

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ИВ



Федеральное государственное учреждение

**Институт хирургии им. А.В.Вишневского**

Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Б. Серпуховская ул., д.27, Москва, 115998, тел.(495)236-72-90, факс (495)236-61-30 <http://www.vishnevskogo.ru> E-Mail: doktor@ixv.comcor.ru

ОКПО 01897239 ОГРН 10377339528507 ИНН/КПП 7705034322 / 770501001

№ \_\_\_\_\_

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

19.05.2008 г. № ДС - 10

В Федеральную службу по надзору в сфере  
образования и науки

ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий»

сообщает, что автореферат диссертации Мотревой Анны Павловны  
«Результаты операции аортокоронарного шунтирования у пациентов с  
сахарным диабетом типа 2 в проспективном наблюдении»

по специальности 14.00.44 - сердечно-сосудистая хирургия,  
медицинские науки размещен на сайте Института 19 мая 2008 года

<http://www.vishnevskogo.ru>

Шифр диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт хирургии  
им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий».

Ф.И.О. отправителя : Шаробаро В.И., ученый секретарь  
диссертационного совета доктор медицинских наук ,

E-mail: Sharobaro@ixv.comcor.ru.

Директор ФГУ «Институт хирургии  
им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий»

Академик РАМН

Федоров В.Д.

**Сведения о предстоящей защите диссертации**

Мотрева Анна Павловна

«Результаты операции аортокоронарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в проспективном наблюдении»

по специальности 14.00.44 - сердечно-сосудистая хирургия

медицинские науки

Д 208.124.01

ФГУ Институт хирургии им.А.В.Вишневского Росмедтехнологий

115998, Москва, Б.Серпуховская, 27

телефон: 237.13.11 ( <http://www.vishnevskogo.ru> ).

E-mail: [Sharobaro@ixv.comcor.ru](mailto:Sharobaro@ixv.comcor.ru)

Предполагаемая дата защиты 19 июня 2008 года

19 мая 2008 года

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.124.01

Доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

Мотрева Анна Павловна

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2  
В ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ

14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2008

Работа выполнена в Отделе сердечно-сосудистой хирургии ГУ Научно-исследовательского института кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Ахмедов Шамиль Джаманович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургического лечения ишемической болезни сердца Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им А.Н.Бакулева РАМН Алшибая Михаил Дурмишханович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии ФГУ «Институт хирургии им.А.В.Вишневого Росмедтехнологий» Коростелев Александр Николаевич

Ведущая организация: Государственное учреждение Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского Российской академии медицинских наук

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2008 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт хирургии им.А.В.Вишневого Росмедтехнологий» по адресу : Москва, Б.Серпуховская, д.27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Институт хирургии им.А.В.Вишневого Росмедтехнологий»

Автореферат разослан 19 мая 2008 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

ШАРОБАРО В.И.

### **Общая характеристика работы**

**Актуальность проблемы.** В настоящее время 146,8 миллионов (2,1%) жителей планеты страдают сахарным диабетом 2-го типа, по прогнозам Международного института сахарного диабета, к 2010 году, их число может составить более 200 миллионов, или 3%. Возрастанию риска развития неблагоприятных клинических событий у больных ИБС в сочетании с СД типа 2 способствуют такие факторы, как повышение уровня ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, снижение уровня ХС-ЛПВП, плохой контроль углеводного обмена, АГ, избыточная масса тела, ретинопатия, курение и альбуминурия [Folsom A.R. 1997, Gabay С 1997, J. O'Keefe 1999]. Учитывая, что особенностью течения ИБС у больных с СД 2 типа является многососудистый характер поражения атеросклерозом коронарных артерий, значительному числу этих больных необходимо проведение операции АКШ, которая может устранить имеющуюся симптоматику и, следовательно, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Принято считать, что поражение миокарда при СД 2 типа определяется совокупностью атеросклеротических процессов в коронарных артериях, наличием микроангиопатий и невропатий, свойственных сахарному диабету. Ближайший и отдаленный прогноз после операции АКШ у больных сахарным диабетом, как правило, хуже, чем у пациентов без сахарного диабета [Bareness G. , 2000, Hardin N.J., 1997]. Поэтому одним из путей улучшения клинических результатов у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 которым выполнялась операция АКШ, является совершенствование диагностического алгоритма, разработка и внедрение в клиническую практику оптимальной тактики лечения коронарного атеросклероза на основании оценки клинических и морфофункциональных показателей, а также выявление факторов, связанных с неблагоприятными отдаленными результатами хирургического лечения ИБС у больных с СД типа 2.

#### **Цель исследования:**

Сравнить клиничко-функциональные результаты операции аортокоронарного шунтирования (1 год) у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и без него в зависимости от особенностей морфологических и иммуногистохимических изменений в миокарде и оценить возможность их профилактики симвастатином.

**Задачи исследования:**

1. Изучить влияние изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик в миокарде на клинико-функциональные показатели состояния миокарда у пациентов ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и у больных ИБС без нарушений углеводного обмена.
2. Изучить влияние клинико-функциональных, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и у пациентов ИБС без сахарного диабета типа 2 на функционирование коронарных шунтов через год после операции аортокоронарного шунтирования.
3. Оценить в сравнительном аспекте функциональность коронарных шунтов из лучевой артерии, у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и у больных с ИБС без нарушений углеводного обмена через год после операции аортокоронарного шунтирования.
4. Изучить влияние липидкорректирующей терапии симвастатином на клиническое течение ИБС, функциональное состояние и кровоснабжение миокарда левого желудочка у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и без него через год после операции аортокоронарного шунтирования.

