

**Емельянова Татьяна Валентиновна**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИ-  
ТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ  
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.00.16 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск - 2007

Работа выполнена в Государственном учреждении «Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН» и в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Подоксенов  
Юрий Кириллович

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

Шипулин  
Владимир Митрофанович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

Степовая  
Елена Алексеевна

доктор медицинских наук

Афанасьев  
Сергей Александрович

**Ведущая организация:**

ФГУ НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. МЕШАЛКИНА

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Суханова Г.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

*Актуальность исследования.* На протяжении более чем 40 лет искусственное кровообращение является неотъемлемой частью кардиохирургии. Искусственное кровообращение обеспечивает относительную простоту технического выполнения операций на «сухом» сердце, облегчая работу внутри сердца, а также на его поверхности. К сожалению, создавая эти возможности, искусственное кровообращение индуцирует в организме пациента системную воспалительную реакцию. Генерализованная воспалительная реакция организма на повреждающее действие искусственного кровообращения получила название синдрома системной воспалительной реакции [Voeken U. et al., 1999; Paparella D. et al., 2002; Tarnok A. et al., 2001]. Несмотря на большое количество исследований, проблема воспалительной реакции в ответ на искусственное кровообращение продолжает оставаться насущной, и в понимании патофизиологии этого процесса все еще остаются «белые пятна» [Birnbaum D. et al., 2000; Cremer J., et al., 1996].

Синдром системной воспалительной реакции не является самостоятельной нозологической формой. Это клинико-патофизиологический синдром, гетерогенный по этиологии, выделенный по сходным звеньям патогенеза и клинико-лабораторным проявлениям [Halter J. et al., 2005; Hirai S. et al., 2003]. Характер основных клинических и лабораторных проявлений делает эту реакцию универсальной [Лейдерман И.Н. и соавт., 1999; Онищенко Н.А. и соавт., 2001].

Воспалительная реакция, развивающаяся у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, ведет к формированию послеоперационной полиорганной дисфункции, включающей в себя повреждение сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, мочевыделительной и других систем. Все это приводит к осложнениям в послеоперационном периоде и в конечном счете, повышает летальность в кардиохирургии [Bocsi J. et al., 2002].

Профилактика и уменьшение проявлений системной воспалительной реакции имеют огромное клиническое значение. Для достижения этой цели и возможного предотвращения осложнений, связанных с искусственным кровообращением, в периоперационном периоде применяют различные режимы перфузии и экстракорпоральные методы, которые сочетают с фармакотерапией [Трекова Н.А. и соавт., 2005; Paparella D. et al., 2002].

Несмотря на достижения современной медицины, до сих пор сложно прогнозировать вероятность развития и степень выраженности воспалительной реакции, полиорганной недостаточности и других тяжелых осложнений [Шано В.П. и соавт., 1997; Лейдерман И.Н. и соавт., 1999; Онищенко Н.А. и соавт., 2001].

В этих условиях возникает необходимость всестороннего научного осмысления накопленных знаний, разработки патофизиологически обоснованных клинических подходов к профилактике, диагностике и патогенетическому лечению системной воспалительной реакции у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения.

**Цель исследования:** установить механизмы развития системной воспалительной реакции у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения с применением различных методов обеспечения операций.

**Задачи исследования:**

1. Выявить общие закономерности и особенности изменения баланса провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и противовоспалительных ИЛ-1ra, ИЛ-4 цитокинов в плазме крови пациентов, которым была выполнена операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце.

2. Оценить роль нарушений баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови кардиохирургических пациентов в механизмах развития системной воспалительной реакции.

3. Оценить влияние ультрафильтрации крови на динамику провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на этапах операции у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения.

4. Оценить эффект интраоперационного предперфузионного забора аутокрови на динамику маркеров воспаления в крови пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству в условиях искусственного кровообращения.

**Научная новизна.** Впервые проведена комплексная оценка соотношения провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и противовоспалительных ИЛ-1ra, ИЛ-4 цитокинов у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (с применением различных методов обеспечения кардиохирургических вмешательств) и на работающем сердце. Выявлена роль провоспалительных цитокинов - ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в патогенезе системных послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и стандартного обеспечения операции. Впервые показана эффективность ультрафильтрации, выражающаяся в снижении содержания в плазме крови уровня цитокинов провоспалительного пула ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  после проведения данной процедуры.

Впервые продемонстрирована эффективность и безопасность предперфузионного забора аутокрови в аспекте профилактики и уменьшения степени выраженности системного воспаления. Полученные данные свидетельствуют о том, что предперфузионный забор аутокрови, не оказывая негативного влияния на гемодинамику, позволяет отказаться от трансфузий аллогенной крови и ее препаратов в периоперационном периоде, что сопровождается менее выраженным дисбалансом между про- и противовоспалительными медиаторами в крови пациентов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные данные фундаментального характера раскрывают новые патофизиологические аспекты формирования системной воспалительной реакции у кардиохирургических пациентов, перенесших операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения и без него.

Выявленные закономерности дисбаланса цитокиновой сети у кардиохирургических пациентов могут служить основой для дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития послеоперационных осложнений и разработки на их основе прогностических критериев и подходов.

***Положения, выносимые на защиту:***

1. Развитие системной воспалительной реакции является неизбежным следствием операции на открытом сердце, однако выраженность воспалительного процесса варьирует от умеренных дисфункций органов до развития тяжелых полиорганных нарушений, в патогенезе которых основополагающую роль играет дисбаланс провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и противовоспалительных ИЛ-1ra, ИЛ-4 медиаторов.

2. Проведение кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения сопровождается цитокиновым ответом с преобладанием синтеза провоспалительных медиаторов по сравнению с оперативным вмешательством на работающем сердце.

3. Применение процедуры ультрафильтрации во время кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения ведет к снижению концентрации провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) медиаторов в плазме крови.

4. Предперфузионный забор аутокрови является эффективным методом снижения проявлений системной воспалительной реакции, поскольку позволяет исключить из трансфузиологического пособия донорскую кровь и ее компоненты, являющиеся активаторами провоспалительного пула цитокинов в периоперационном периоде.

