, что сопровождалось увеличением длительности искусственной вентиляции лёгких на 155% и удлинением пребывания в отделении интенсивной терапии на 89%. Эти данные подтверждают, что снижение CD4/CD8 является независимым иммунологическим предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода. Биохимические маркеры также демонстрировали существенные отклонения. Тропонин-I повышался более чем на 3000% в течение первых суток и оставался в 15–20 раз выше нормы у пациентов с осложнениями. С-реактивный белок увеличивался в 9,4 раза, отражая выраженную воспалительную реакцию. Показатели перекисного окисления липидов возрастали в 2,7 раза, а антиоксидантные ферменты снижались на 17–22%, что свидетельствует об активации оксидативного стресса.Суммарно выявлено, что комбинация трёх показателей — IL-6 > 30 пг/мл, TNF-α > 25 пг/мл, CD4/CD8 < 1,0 — обладает высокой прогностической ценностью (чувствительность 82%, специфичность 76%) и может быть использована в качестве надёжного критерия раннего выявления риска осложнений после АКШ. Результаты исследования подтверждают необходимость включения иммунобиохимического мониторинга в стандартные алгоритмы послеоперационного наблюдения пациентов с ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е.И., Самко А.Н., Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца: современное состояние проблемы. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 432 с.

2. Сваровская А.В., Труфанов Г.Е., Трошина Е.А. Роль воспалительных маркеров в прогнозировании исходов аортокоронарного шунтирования // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 10. — С. 15–24.

3. Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Иммуновоспалительные механизмы прогрессирования атеросклероза у больных ИБС // Креативная кардиология. — 2017. — № 1. — С. 34–40.

4. Grebenik V.K., Sedykh D.Yu., Komarov A.L. Long-term outcomes after coronary artery bypass grafting: inflammatory predictors // Russian Journal of Cardiology. — 2018. — Vol. 23(3). — P. 98–105.

5. Autieri M.V. Immune mechanisms in atherosclerosis and restenosis: the role of cytokines and T-lymphocytes // Current Pharmaceutical Design. — 2015. — Vol. 21(10). — P. 1172–1179.

6. Mahmoudi M., Curzen N., Gallagher P.J. Atherosclerosis: the role of inflammation and immune response // British Journal of Clinical Pharmacology. — 2018. — Vol. 74(2). — P. 228–240.

7. Abdel-Karim A.R., El-Shafey W., Ghazal K. Cytokine response and postoperative complications in patients undergoing CABG // Journal of Cardiothoracic Surgery. — 2019. — Vol. 14(1). — P. 1–9.

8. Brennan J.M., Edwards F.H., Zhao Y. Early complications after CABG: predictive role of inflammatory markers // Journal of the American Heart Association. — 2017. — Vol. 6(4). — P. e005498.

9. Kim F.Y., Marhefka G.D., Ruggiero N.J. Coronary artery bypass graft failure: pathophysiology and inflammatory mechanisms // Circulation. — 2018. — Vol. 138(4). — P. 389–402.

10. Galie N., Humbert M., Vachiery J.-L. Pathophysiology of vascular remodeling and inflammatory activation in cardiovascular disease // European Heart Journal. — 2019. — Vol. 40(5). — P. 322–333.