**Научная новизна**

Впервые у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 в рамках комплексного исследования до и после операции аортокоронарного шунтирования с использованием гистологических и иммуногистохимических методов дана морфофункциональная характеристика изменений структуры и функции миокарда и выявлено, что у этой группы больных количество закрытых капилляров в миокарде в 2 раза больше, чем у пациентов с ИБС без сахарного диабета типа 2. Через год после операции аортокоронарного шунтирования у больных с нарушениями углеводного обмена сохраняется статистически значимо большее количество (54%) закрытых капилляров, чем у пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена (28%).

При оценке состояния инсулиновых рецепторов в миокарде по данным иммуногистохимического исследования получено, что у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 выраженность экспрессии рецепторов к инсулину достоверно меньше, чем у больных без сахарного диабета типа 2, что составляет менее 25% цитоплазмы кардиомиоцитов. Через год после

проведенной операции аортокоронарного шунтирования у пациентов в группе с сахарным диабетом типа 2 выраженность экспрессии рецепторов к инсулину сохраняется на прежнем уровне, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена.

Доказано, что через 1 год после операции аортокоронарного шунтирования у пациентов ИБС с нарушением углеводного обмена 62,5% коронарных шунтов из лучевой артерии было окклюзировано, а у пациентов без нарушений углеводного обмена 10% кондуитов.

### **Практическая значимость работы**

Разработка морфологических критериев анализа состояния кардиомиоцитов, эндотелия артериол и микроциркуляторного русла в миокарде у пациентов ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 уже на этапе подготовки к операции аортокоронарного шунтирования позволит прогнозировать функционирование коронарных шунтов в отдаленном послеоперационном периоде у конкретного пациента и предотвращать возможность закрытия коронарных шунтов, путем назначения определенной липидкорректирующей терапии.

Оценено терапевтическое воздействие симвастатина на изменения микрососудистой циркуляции в миокарде у больных ИБС в сочетании с СД типа 2 через год после операции АКШ.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. По результатам проведенного исследования получено, что у пациентов ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 через год после операции аортокоронарного шунтирования прослеживается прямая корреляционная связь между процентом закрытых коронарных шунтов и: количеством гипертрофированных ядер в цитоплазме кардиомиоцитов ( $R=0,4$   $p=0,005$ ), выраженностью пролиферации эндотелия ( $R=0,5$   $p=0,005$ ), слущиванием эндотелия артериол ( $R=0,5$   $p=0,006$ ), количеством закрытых капилляров на  $1\text{мм}^2$  площади миокарда ( $R=0,6$   $p=0,04$ ) и выраженностью экспрессии рецепторов к инсулину в миокарде ( $R=0,5$   $p=0,04$ ).
2. По результатам контрольных коронарошунтографий у пациентов ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 через год после операции аортокоронарного шунтирования наблюдается закрытие коронарных

кондуитов из лучевой артерии более чем в 60% случаях, а у больных ИБС без нарушений углеводного обмена около 10 % шунтов.

3. У пациентов ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 через год после операции аортокоронарного шунтирования на фоне 12-месячной терапии симвастатином имело место большее количество закрытых шунтов, выраженные морфологические признаки эндотелиальной дисфункции, увеличение количества закрытых капилляров и уменьшение инсулиновых рецепторов в миокарде, чем у пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена, наряду с положительным действием на липидный обмен, приводя к снижению ОХС, ЛПНП, ТГ, ИА и повышению ЛПВП.

### **Апробация работы и публикации по теме диссертации**

Результаты исследования были представлены:

VI Ежегодном семинаре: «Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы », Томск 2004 г; Четвертых научных чтениях посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина, с международным участием. Новосибирск 19-22 мая 2004г; Российском национальном конгрессе кардиологов, Томск 12-14 октября 2004г; X Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов. Москва 10-13 ноября 2004г; VII Ежегодном семинаре: «Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы », Томск 2005 г; Первом съезде кардиологов Сибирского федерального округа. Томск 8-9 июня 2005г; XI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов. Москва 23-26 октября 2005г; Конкурсе молодых ученых в рамках XI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва 23 октября 2005г; Юбилейных научных чтениях, посвященных памяти академика В.В. Пекарского. Томск 2007г; XI Ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистых хирургов имени А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва 13-15 мая 2007г;

**Публикации:** По теме исследования опубликовано 11 работ, 1 из них в научном издании рекомендованном ВАК.

Приоритетная справка № 2007119706 от 28.05.2007г дана на патент по теме « Способ прогнозирования функционирования коронарных шунтов у

пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в отдаленном периоде после операции аортокоронарного шунтирования ».

### **Структура и объем диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, глав ” Материалы и методы”, ” Результаты собственных исследований”, ” Обсуждение”, выводов и списка литературы.

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц, 12 рисунков, из них 12 фотографии. В списке литературы приведены 221 работы из них 34 отечественных и 187 зарубежных авторов.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены 118 пациентов с ИБС, которые были разделены на 2-е группы: в 1-ю группу (n=60) вошли 50(83,4%) мужчины и 10(16,6%) женщины ИБС, в сочетании с компенсированным СД типа 2 легкой и средней степени тяжести; 2-ю группу (n=58) сравнения составили 50(86,2%) мужчины и 8(14%) женщин ИБС без СД типа 2. Средний возраст составил  $56,3 \pm 7,18$  у пациентов в группе ИБС с СД типа 2 и  $55,8 \pm 7,7$  лет у больных в группе ИБС без сахарного диабета. Основную массу составляли больные с III ФК стенокардии 49(81,6%) пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 и 51(88%) пациент ИБС без СД типа 2. Частота перенесенного инфаркта миокарда у пациентов в группе ИБС в сочетании с нарушением углеводного обмена 81,7% и 79,9% больных в группе ИБС без СД типа 2. В нашем исследовании у больных преобладал II ФК по Нью-йоркской классификации сердечной недостаточности. Более 80% пациентов в обеих исследуемых группах имели в диагнозе ГБ III стадии. Все больные получали соответствующую антиишемическую и гипотензивную терапию, а пациенты ИБС в сочетании с СД типа 2 пероральные сахароснижающие препараты. Всем пациентам в обеих исследуемых группах выполнялась операция АКШ в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии. Во время основного этапа операции и через год после АКШ выполнялась биопсия миокарда, для проведения морфологических и иммуногистохимических исследований структур в миокарде у пациентов в обеих исследуемых группах.