***Апробация и реализация работы.*** Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на VIII и XII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (Москва, 2002; 2006), III научных чтениях, посвященных памяти академика Е.Н.Мешалкина с международным участием (Новосибирск, 2002), Всероссийском научно-практическом симпозиуме с международным участием (Сочи, 2003), IV и V Всероссийских съездах по экстракорпоральным технологиям (Дмитров, 2004; Москва, 2006), XI Европейском конгрессе по экстракорпоральным технологиям (Оросеи, Италия, 2005).

Основные положения и выводы диссертационной работы включены в лекционный курс по патологической физиологии (раздел «Патофизиология сердечно-сосудистой системы») для студентов лечебного и педиатрического факультетов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Интраоперационный предперфузионный забор аутокрови используется в качестве одного из методов кровесбережения во время проведения кардиохирургических операций.

***Публикации.*** По теме диссертации опубликовано 22 работы, 6 из которых - в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 16 тезисов в сборниках материалов отечественных и международных конференций и съездов.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 11 таблицами. Библиографический указатель включает 221 источник, из них 102 отечественных и 119 зарубежных.

Работа выполнена на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии и клинико-диагностической лаборатории ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В настоящей работе представлены результаты комплексного обследования 97 пациентов (65 мужчин и 32 женщины), находившихся на лечении в отделе сердечно-сосудистой хирургии клиник ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (рук. отдела – проф. В.М. Шипулин), которым была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Диагноз ИБС устанавливался на основе жалоб и анамнеза больного, данных электрокардиографии, коронарорентрикулографии, ультразвукового исследования сердца, сцинтиграфии и эмиссионной компьютерной томографии миокарда. Длительность заболевания составила 2 - 17 лет.

Пациенты в соответствии с поставленными в работе задачами были разделены на группы. Группу I составили 67 пациентов в возрасте от 39 до 55 лет, перенесших операцию АКШ с использованием ИК. В подгруппу IA вошли 26 пациентов, которым применяли традиционное обеспечение операции, включающее трансфузию компонентов донорской крови. Пациенты, вошедшие в подгруппу IA, были также разделены по длительности ИК: до 120 мин - 15 пациентов, более 120 мин - 11 пациентов. В подгруппу IB вошли 23 пациента, которые были прооперированны с применением кровесберегающего метода - предперфузионного забора аутокрови (ПЗА). В подгруппу IC вошли 18 пациентов, перенесших оперативное вмешательство в условиях ИК с использованием ультрафильтрации крови (УФ). В группу II вошли 30 пациентов в возрасте от 38 до 56 лет, перенесших операцию АКШ на работающем сердце.

Риск хирургического вмешательства в обеих группах превышал 4 балла, что относит данных пациентов к категории среднего и высокого риска по общепринятой в настоящее время классификации EuroSCORE [Wheatley D., 2000].

Во всех группах учитывали длительность операции. В группе больных, оперированных с ИК, дополнительно фиксировали его длительность, продолжительность ишемии миокарда, характер восстановительного периода. В течение всей операции осуществляли непрерывный мониторинг ЭКГ, ЧСС, ЦВД, измеряли артериальное давление (АД) прямым методом, оценивали насыщение крови кислородом методом пульсоксиметрии, измеряли температуру тела в прямой кишке и пищеводе. Мониторирование и регистрацию этих показателей осуществляли с использованием кардиомониторов Sirecust 7000XL, 9000XL, (Siemens, Германия).

Всем пациентам была выполнена операция аорто- и маммарокоронарного шунтирования. ИВЛ после эндотрахеальной интубации проводилась с помощью аппарата Servo S (Maquet, Швеция).

Перед подключением к аппарату ИК проводили общую гепаринизацию в дозе 3 мг/кг. Мониторинг адекватности антикоагуляции проводили с помощью прибора для измерения времени активированного свертывания крови Hemochron (ИТС, США), которое поддерживалось на уровне не ниже 450 с. Для осуществления ИК использовали мембранные оксигенаторы (Dideco, Италия) и роликовые насосы (Stockert, Германия). ИК проводили в режиме нормотермии. Объемная скорость перфузии на всем протяжении ИК составляла 2,5 л/мин×м<sup>2</sup>. Среднее АД поддерживалось на уровне не ниже 50 мм рт ст. Для проведения УФ использовали ультрафильтры Bentley NemoCon (Baxter, США) с диаметром пор 20 кД. После прекращения ИК эффект гепарина нейтрализовывали введением протамина сульфата в центральную вену.

Пациентам группы IV заготавливали аутокровь. Показаниями к заготовке аутокрови считали предполагаемую операционную кровопотерю более 10% объема циркулирующей крови, особенно у больных с редкой группой крови и/или отягощенным трансфузионным анамнезом. Аутоэкскузию крови осуществляли непосредственно перед началом ИК на операционном столе после канюляции восходящей аорты и полых вен из венозной магистрали контура ИК в пластиковые контейнеры с консервантом.

УФ проводили в фазу согревания перед окончанием ИК. УФ начинали с включения насоса и доступа крови в ультрафильтр. Кровь проходила через ультрафильтр со скоростью 250-300 мл/мин. УФ проводили до достижения уровня гематокрита 35–38% (в среднем этого добивались за 15 минут). Заканчивали УФ прекращением подачи вакуума и затем прекращали подачу крови.

Материалом исследования служила кровь пациентов, стабилизированная гепарином (25 Ед/мл). Изучение цитокинового профиля крови у больных ИБС проводили до операции, через 6 ч и 24 ч после хирургического вмешательства.

Определение абсолютного содержания незрелых и зрелых форм нейтрофилов в крови проводили на основе данных гемограммы [Меньшиков В.В., 1987]. Лейкоцитарный индекс интоксикации вычисляли по соотношению различных морфологических форм лейкоцитов в гемограмме [Чаленко В.В., 1998].

Концентрацию цитокинов (интерлейкинов-4, -6, -8, -1 $\beta$  и его рецепторного антагониста (ИЛ-1ra), а так же фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов («ПроКон», Россия).