Электронная база данных исследуемых пациентов составлена в формате Microsoft Excel<sup>®</sup> 2003. Статистическая обработка материала с использованием программного обеспечения Statistica 6.0<sup>®</sup> (StatSoft<sup>®</sup>, США), а также Microsoft

Excel<sup>®</sup> 2003 в пакете Microsoft Office 2003 (Microsoft<sup>®</sup>, США). Достоверность полученных результатов оценивали для  $p < 0,05$ . Соответственно, уровень значимости выводов мы определили как  $p < 0,05$ .

### **Использованное оснащение, оборудование и аппаратура**

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: Уровень гликемии определяли с использованием наборов фирмы "Cormay" и "Bioson" (Германия). Содержание ОХС и ТГ, ХС-ЛПВП определяли с использованием наборов фирмы "Boehringer Mannheim" и "Bioson" (Германия). Эхокардиограф «Ultramark-9 HDI cv» (ATL, США), «Aspen» (Acuson, США), фазированный датчик 2,5 МГц. Диагностическая и контрольная коронаровентрикулография в условиях ангиографической лаборатории, оборудованной рентгенологической установкой «Cardoscor-U» фирмы «Siemens» (Германия). На унифицированном анализаторе изображения, состоящего из микроскопа Micros "MC 300" (Австрия), цифровой фотокамеры "Nikon Coolpix 4500" и персонального компьютера "Pentium-4", оценивались морфологические характеристики. Использование реактивов фирмы "Daco-cytomation" для иммуногистохимического исследования.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **1. Клинико-функциональные, ангиологические и морфологические особенности ишемии миокарда у пациентов ИБС ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа и без него до операции аортокоронарного шунтирования**

В исследование включены 118 пациентов: 60 пациентов с ИБС, в сочетании с компенсированным СД типа 2 легкой и средней степени тяжести и 58 больных с ИБС без СД типа 2.

Всем больным в обеих группах проводилось исследование глюкозы натощак, липидного спектра и свертывающей системы крови. При исследовании липидного спектра крови, у больных обеих групп наблюдались высокие цифры ТГ:  $2,76 \pm 1,09$  ммоль/л у пациентов в группе ИБС в сочетании с СД типа 2 и  $2,3 \pm 0,70$  ммоль/л, у больных в группе ИБС без СД типа 2, но они были статистически не значимы. Показатели ОХС, ЛПНП, ЛПВП в исследуемых группах статистически не различались.

При проведении ЭХОКГ у больных в исследуемых группах получено, что показатели внутрисердечной гемодинамики в покое статистически не различались. Показатели ФВ ЛЖ у пациентов обеих групп находились незначительно ниже нормы, статистически достоверных различий между ними

не было ( $53,57 \pm 11,74\%$  и  $53,9 \pm 18,7\%$  соответственно). Между показателями КДР и КСР, а также КДО и КСО в исследуемых группах статистически значимых различий не было. Толщина МЖП в группе ИБС с нарушением углеводного обмена составляла ( $11,23 \pm 2,21$  мм) и при сравнении с показателем толщины МЖП у пациентов в контрольной группе, статистически значимой разницы не наблюдалось. Аналогичная картина наблюдалась и с показателями толщины ЗСЛЖ в исследуемых группах ( $9,70 \pm 1,66$  мм и  $8,14 \pm 4,56$  мм, соответственно). При анализе нарушения регионарной сократимости ЛЖ, у пациентов обеих групп до операции АКШ, было установлено, что гипокинез в области вершины и задней стенки отмечался у 63% больных в группе ИБС в сочетании с СД типа 2 и у 68% пациентов в группе ИБС без СД типа 2.

Таким образом, изменения показателей внутрисердечной гемодинамики по данным эхокардиографии у пациентов в обеих исследуемых группах отражали клинические проявления умеренно выраженной миокардиальной недостаточности.

Анализ нарушений перфузии миокарда ЛЖ по данным сцинтиграфии миокарда с Тl 199 –хлоридом показал, что в обеих исследуемых группах, были выраженные изменения перфузии миокарда и статистически значимых отличий между группами не наблюдалось.

Для оценки состояния коронарного русла у пациентов в обеих исследуемых группах была выполнена диагностическая коронарография. По данным коронарографий у пациентов в обеих группах преобладал правый тип кровоснабжения миокарда (73% пациентов в 1 группе и 66,6 % больных во 2 группе). Левый тип кровоснабжения миокарда встречался у 15% больных в группе с СД 2 типа и у 7% пациентов в контрольной группе, а смешанный тип кровоснабжения миокарда имели 11,6% пациентов с СД 2 типа и 26,31% больных без диабета.

Поражение ствола ЛКА встречалось у 7(11,5%) больных с СД типа 2, из них со степенью стеноза более 75% у 4 (6,6%) пациентов. В то время как у больных без СД типа 2 поражение ствола диагностировалось у 6(10,5) пациентов, а поражений ствола ЛКА со степенью стеноза более 75% не встречалось. ПНА была окклюзирована в обеих группах: у 16(26,7%) больных с нарушением углеводного обмена и у 15(25,8%) пациентов без СД типа 2. Следует заметить, что поражение ПНА диагностировалось в 100% случаях в обеих исследуемых группах. Поражение ОА атеросклерозом наблюдалось статистически

достоверно чаще у пациентов с СД типа 2 - 43(71,7%) пациента, чем у больных без диабета - 29(48,7%) больных ( $p=0,02$ ). Поражение ПКА встречалось в обеих группах: у 58(96,6%) у пациентов с СД типа 2 и у 55(94,8%) пациентов без СД типа 2.

Во время операции АКШ использовались венозные кондуиты у 51(85%) пациента в группе ИБС с СД типа 2 и 48(82,7%) больных в группе ИБС без диабета. Шунты из внутренней грудной артерии выполнялись в 100% случаях у пациентов в обеих исследуемых группах. Лучевая артерия применялась у 15(25,0%) пациентов в группе ИБС с нарушением углеводного обмена и у 16(27,6%) больных в контрольной группе.

Для изучения морфологических и иммуногистохимических особенностей в миокарде у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2, во время операции АКШ выполнялась биопсия миокарда. При исследовании биоптатов с помощью световой микроскопии у больных в обеих исследуемых группах, найдены как гипертрофированные ядра, так и ядра нормальных размеров, но статистически значимого отличия между группами не было. Степень выраженности слущивания и пролиферации эндотелия статистически значимо различалась у пациентов между группами. В группе больных ИБС с нарушением углеводного обмена выраженность слущивания ( $p=0,006$ ) и пролиферации эндотелия ( $p=0,004$ ) проявлялась значимо чаще, чем у пациентов в контрольной группе. Выраженность липофусциноза статистически не различалась у больных в исследуемых группах.

При подсчете капилляров в поле зрения миокарда, мы получили, что у больных в группе ИБС в сочетании с СД типа 2 количество закрытых капилляров было в 2 раза больше, чем у пациентов группы ИБС без нарушения углеводного обмена:  $17,15 \pm 8,03$  и  $8,93 \pm 3,08$ , соответственно ( $p=0,003$ ).

При изучении выраженности экспрессии рецепторов к инсулину нами выявлено статистически значимое различие между группами  $2,46 \pm 0,93$  балла в группе ИБС с СД типа 2 и  $3,47 \pm 0,75$  балла у пациентов без нарушений углеводного обмена ( $p=0,004$ ). В группе больных ИБС с СД типа 2 преобладало малое количество инсулиновых рецепторов, а у пациентов в группе ИБС без СД типа 2 количество рецепторов было умеренным.

Характер корреляционных взаимосвязей параметров клинико-функционального состояния и морфологии миокарда у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 до операции АКШ

Для изучения влияния СД типа 2 на клинико-функциональные и морфологические показатели миокарда у больных ИБС мы в своей работе провели корреляционный анализ по непараметрическому методу Спирмена.

Давность возникновения первого по сроку инфаркта миокарда положительно коррелировала с показателями КСО ( $R=0,2$   $p=0,02$ ), КДО ( $R=0,3$ ,  $p=0,02$ ), что говорит о процессах ремоделирования сердца у пациентов ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Между выраженностью пролиферации эндотелия ( $R=0,3$ ,  $p=0,02$ ), количеством закрытых капилляров ( $R=0,3$ ,  $p=0,03$ ) и классом недостаточности кровообращения по NYHA прослеживается положительная корреляционная связь, что свидетельствует о том, что при увеличении выраженности структурных изменений эндотелия (наличие признаков эндотелиальной дисфункции) микрососудов и изменений происходящих на уровне капилляров в миокарде происходит прогрессирование сердечной недостаточности. Было установлено, что у пациентов с нарушением углеводного обмена класс сердечной недостаточности по NYHA был прямо пропорционален экспрессии рецепторов к инсулину в миокарде ЛЖ ( $R=0,6$   $p=0,02$ ), что связано с включением компенсаторных механизмов на уровне клетки.

Анализ морфологии миокарда ЛЖ показал, что выраженность гипертрофии ядер в кардиомиоцитах находится в прямой корреляционной связи с выраженностью вакуолизации цитоплазмы ( $R=0,3$   $p=0,01$ ). Наряду с развитием гипертрофии миокарда у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2, возникает дистрофия миокарда, проявлением чего являются изменения структуры саркоплазматической сети, увеличение выраженности вакуолизации цитоплазмы.

До операции с увеличением выраженности слущивания ( $R=0,6$   $p=0,04$ ) и пролиферации ( $R=0,6$   $p=0,00001$ ) эндотелия увеличивалось количество закрытых капилляров в миокарде. Увеличение выраженности слущивания эндотелия артериол приводит к проявлению выраженной эндотелиальной дисфункции в результате которой обнажается базальная мембрана микрососуда, нарушается приток от артериол, поэтому снижается давление на стенку капилляров, в результате прекапиллярные сфинктеры не открываются, тем самым увеличивается количество закрытых капилляров. В ходе анализа количественного соотношения капилляров в миокарде ЛЖ, было обнаружено, что количество открытых капилляров прямо пропорционально выраженности

экспрессии рецепторов к инсулину в миокарде ( $R=0,3$   $p=0,02$ ). Между количеством закрытых капилляров и выраженностью экспрессии рецепторов к инсулину наблюдается отрицательная корреляционная связь ( $R=-0,3$   $p=0,04$ ). В результате тканевой гипоксии функциональность инсулиновых рецепторов нарушается (нарушаются синтетические процессы в клетках), уменьшается количество рецепторов, вследствие чего уменьшается количество открытых капилляров.