Статистическую обработку результатов выполняли с применением программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Shapiro-Wilk. В качестве границы статистической значимости принимали значение  $p = 0,05$ . Оценку статистической достоверности проводили с помощью непараметрических критериев Wilcoxon, Mann-Whitney и критерия  $\chi^2$ . Ре-

зультаты исследований представлены в виде «среднее  $\pm$  среднеквадратичное отклонение» ( $X \pm S_x$ ) [Лакин А.В., 1980].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня кардиохирургические вмешательства с ИК - интенсивно развивающаяся область медицины, все аспекты которой активно изучаются [Бураковский В.И. с соавт., 1979; Murphy G. et al., 2004]. Основным фактор, влияющий на состояние системы гомеостаза у пациентов, оперированных в условиях ИК, является взаимодействие клеток крови с поверхностями перфузионных систем, в результате которого у 99% пациентов развивается системная воспалительная реакция (СВР) [Biglioli P. et al., 2003; Halter J. et al., 2005]. СВР может приводить в последующем к развитию тяжелых осложнений (сердечно-сосудистая недостаточность, легочная недостаточность, почечная недостаточность и пр.), что в свою очередь приводит к формированию полиорганной недостаточности и увеличению послеоперационной летальности [Wystorm P. et al., 1998; Wynne R. et al., 2004]. Присоединение инфекции на этом фоне ведет к раннему развитию тяжелых инфекционных осложнений. Углубление имеющихся знаний, разработка патофизиологически обоснованных клинических подходов к профилактике, диагностике и патогенетическому лечению СВР после вмешательств на открытом сердце, без сомнения, актуальны.

В этой связи важными аспектами современной кардиохирургии являются вопрос о значении ИК в патогенезе СВР и поиск методов, уменьшающих негативное влияние ИК на организм пациента [Fromes Y. et al., 2002; Zallen G. et al., 2000]. В настоящее время исследуются несколько возможных методов профилактики и снижения проявлений СВР: использование ультрафильтрации (УФ), отказ от использования донорской крови и ее препаратов, использование биологически совместимых покрытий контура ИК, лейкоцитарные фильтры, применение аprotинина, проведение операций без использования экстракорпорального контура (АКШ без ИК) [Murphy G. et al., 2004; Yamaguchi A. et al., 2005; Paparella D. et al., 2002].

В первые сутки после операции у всех пациентов отмечен лейкоцитоз. Общее количество лейкоцитов (ОКЛ) на треть превышало исходный уровень (рис.1).

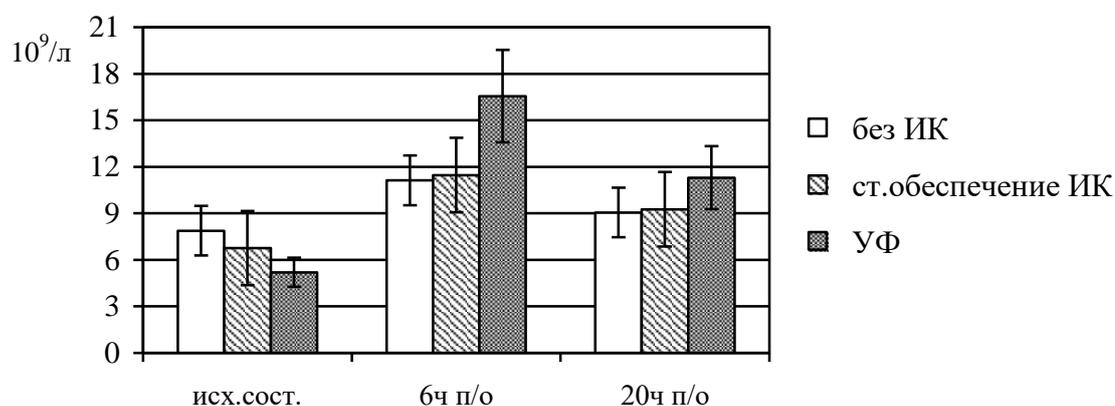


Рис. 1. Динамика общего количества лейкоцитов у пациентов, оперированных в условиях и без него

Так, через 6 ч после операции ОКЛ у пациентов группы IA (операция в условиях ИК) составляло  $(11,5 \pm 1,0) \times 10^9/\text{л}$ , в группе пациентов IC (ИК и УФ) –  $(16,6 \pm 1,5) \times 10^9/\text{л}$ . У пациентов, перенесших операцию без ИК (группа II) через 6 ч после операции также выявлено высокое содержание ОКЛ –  $(11,1 \pm 1,0) \times 10^9/\text{л}$ .

Таким образом, выраженность лейкоцитоза не зависела от того, оперировался пациент в условиях ИК или без него. Лейкоцитоз был обусловлен преимущественно приростом полиморфноядерных нейтрофилов со сдвигом в сторону юных их форм у пациентов всех групп.

Выраженный лейкоцитоз, который имел место после проведения УФ, мы объясняем удалением избыточной жидкости и гемоконцентрацией. Bocsi et al. (2002) отметил, что возрастание абсолютного числа лейкоцитов в первые 24 ч после ИК до уровня  $11,2 \times 10^9/\text{л}$  сопровождалось клинически выраженным воспалением и тканевым отеком. В нашем исследовании количество лейкоцитов через 6 ч после ИК в группе IA возросло до  $(11,5 \pm 1,0) \times 10^9/\text{л}$ . Понятно, что это не могло не сопровождаться развитием воспалительной реакции.

У пациентов группы IA, отнесенных в подгруппу с длительностью ИК более 120 минут, прослеживается отчетливая тенденция более высокого содержания лейкоцитов, чем у пациентов этой же группы с менее длительным ИК. Длительное ИК влечет за собой гиперактивацию лейкоцитарного пула. Так, у 4 пациентов, перенесших ИК с длительностью более 120 мин, содержание лейкоцитов через 6 ч достигло значений  $(14,8 \pm 2,5) \times 10^9/\text{л}$ .

Такие изменения со стороны системы крови говорят о выраженной активации системы неспецифической резистентности организма. Запускающими механизмами в этом случае являются: контакт крови с поверхностью экстракорпоральных систем, эндотоксемия, вызванная централизацией кровообращения, продукты распада форменных элементов крови в результате их травмы в АИК [Жирбут Е.Б. с соавт., 1996, Fromes Y. et al., 2002].

В последних зарубежных исследованиях показано, что и при операциях АКШ без ИК все-таки имеет место активация системы комплемента и нейтрофилов. СВР запускается вследствие операционной травмы и анестезии, однако степень ее выраженности и продолжительность значительно меньше [Шабалкин Б.В. с соавт., 2001, Biglioli P. et al., 2003, Birnbaum D.E. et al., 2000, Fromes Y. et al., 2002, Gulielmos V. et al., 2000].

Определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в раннем послеоперационном периоде является наиболее простым и доступным методом прогнозирования развития инфекционных осложнений у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. ЛИИ используется для объективной оценки выраженности воспалительной реакции, учитывает показатели лейкоформулы и прямо коррелирует с остротой воспалительного процесса [Шано В.П. с соавт., 1997, Чаленко В.В., 1998]. Нормальные значения ЛИИ составляют от 0,5 до 1,5 усл.ед.

При сопоставлении значений ЛИИ между группами пациентов IA и II нами выявлена достоверная разница через 6 ч после оперативного вмешательства. ЛИИ у пациентов, оперированных с применением ИК (группа IA), был выше на 79% по сравнению с тем же показателем у пациентов, перенесших операцию на работающем сердце (группа II) (рис.2). Через 20 ч после операции сохранялась существенная разница в значениях ЛИИ. Самое выраженное возрастание ЛИИ наблюдалось нами в группе IA через 6 ч после операции. Значение ЛИИ составляло  $9,5 \pm 0,8$  усл.ед., что относится к декомпенсированной недостаточности иммунной системы. И даже через 20 ч после операции ЛИИ не опустился ниже значения 7 усл.ед., которым, по классификации острых нарушений органов и систем при СВР, характеризуется граница между компенсированной недостаточностью иммунокомпетентной системы и декомпенсированной недостаточностью [Чаленко В.В., 1998].

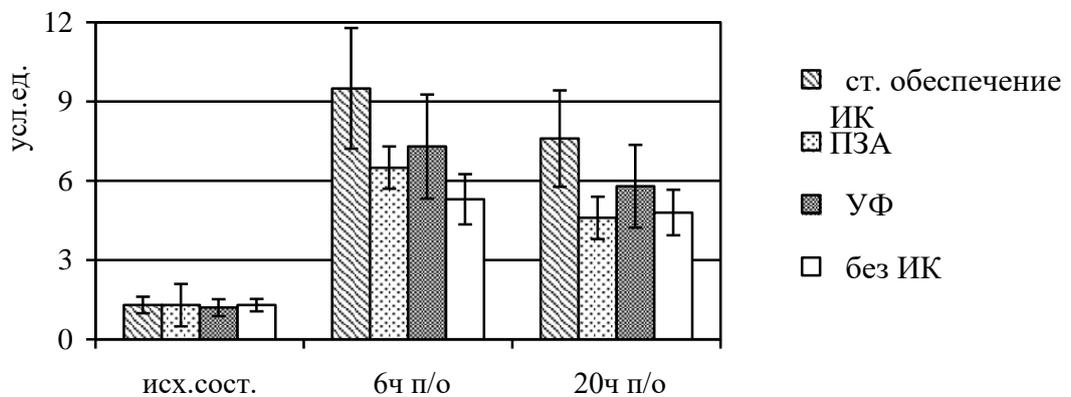


Рис. 2. Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у пациентов с различными методами обеспечения кардиохирургического вмешательства

Одним из важнейших эффектов процедуры УФ крови является уменьшение степени интоксикации, что способствует более сбалансированному функционированию иммунной системы [Vando Ko et al., 1998]. Значение ЛИИ через 6 ч после вмешательства у пациентов, перенесших операцию с использованием УФ (гр. IC), было ниже, чем в группе со стандартным ИК (гр. IA) и составляло  $7,3 \pm 1,9$  усл.ед. против  $9,5 \pm 1,8$  усл.ед. Через 20 ч после вмешательства в группе пациентов IC показатель ЛИИ опустился за пределы 7 усл. ед. (рис.2).

Рассматривая динамику ЛИИ у пациентов группы IB, необходимо отметить, что пациенты, перенесшие операцию с применением предперфузионного забора аутокрови (ПЗА) и обоснованного отказа от переливания донорской крови и ее препаратов (группа IB), так же, как и пациенты групп IC и II, характеризовались значительно более низкими значениями ЛИИ, чем пациенты, перенесшие операцию в условиях ИК. В этой группе ЛИИ не выходил за пределы 7 усл.ед. на протяжении всего периода наблюдения, а через 20 ч после операции значительно снижался.

Для выявления прогностической ценности ЛИИ пациенты были разделены на группы с послеоперационными инфекционными осложнениями и без таковых. Для каждой группы вычислялись средние значения ЛИИ. Самые высокие значения ЛИИ

наблюдались у пациентов с развившимися впоследствии инфекционными осложнениями. Все они перенесли операцию в условиях стандартного ИК и стандартного трансфузиологического обеспечения (табл 1).

Клинические симптомы воспалительной реакции в первые часы после операции в условиях ИК продемонстрировала большая часть обследованных пациентов. Температурная реакция в первые сутки после перевода в отделение интенсивной терапии была отмечена у 78% пациентов.

Таблица 1

Значения лейкоцитарного индекса интоксикации у кардиохирургических пациентов и его связь с инфекционными осложнениями

	ЛИИ (6 часов после операции)			
	Группа II – без ИК (n=30)	Группа IA – донорская кровь и ее компоненты (n=26)	Группа IB – ПЗА (n=23)	Группа IC –с применением УФ (n=18)
Пациенты с инф.осложнениями (n=38)	6,2±1,9 (n=4)	9,4±1,6 (n=16)	6,8±1,7 (n=7)	8,2±1,2 (n=11)
Пациенты без инф. осложнений (n=59)	4,4±1,1 (n=26)	7,2±0,9 (n=10)	4,5±2,1 (n=16)	6,3±1,3 (n=7)

Примечание: ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации, ИК – искусственное кровообращение, ПЗА – предперфузионный забор аутокрови, УФ – ультрафильтрация.

Подъем температуры в диапазоне от 37,4-38,0 °С наблюдался у 16% пациентов, 38,1-39,0 °С – у 57% и выше 39 °С – у 5%. Гипертермия не выявлена только у 22% всех пациентов, перенесших операцию в условиях ИК. У пациентов, перенесших АКШ на работающем сердце, гипертермическая реакция выявлена только у 34% пациентов. У пациентов, перенесших АКШ на работающем сердце, также выявлено минимальное количество проявлений СВР в раннем послеоперационном периоде - 27%. Всего у 8 человек присутствовали те или иные признаки воспаления, исчезнувшие ко времени перевода из отделения интенсивной терапии.