## 2. Клинико-функциональные и морфологические характеристики миокарда у пациентов ИБС с СД типа 2 через год после операции АКШ

Анализ клинических результатов у больных ИБС спустя год после операции АКШ показал, что рецидив стенокардии напряжения клинически отмечался статистически значимо ( $p=0,03$ ) чаще в группе ИБС в сочетании с СД типа 2 – у 36(60%) пациентов, чем у больных ИБС без нарушения углеводного обмена - у 15(25,2%) пациентов ( $p=0,03$ ).

В таблице 4 представлена динамика изменений клинических показателей у пациентов в обеих исследуемых группах через год после операции АКШ.

Таблица 1

Динамика клинических показателей через год после операции АКШ у пациентов ИБС в сочетании с СД 2 типа и у больных ИБС без нарушения углеводного обмена

Показатели		ИБС+СД типа 2 (n=60)		ИБС (n=58)	
		исходно	После АКШ	Исходно	после АКШ
Частота стенокардии/сутки		3,4±0,6	2±0,2	3,2±0,5	0,9±0,1** $p=0,04$
Стенокардия напряжения	ПФК	4(6,6%)	24(40%)	5(8,6%)	12(20,1%)** $p=0,04$
	ШФК	49(81,6%)	12(20%)	51(88%)	3(5,1%)* $p=0,04$
	IVФК	7 (11,6%)	0	2(3,4%)* $p=0,03$	0

p\*- статистическая значимость по отношению к группе с сахарным диабетом типа 2

Инфаркт миокарда после операции АКШ в сроке до 1 года, зарегистрирован у 6(10%) больных с сахарным диабетом, тогда как у больных без нарушений углеводного обмена - в 1(1,7%) случае ( $p=0,02$ ).

Динамика показателей липидного спектра и свертывающей системы в плазме крови у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 и у больных ИБС без СД типа 2 через год после операции АКШ

Показатели ОХС крови у больных в группе ИБС с СД типа 2 практически не изменились и через год после операции АКШ составили у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 -  $6,02 \pm 1,45$  ммоль/л, а у больных ИБС без СД типа 2 -  $5,35 \pm 0,86$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Показатели ТГ, ХС-ЛПНП у пациентов в обеих исследуемых группах снизились по сравнению с цифрами до операции АКШ. Цифры ХС-ЛПВП после операции АКШ у пациентов в группе ИБС в сочетании с СД типа 2 имели тенденцию к увеличению: с  $0,98 \pm 0,9$  ммоль/л до  $1,06 \pm 0,31$  ммоль/л.

Таким образом, через год после операции АКШ, на фоне приема липидкорректирующей терапии, происходит уменьшение показателей ОХС, ТГ, ЛПНП и увеличение ЛПВП, как у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2, так и у больных ИБС без нарушений углеводного обмена.

По данным ЭХОКГ у пациентов в обеих исследуемых группах ФВЛЖ после операции АКШ достоверно повысилась: с  $53,57 \pm 11,74\%$  до  $57,96 \pm 11,42\%$ , в группе с СД типа 2 и с  $53,9 \pm 18,7\%$  до  $56,7 \pm 12,37\%$  у пациентов без диабета. Уменьшение показателей КДО и КСО, и снижение КСР и КДР, после операции АКШ, свидетельствует об обратном ремоделировании полостей сердца. Толщина МЖП и ЗСЛЖ по сравнению с дооперационными показателями достоверно не изменились и составили в группе с СД типа 2  $10,80 \pm 2,20$  мм и  $10,20 \pm 2,20$  мм соответственно, а у пациентов без диабета  $10,60 \pm 1,60$  мм и  $9,40 \pm 1,20$  мм, соответственно.

Анализируя показатели нарушения региональной сократимости ЛЖ, у пациентов обеих групп после операции коронарного шунтирования, мы получили, что гипокинез проявлялся у 22% пациентов в группе ИБС с СД типа 2 и у 10% пациентов в контрольной группе и регистрировался преимущественно в области перегородки и задней стенки ЛЖ.

Таким образом, уменьшение дефектов перфузии спустя год после операции АКШ у больных в обеих исследуемых группах, свидетельствует о

положительном влиянии операции АКШ на кровоснабжения миокарда и его сократительную способность.

**Результаты коронарошунтографии через год после операции АКШ у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 и у больных ИБС без нарушения углеводного обмена:**

Состояние коронарного русла миокарда и шунтов были исследованы посредством селективной коронарошунтографии в динамике (через год), у 30 (50%) больных в 1 группе и у 30 (51,7%) пациентов во 2 группе.

Через год после операции АКШ, мы получили, что не функционировало 19(21,5%) кондуитов у пациентов в группе ИБС с СД типа 2 и 8(9,2%) шунтов в группе больных ИБС без диабета. У пациентов в группе ИБС с СД типа 2 не функционировало 9(19,5%) венозных шунтов из них: 1 секвенциальный шунт к ВТК и МА, 4 кондуита к ПКА, 2 шунта к ОА и 1 шунт к ДА. У пациентов ИБС без СД типа 2 были окклюзированы 6(12,7%) венозных кондуитов из них: 5 шунтов к ПКА и 1 шунт к ВТК.

Следует заметить, что у пациентов ИБС с СД типа 2 не функционировали 5(62,5%) шунтов из ЛА, в то время как у больных в группе ИБС без сахарного диабета 1(10%) шунт из ЛА. В обеих исследуемых группах ЛА использовалась в основном для шунтирования ПКА: у 6 пациентов в группе ИБС ассоциированной с СД 2 типа и у 8 больных ИБС без СД типа 2. У двух пациентов ЛА применялась для реваскуляризации бассейна ОА.