У пациентов, оперированных в условиях ИК с применением УФ (группа IC), количество проявлений СВР было значительно ниже по сравнению с группой перенесших операцию в условиях стандартного обеспечения ИК (группа IA), хотя различия и не были достоверными.

Среди пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, проявления воспалительной реакции были наименее выражены у пациентов группы IB, которым во время операции не переливалась донорская кровь и плазма. Результаты нашего исследования свидетельствуют о меньшем количестве проявлений СВР в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных с применением предперфузионного забора аутокрови и обоснованного отказа от использования донорской крови.

Те или иные признаки СВР наблюдались у 10 (43%) из 23 пациентов этой группы, тогда как проявления СВР у пациентов со стандартным обеспечением операции (использовалась донорская кровь) наблюдались у 22 человек (84%) из 26.

Учитывая вышеизложенное, можно говорить о том, что основным фактором, инициирующим данные изменения, является стандартное ИК (без применения УФ и с использованием донорской крови и ее препаратов), т. к. именно оно определяет различия между группами в нашем исследовании.

Активированные лейкоциты, появляющиеся под воздействием оперативного вмешательства и после ИК, выделяют множество прямых цитотоксичных факторов и медиаторов воспаления, позволяющих процессу воспаления самоподдерживаться и расширяться.

Избыточная генерация провоспалительных импульсов усугубляет процессы тканевого повреждения за счет массивного высвобождения медиаторов воспаления [Prondzinsky R. et al., 2005; Chew M. et al., 2001]. Основную роль в реализации воспалительного ответа на хирургическую травму играют цитокины. Продукция цитокинов отражает травматичность хирургического вмешательства. Цитокины повреждают эндотелий, и крайней степенью выраженности этого процесса является формирование послеоперационной полиорганной недостаточности; они же индуцируют лихорадку и реакцию острой фазы [Петров Р.В. с соавт., 1981; Симбирцев А. С. с соавт., 1998; Biglioli P. et al., 2003].

Анализ полученных результатов свидетельствовал об исходно повышенном (по сравнению с нормой) уровне ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в плазме крови пациентов (рис.3).

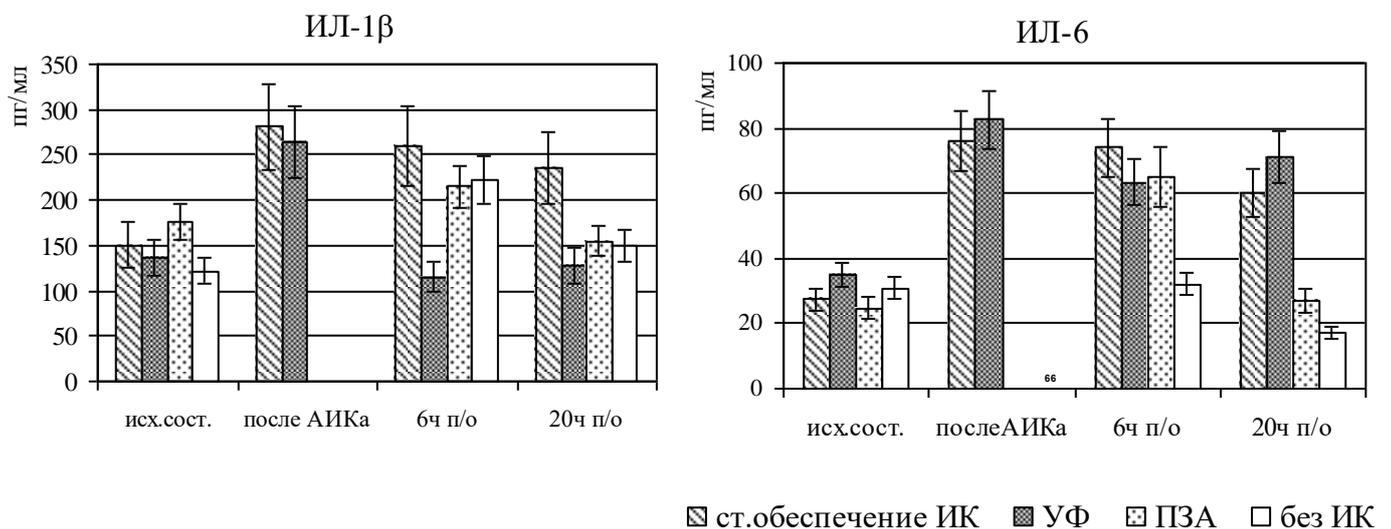


Рис. 3. Концентрация провоспалительных медиаторов в плазме у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК и без него

Примечательно, что это относится ко всем группам пациентов. По мнению W.Wang et al. (1998), предоперационное повышение концентраций провоспалительных цитокинов характерно для больных с кардиальной патологией. Полученные нами дан-

ные не противоречат исследованиям зарубежных авторов [Franke A. et al., 2005], которые показывают, что уровень ИЛ-6 в крови с возрастом повышается, а средний возраст наших пациентов превышал 55 лет. Необходимо добавить, что и многочисленные сопутствующие заболевания других органов создают определенный патофизиологический фон.

У 44% пациентов от общего числа обследованных выявлено повышенное исходное содержание еще одного важного провоспалительного цитокина - ФНО- $\alpha$  (рис.4).