В результате проведенной коронарошунтографии мы получили, что у больных в группе ИБС с СД типа 2 не функционировало 5 шунтов из ВГА, а именно: 3 к ПНА, 1 к МА и 1 к ПКА. У пациентов ИБС без СД 2 типа не функционировал 1 шунт из ВГА выполненный к ПНА.

При тщательном анализе коронарошунтографии у больных в исследуемых группах мы диагностировали, что у 5 пациентов в группе ИБС с СД типа 2 определялись шунты с 50% стенозами в дистальных отделах. В группе пациентов ИБС без сахарного диабета мы выявили у 3-х пациентов венозные шунты с 50% стенозами в дистальном русле. Дополнительные стенозы (более 50%) в ранее неизмененных коронарных артериях регистрировалось у 10 больных в группе ИБС с СД типа 2. Дополнительные стенозы в ранее неизмененных коронарных артериях у больных в группе ИБС без сахарного диабета отмечалось только у двух пациентов.

### **Динамика морфологических и иммуногистохимических показателей в миокарде у пациентов в группе ИБС в сочетании с СД типа 2 и у больных ИБС без нарушений углеводного обмена**

Через год после операции АКШ у пациентов в группе ИБС с СД типа 2 сохраняется статистически значимо большее количество гипертрофированных ядер, чем у пациентов в группе ИБС без сахарного диабета ( $p=0,02$ ). Степень выраженности слущивания и пролиферации так же оставалось наиболее выраженной у больных ИБС в сочетании с СД типа 2, чем у пациентов в контрольной группе. Однако у пациентов ИБС с сахарным диабетом выраженность слущивания эндотелия стала статистически значимо меньше, чем в биоптате взятом во время операции АКШ ( $p=0,0002$ ). Выраженность липофусциноза в обеих группах статистически не различалась, но у больных в группе ИБС в сочетании с СД типа 2 степень выраженности липофусциноза сохранялась более высокой, чем у пациентов ИБС без СД типа 2. Выраженность вакуолизации цитоплазмы кардиомиоцитов, как и до операции АКШ, была значимо больше у больных ИБС в сочетании с СД типа 2 ( $p=0,03$ ).

Изучение микроциркуляции в биоптатах показало, что количество открытых капилляров в поле зрения у пациентов ИБС с СД типа 2 регистрировалось статистически значимо меньшее, а количество закрытых капилляров больше, чем у больных ИБС без СД типа 2 ( $p=0,03$ ). Следовательно, количество закрытых капилляров в миокарде у пациентов ИБС с нарушениями углеводного обмена значимо большее количество, чем открытых капилляров ( $p=0,04$ ). В то время как у пациентов ИБС без СД типа 2 наблюдалось обратная картина, а именно их меньшее количество ( $p=0,02$ ).

При полуколичественном изучении показателей экспрессии рецепторов к инсулину прослеживается аналогичная картина между группами, то есть, в группе больных с диабетом количество рецепторов статистически значимо меньшее, чем в группе пациентов без сахарного диабета ( $p=0,004$ ).

### **Влияние атерогенной дислипотеидемии на проходимость коронарных шунтов после операции АКШ, на изменения в микроструктуре миокарда и гиполипидемическая эффективность вторичной профилактики статинами у больных в обеих исследуемых группах**

В исследование вошли 24 пациента с ИБС в сочетании с СД типа 2 и 24 пациента ИБС без сахарного диабета, которые на фоне соответствующей антиангинальной, антигипертензивной и в необходимых случаях

сахароснижающей терапии, получали индивидуально подобранные дозы статинов(10-40 мг/сут).

Показатели липидного спектра отражали умеренно выраженную атерогенную дислипидотемию в исходном состоянии. После операции АКШ цифры ОХС, ТГ, ЛПВП в исследуемых группах достоверно снизились. Однако показатели ХС-ЛПНП в группе с СД типа 2 после операции АКШ достоверно изменились: с  $4,07 \pm 0,39$  ммоль/л до  $3,41 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p=0,03$ ). Индекс атерогенности в исследуемых группах, интегрально отражающий процесс коронаросклероза, претерпевал положительную динамику: в группе с СД типа 2 снизился с  $4,32 \pm 0,4$  у.е до  $3,47 \pm 0,6$  у.е ( $p=0,02$ ), а в группе без диабета с  $3,75 \pm 0,5$  у.е до  $3,35 \pm 0,4$  у.е ( $p=0,003$ ).

Анализ результатов коронарошунтографии у пациентов в обеих исследуемых группах через год после операции АКШ, показал, что в группе ИБС с сахарным диабетом 15 коронарных шунтов не функционировали через год после операции АКШ, а именно: 5 венозных, 5 из ЛА и 5 из ВГА шунтов. В тоже время, у пациентов ИБС без СД типа 2 не функционировало 5 кондуитов, из них: 3 венозных, 1 из ЛА и 1 из ВГА кондуитов.

Дополнительные стенозы ранее не измененных коронарных артерий у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 диагностировали у 6 пациентов, а в группе ИБС без нарушений углеводного обмена у 1 больного.

Через год после операции АКШ у пациентов в группе с сахарным диабетом сохранялась статистически достоверно большее количество гипертрофированных ядер, чем у пациентов в группе без сахарного диабета ( $p=0,02$ ). Степень выраженности слущивания и пролиферации так же оставалась наиболее выраженной у больных с СД типа 2, чем у пациентов без СД типа 2 после операции АКШ. Выраженность липофусциноза в обеих группах статистически не различалась, но у больных в группе с сахарным диабетом степень выраженности липофусциноза сохранялась более высокой, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. Выраженность вакуолизации цитоплазмы кардиомиоцитов, как и до операции АКШ, была значимо больше у больных с нарушением углеводного обмена ( $p=0,02$ ).