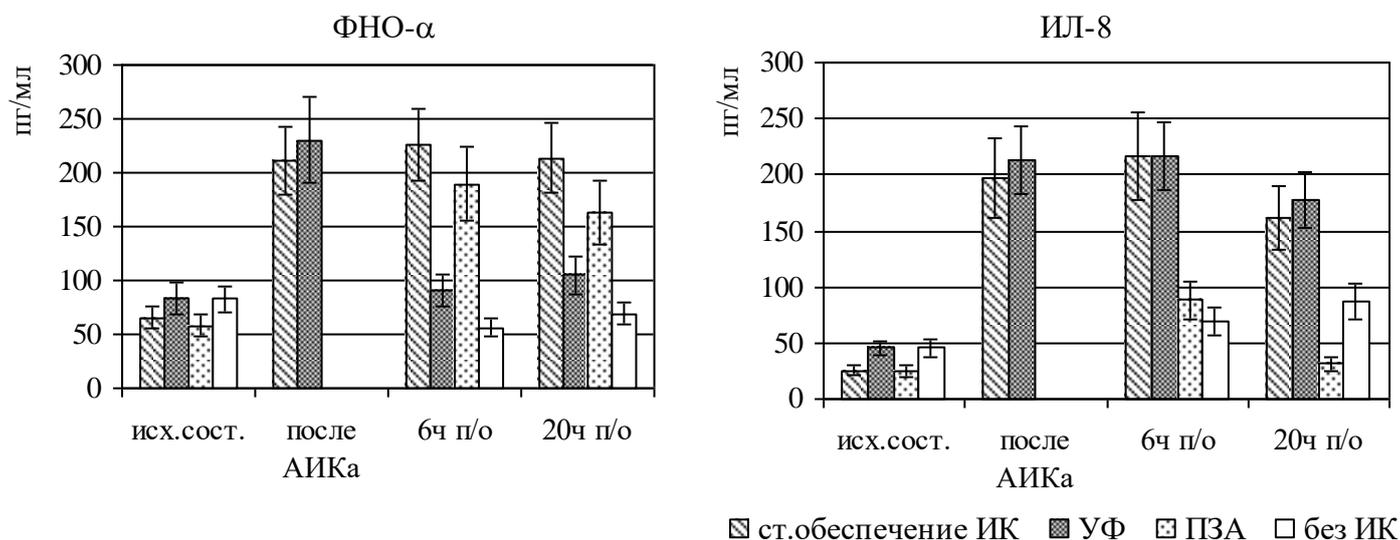


Рис. 4. Концентрация провоспалительных медиаторов в плазме у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК и без него

В зарубежных публикациях, посвященных медиаторному балансу при сердечной патологии, часто упоминается о повышенной плазменной концентрации ФНО- $\alpha$  при хронической сердечно-сосудистой недостаточности [Hoie E. et al., 2004]. Источником этого цитокина являются кардиомиоциты [Bittar M.N. et al., 2006]. У большинства обследованных нами пациентов в анамнезе присутствует хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, и наши данные согласуются с результатами иностранной литературы.

Через 6 ч после операции мы продолжали наблюдать увеличение содержания провоспалительных цитокинов в плазме у всех групп пациентов (рис.3,4). Это связано с повреждением тканей (обширная открытая раневая поверхность, канюляция сосудов) и генерализацией воспалительной реакции вследствие неадекватного функционирования местных защитных механизмов, приводящими к избыточному появлению высоких концентраций провоспалительных медиаторов в циркуляции.

И все же максимальная активация провоспалительного пула цитокинов была выявлена нами у пациентов, перенесших операцию на сердце в условиях ИК. Об этом говорит статистически значимое снижение уровня практически всех провоспалительных медиаторов в раннем послеоперационном периоде в плазме пациентов, перенесших операцию на работающем сердце.

Нами была показана эффективность процедуры УФ крови в плане снижения уровня провоспалительных цитокинов. У пациентов с применением УФ сразу после окончания ИК в пробах крови наблюдалось возрастание концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , но проведение УФ приводило к тому, что через 6 ч после операции содержание медиаторов резко снижалось (рис.3,4).

S.Wan et al. (1997), в своих исследованиях показали снижение концентраций провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 после УФ. Согласно результатам, полученным в нашей работе, УФ приводила к снижению содержания в плазме крови ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , но не уменьшала концентрацию ИЛ-6 и ИЛ-8. Вместе с тем, по данным J. Grunnenfelder et al. (2000), УФ оказывает влияние на содержание ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, не влияя на ИЛ-1 $\beta$ .

Тем не менее, снижение активности провоспалительного ответа, наблюдавшееся после ультрафильтрации в нашем исследовании, ведет к улучшению клинической ситуации в раннем послеоперационном периоде. Факт патогенетической взаимосвязи количества инфекционных осложнений, сердечно-легочной недостаточности и повышенной экспрессии цитокинов в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений. Проведя анализ состояния пациентов в ранний послеоперационный период, мы отметили меньшее количество инфекционных осложнений, меньшее количество осложнений со стороны системы дыхания у пациентов этой группы, хотя статистически значимых отличий мы не получили.

Важным предиктором клинического исхода считается ИЛ-6 [Biglioli P. et al., 2003; Gulielmos V. et al., 2000]. Как уже отмечалось, у большинства обследованных пациентов выявлено присутствие ИЛ-6 в плазме крови до операции.

Результаты нашего исследования выявили статистически более высокий уровень ИЛ-6 у пациентов, перенесших операцию с использованием ИК, по сравнению с группой пациентов, прооперированных без него, следовательно, именно ИК является основным фактором, вызывающим наработку ИЛ-6 во время кардиохирургического вмешательства. Мы можем также говорить о более выраженной воспалительной реакции в группе пациентов, оперированных в условиях ИК, так как и через 20 ч после операции концентрация ИЛ-6 была достоверно выше и по сравнению с группой пациентов, перенесших операцию на работающем сердце, и по сравнению с исходными значениями (рис.3).

В нашей работе содержание ИЛ-6 в первые сутки после операции у пациентов, оперированных в условиях ИК, достоверно коррелировало с длительностью ИК и временем ишемии миокарда, с продолжительностью ИВЛ в послеоперационном периоде ( $p=0,03$ ), длительностью пребывания в ОАР ( $p=0,01$ ). Ишемическо-реперфузионный период провоцирует образование ИЛ-6 в кардиомиоцитах [Torre-Amione G. et al., 1995, Wan S. et al., 1997]. Это объясняет, почему у пациентов с длительностью ИК более 120 мин и временем пережатия аорты более 90 мин плазменная концентрация ИЛ-6 значительно выше, чем у пациентов с аналогичными показателями <120 мин и <90 мин, соответственно, и у пациентов, оперированных без ИК.

Таким образом, активация синтеза ИЛ-6 на исходном этапе и в первые сутки после операции с применением ИК, по-видимому, приводит к последующей иммуносупрессии с увеличением количества инфекционных осложнений и более длительным пребыванием в палате интенсивной терапии. Это согласуется с литературными данными о том, что ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 вызывают миокардиальную дисфункцию и повышают активацию и апоптоз нейтрофилов с последующим развитием иммунной депрессии и увеличением чувствительности к инфекции [Markewitz A. et al., 2001; Bone R.S., 1996; Spanier T. et al., 2000; Tarnok A et al., 2001; Wong H., 1998]. В группе пациентов, оперированных на работающем сердце, исключен главный фактор, провоцирующий синтез ИЛ-6, - ИК. Изучая цитокиновый профиль у пациентов, оперированных с применением ИК (в условиях стандартного обеспечения) и цитокиновый профиль пациентов, оперированных на работающем сердце, мы выявили, что операции без ИК связаны с достоверно меньшей активацией синтеза ИЛ-6.

Ключевые провоспалительные цитокины - ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  индуцируют наработку ИЛ-8 [Paparella D. et al., 2000].

Высокая постперфузионная концентрация ИЛ-8, не снижающаяся и через 20 ч после операции, соответствует известной кинетике ИЛ-8, являющегося медиатором воспаления второго ряда (рис.4). Мы выявили положительную корреляционную связь между ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  через 6 и 20 часов после операции в группе пациентов, оперированных в условиях стандартного ИК.

Применение УФ не дало ожидаемого эффекта, и в этом наши результаты согласуются с данными зарубежных авторов. Исследования, проведенные Journois и Wang показали, что во время УФ ИЛ-8 не удаляется, хотя его молекулярный вес достаточно мал [Wang W. et al., 1998; Journois D. et al., 1995]. Нарработка ИЛ-8 стимулируется провоспалительными ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . В связи с его более поздним поступлением в макроциркуляцию удаление этого цитокина путем УФ затруднено. Повышенные послеоперационные значения ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и неадекватность продукции противовоспалительных медиаторов провоцируют постоянную наработку ИЛ-8.

У пациентов, которым во время операции не переливалась донорская кровь и ее компоненты, как и у пациентов других групп, постперфузионное повышение концентрации ИЛ-8 также происходило. Однако оно было менее выраженным, чем у пациентов, которым в качестве трансфузиологического пособия использовалась донорская кровь и ее препараты. На заключительном этапе содержание ИЛ-8 в группе с ПЗА возвращается к дооперационным значениям, что достоверно отличается от концентрации ИЛ-8 у пациентов без него на соответствующем этапе (рис.4). По данным литературы, измерение содержания ИЛ-8 может быть использовано для контроля лечения и прогнозирования исхода [Finn A. et al., 1993]. У всех пациентов с осложненным течением послеоперационного периода концентрация ИЛ-8 в плазме была значимо выше, чем у пациентов с благоприятным течением. Таким образом, содержание ИЛ-8 может ис-

пользоваться в качестве прогностического критерия течения послеоперационного периода.

Наши данные выявили меньшую степень выраженности воспалительной реакции у пациентов, которым в качестве трансфузиологического пособия аллокровь и ее компоненты не использовались. В группе пациентов, оперированных с применением ПЗА, через 20 ч после операции содержание провоспалительных ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 возвращалось к дооперационным значениям (рис.3). Исключением оказался ФНО- $\alpha$ . Его содержание, увеличившись через 6 ч после операции, не вернулось к уровню исходных показателей (рис.4).

К сожалению, в иностранной литературе практически не встречается отдельных исследований, посвященных влиянию использования донорской крови на активацию СВР и влиянию кровесберегающих методик на состояние гомеостаза пациентов. Эта тема интенсивно исследуется в последнее время. По данным М. Kuduvally et al. (2005) использование донорской крови и ее компонентов ведет к дезинтеграции функционирования системы гомеостаза и увеличению количества инфекционных осложнений в отдаленный период.

Процент проявлений СВР в раннем послеоперационном периоде в группе с ПЗА (группа IV) составил 43% против 84%, у пациентов, оперированных в условиях стандартного трансфузиологического обеспечения (группа IA), а развитие инфекционных осложнений в послеоперационном периоде в группе IV наблюдалось у 7 пациентов против 16 пациентов в группе IA. Эти данные сопоставимы с результатами пациентов, перенесших АКШ без применения ИК, и являются лучшим обоснованием безопасности и эффективности применяемой нами методики.

Одним из механизмов, лимитирующих продукцию воспалительных медиаторов, является наработка медиаторов-антагонистов, которые уменьшают их эффекторную концентрацию [Ершов Ф.И., 1996; Paparella D. et al., 2002; Kubala L. et al., 2002; Tamariz D. et al., 2003]. Постперфузионный подъем концентраций ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и гиперсекреция ИЛ-1 $\beta$  во всех группах пациентов способствовали синтезу противовоспалительных медиаторов.

Мониторинг содержания ИЛ-1 $\alpha$  в плазме обследованных пациентов выявил наибольшие изменения через 6 ч после перфузии в группах со стандартным ИК и с предперфузионным забором аутокрови. (рис.5).

Нами установлено, что в группе пациентов, оперированных с применением ИК, синтез ИЛ-1 $\alpha$  был тесно связан с синтезом ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ). Эти результаты показывают, что эндогенная продукция ИЛ-1 $\alpha$  может выступать маркером образования ИЛ-1 $\beta$ , а по уровню ИЛ-1 $\alpha$  можно с известной степенью приближения судить о продукции ИЛ-1 $\beta$ .

В группе пациентов, оперированных на работающем сердце, исключен важнейший фактор гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$  - ИК, и, как следствие, не наблюдалось пикового повышения ИЛ-1 $\alpha$  через 6 ч после операции (рис.5).