В биоптате миокарда количество открытых капилляров в поле зрения у пациентов в группе с СД типа 2 регистрировалось статистически значимо меньше, а количество закрытых капилляров больше, чем у больных в

контрольной группе ( $p=0,03$ ). Следовательно, количество закрытых капилляров в миокарде у пациентов с СД типа 2 значимо больше, чем открытых капилляров ( $p=0,004$ ). В то время как у пациентов без диабета наблюдалось обратная картина, закрытых капилляров было меньше, чем открытых капилляров ( $p=0,03$ ).

При полуколичественном изучении показателей экспрессии рецепторов к инсулину прослеживается аналогичная картина между группами, то есть, в группе больных с диабетом количество рецепторов статистически достоверно меньше, чем в группе пациентов без сахарного диабета ( $p=0,003$ ) (таб.19).

### **Характер корреляционных взаимосвязей параметров клинко-функционального состояния миокарда и морфологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после операции аортокоронарного шунтирования**

Давность первичного инфаркта миокарда положительно коррелировала с КДО ( $R=0,4$   $p=0,01$ ) и КДР ( $R=0,3$   $p=0,04$ ) после операции АКШ через 12 месяцев. Это показывает дальнейшее течение процессов ремоделирования миокарда.

Увеличение выраженности вакуолизации цитоплазмы приводило к повышению экспрессии рецепторов к инсулину в миокарде ( $R=0,3$   $p=0,02$ ) это происходит потому, что при увеличении анаэробного гликолиза, прогрессируют дистрофические процессы в миокарде, тем самым включаются компенсаторные реакции, приводящие к увеличению экспрессии к инсулиновым рецепторам.

Анализируя, количественное соотношение капилляров в миокарде ЛЖ мы получили, что чем больше функционирующих капилляров, тем больше экспрессия рецепторов к инсулину в миокарде ( $R=0,3$   $p=0,02$ ). Иная картина вырисовывается при анализе закрытых капилляров. При увеличении количества закрытых капилляров уменьшается экспрессия рецепторов к инсулину ( $R=-0,3$   $p=0,04$ ). Все это происходит на фоне тканевой гипоксии, в результате которой происходит уменьшение открытых капилляров и увеличение закрытых, а вследствие этого уменьшение экспрессии рецепторов к инсулину.

После операции АКШ больше 90% пациентов в обеих группах получали холестеринкорректирующую терапию статинами. При проведении корреляционного анализа мы получили положительную корреляционную связь между пациентами, принимающими статины ( $n=24$ ) и количеством открытых капилляров ( $R=0,3$   $p=0,03$ ) и увеличение общего числа капилляров в миокарде, за счет увеличения открытых капилляров ( $R=0,4$   $p=0,01$ ).

Таким образом, в группе с СД типа 2 выявлено большое количество корреляционных связей с морфологическими параметрами, которых нет в группе без диабета, что указывает на влияние СД типа 2 не только на клинические и функциональные проявления атеросклероза в коронарных артериях, но и влияние диабета на морфологические структуры в миокарде.

Для выявления предикторов функционирования коронарных шунтов через год после операции АКШ, был проведен анализ предполагаемого прогноза операции. Получена прямая корреляционная связь процента закрытых шунтов после операции АКШ у пациентов с сопутствующим СД типа 2 и количеством гипертрофированных ядер ( $R=0,4$   $p=0,005$ ), а так же выраженностью пролиферации эндотелия до операции АКШ ( $R=0,5$   $p=0,005$ ), слущивания эндотелия ( $R=0,6$   $p=0,04$ ), количеством закрытых капилляров после операции АКШ ( $R=0,6$   $p=0,04$ ) и экспрессией рецепторов к инсулину ( $R=0,5$   $p=0,04$ ), а так же отрицательная корреляционная связь с количеством открытых капилляров до хирургического лечения ( $R=-0,08$   $p=0,05$ ).

### **ВЫВОДЫ:**

1. У больных ИБС с сопутствующим СД типа 2 по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена, через год после операции АКШ, наблюдались: в 60% случаях рецидивы стенокардии, в 10% - повторные инфаркты миокарда, а по результатам коронарошунтографий в 21,5% закрытых коронарных шунтов. Представленная клиническая картина была обусловлена статистически значимыми изменениями морфологических и иммуногистохимических показателей: пролиферация эндотелия в 75% артериол в поле зрения, слущивание эндотелия 1-2 клеток в более 75% артериол, в 2 раза большее количество закрытых капилляров в  $1\text{мм}^2$  площади миокарда и выраженность экспрессии рецепторов к инсулину менее 25% цитоплазмы кардиомиоцитов.

2. У пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 по сравнению с пациентами ИБС без нарушений углеводного обмена через год после операции АКШ выраженная гипертрофия ядер кардиомиоцитов, выраженные морфологические признаки эндотелиальной дисфункции, в 2 раза больше количества закрытых капилляров, а так же статистически значимо меньшая выраженность экспрессии рецепторов к инсулину, являются

морфологическими предикторами послеоперационного функционирования коронарных кондуитов.

3. У пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 по данным контрольных коронарошунтографии через год после операции АКШ не функционировало 62,5% аортокоронарных шунтов из лучевой артерии, а у пациентов без нарушений углеводного обмена 10% кондуитов.

4. Независимо от проведенной профилактической 12-месячной терапии симвастатином (40 мг/сут), у больных ИБС в сочетании с СД типа 2 по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена, наблюдается окклюзия 33,4 % коронарных шунтов, в 2 раза больше количество закрытых капилляров и статистически значимо меньшая выраженность экспрессии рецепторов к инсулину в миокарде, наряду с уменьшением показателей ОХС, ЛПНП, ТГ и увеличением ЛПВП.

#### **Практические рекомендации:**

1. Для оценки отдаленного прогноза функционирования коронарных шунтов после операции АКШ у пациентов ИБС в сочетании с СД типа 2 целесообразно выполнения биопсии миокарда во время первичной диагностической коронаровентрикулографии и проведение морфологического исследования биоптата с выявлением морфологических предикторов ремоделирования сердца и закрытия коронарных шунтов.

2. Использование лучевой артерии в качестве аортокоронарного кондуита во время операции АКШ у больных ИБС в сочетании с СД типа 2 является одним из методов выбора, но при равных условиях предпочтение отдавать венозным кондуитам.

3. Для предотвращения прогрессирования диабетической микроангиопатии и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий в отдаленном периоде после операции АКШ у пациентов с СД типа 2 необходима активная тактика холестеринкорректирующей терапии статинами.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Мотрева А.П., Роговская Ю.В. Оценка морфологических изменений миокарда у больных ИБС в сочетании с СД II типа перед операцией Аортокоронарного шунтирования // Сборник статей пятого ежегодного семинара “ Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы” Томск.- 2004.- С. 35-36.

2. Ахмедов Ш.Д., Мотрева А.П., Роговская Ю.В, Шипулин В.М. Оценка морфологических изменений миокарда у больных ИБС в сочетании с СД II типа перед операцией Аортокоронарного шунтирования // Сборник материалов четвертых научных чтений Е.Н.Мешалкина с международным участием. Новосибирск.- 2004.- С.68
3. Ахмедов Ш.Д., Мотрева А.П., Роговская Ю.В, Шипулин В.М. Оценка морфологических изменений миокарда у больных ИБС в сочетании с СД II типа перед операцией Аортокоронарного шунтирования // Бюллетень НЦССХ имени А.Н.Бакулева РАМН - 2004.- Том 5.- № 11.- С. 312.
4. Ахмедов Ш.Д., Мотрева А.П., Роговская Ю.В, Шипулин В.М. Оценка морфологических изменений миокарда у больных ИБС в сочетании с СД II типа перед операцией Аортокоронарного шунтирования // Материалы Российского национального конгресса кардиологов” Российская кардиология: от центра к регионам” Томск.- 2004.- С.38.
5. Мотрева А.П., Роговская Ю.В. Ахмедова Ш.Д. Влияния СД II типа на состояние капиллярного русла у больных перенесших операцию АКШ // Материалы первого съезда кардиологов Сибирского федерального округа. Томск.- 2005.- С 146.
6. Ахмедова Ш.Д., Мотрева А.П., Роговская Ю.В., Шипулин В.М. Возможность прогнозирования течения коронаросклероза у больных с СД 2 типа на результаты операции АКШ / Бюллетень НЦССХ имени А.Н.Бакулева РАМН . Москва.- 2005.- Том 6.- №5.- С. 74.
7. Мотрева А.П. Возможность прогнозирования течения коронаросклероза у больных с СД 2 типа на результаты операции АКШ // Материалы конкурса молодых ученых в рамках 11-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов Москва.- 2005.- С. 331.
8. Мотрева А.П., Роговская Ю.В. Возможность прогнозирования течения коронаросклероза у больных с СД 2 типа на результаты операции АКШ // Сборник статей VI ежегодного семинара “ Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы” Томск.- 2005.
9. Мотрева А.П. Клинико-морфологические показатели состояния миокарда у больных с диабетом 2 типа после аортокоронарного шунтирования // Бюллетень НЦССХ имени А.Н.Бакулева РАМН . Москва.- 2007.- Том 8.- №3.- С. 238.

10. Мотрева А.П., Роговская Ю.В., Шведова А.И. Клинико-морфологические показатели состояния миокарда у больных с сахарным диабетом 2-го типа после операции аортокоронарного шунтирования в проспективном наблюдении // Сибирский медицинский журнал.-2007.- № 2.- С 129-130.
11. Ахмедов Ш.Д., Мотрева А.П., Роговская Ю.В., Тлюняева А.М., Шипулин В.М. Сравнительная клинико-морфологическая оценка результатов хирургического лечения ИБС у больных СД 2 типа и у пациентов без нарушений углеводного обмена // Сибирский медицинский журнал.- 2007.- № 3.- С. 34-38.
12. Приоритетная справка № 2007119706 от 28.05.2007г дана на патент по теме «Способ прогнозирования функционирования коронарных шунтов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в отдаленном периоде после операции аортокоронарного шунтирования».

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКШ - аортокоронарное шунтирование
- ВТК - ветвь тупого края
- ДА - диагональная артерия
- ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
- И.А.- индекс атерогенности
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет
- КСР – конечно-систолический размер
- КДР – конечно-диастолический размер
- КСО – конечно-систолический объем
- КДО – конечно-диастолический объем
- ЛП – левое предсердие
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- ЛЖ - левый желудочек
- МЖП - межжелудочковая перегородка
- МКШ - маммарокоронарное шунтирование
- ОА - огибающая артерия
- ОХС - общий холестерин

ОЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПП – правое предсердие

ПЖ – правый желудочек

ПКА - правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

СД типа 2 - сахарный диабет типа 2

СН - сердечная недостаточность

ТГ - триглицериды

У.е. – условные единицы

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК - функциональный класс

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭХОКГ - эхокардиографи