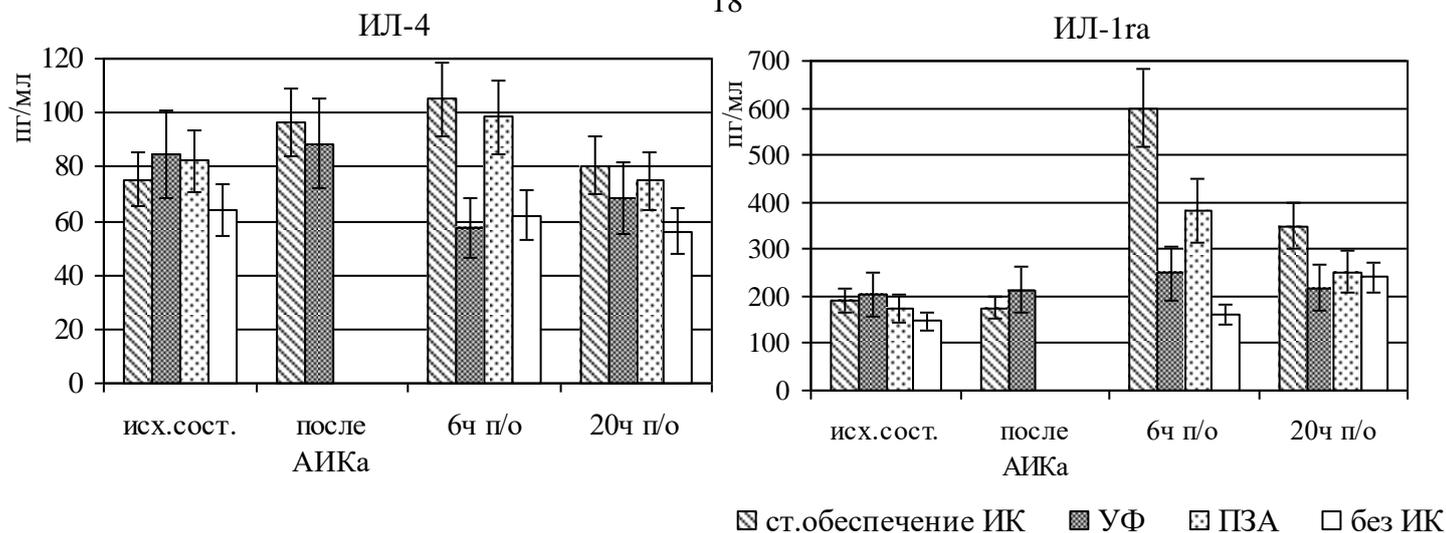


Рис. 5. Концентрация противовоспалительных медиаторов в плазме у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК и без него

В раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях ИК, мы наблюдали статистически значимое снижение содержания ИЛ-1ra в плазме на фоне практически не изменяющихся значений ИЛ-1β.

Такая динамика является следствием истощения противовоспалительного пула медиаторов и преобладания реакции гипервоспаления. У пациентов, оперированных без применения ИК, напротив, наблюдалось статистически значимое повышение ИЛ-1ra на фоне снижения уровня ИЛ-1β. Мы не обнаружили взаимосвязи данного феномена с клиническими результатами в этой группе больных. По-видимому, из-за исключения патогенетического действия ИК происходит более быстрое прекращение синтеза ИЛ-1β и его элиминация.

Согласно полученным данным, достоверные различия в содержании ИЛ-4 по сравнению с исходным уровнем выявлены только у пациентов, оперированных в условиях стандартного ИК и стандартного обеспечения операции. В остальных группах не отмечалось выраженной наработки противовоспалительного ИЛ-4 (рис.5). В результате у большинства пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, независимо от способа обеспечения операции наблюдалось преобладание провоспалительного компонента.

По данным А. Yamaguchi et al. (2005), высокая амплитуда провоспалительного компонента независимо от его состава является детерминантой СВР и дальнейшего развития полиорганной недостаточности, если содержание провоспалительных медиаторов в 2-4 раза превышает уровень ИЛ-4. Обратные пропорции с 3-8 кратным преобладанием ИЛ-4, якобы, обеспечивают протективное действие [Biglioli P. et al., 2003; Yamaguchi et al., 2005].

Стабильность достаточно низкой послеоперационной (через 6 и 20 ч после операции) концентрации ИЛ-4 наводит на мысль о дефиците клеток-продуцентов данного

цитокина или на их неспособность к адекватной реакции на развитие СВР, что приводит к гиперпродукции провоспалительного пула медиаторов.

Нами выявлена прямая связь между содержанием ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  через 6 и 20 ч после операции и ИЛ-4 и ИЛ-8 через 6 ч после операции. Факт взаимной цитокиновой регуляции немаловажен при возникновении воспалительного ответа [Петров Р.В. с соавт., 1981]. Важным биологическим эффектом ИЛ-4 является способность подавлять продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ . Рассматривая результаты в группе пациентов, оперированных без применения ИК, мы не отметили значимых изменений динамики ИЛ-4, что соответствовало интенсивности продукции провоспалительных цитокинов в этой группе пациентов. О существовании системы саморегуляции и баланса про- и противовоспалительных цитокинов в раннем периоде адаптации свидетельствует наличие сильной прямой корреляционной связи между ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 ( $p < 0,001$ ).

Вместе с элиминацией провоспалительных цитокинов во время УФ нами выявлено и снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-4. С одной стороны, это согласуется с представлениями о балансе про- и противовоспалительных медиаторов, с другой стороны, в нашей работе мы говорим о гиперпродукции провоспалительных медиаторов и ослаблении компенсаторно-приспособительных механизмов организма. В этом аспекте было бы предпочтительнее адекватное усиление синтеза противовоспалительного пула медиаторов. Через 20 ч после операции и проведения УФ мы наблюдали незначительную тенденцию к повышению содержания ИЛ-4 в плазме обследованных пациентов. По-видимому, это связано с присутствием в циркуляции провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, которые поддерживают синтез ИЛ-4. Нами не установлено взаимосвязи между синтезом ИЛ-4 и ИЛ-6, ИЛ-8, но, по данным некоторых авторов, такая взаимосвязь существует.

При сбалансированном течении воспалительного процесса системная воспалительная реакция ограничивается присутствием и активной наработкой антагонистов. Снижение активности иммунного ответа (снижение уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), наблюдавшееся в группе пациентов после проведения УФ – это доказанный эффект ультрафильтрации. Вместе с тем, снижение содержания ИЛ-4 и отсутствие адекватного роста ИЛ-1 $\alpha$  после УФ может усугубить существующее нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами и осложнить послеоперационный период органной дисфункцией и недостаточностью. В группе пациентов, которым УФ не проводилась, отмечен прирост уровней ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-4 через 6 и 20 ч после ИК, что указывает на адекватную реакцию иммунной системы пациентов на цитокиновую атаку. По-видимому, во время УФ вместе с удалением провоспалительной фракции, фильтрации подвергаются и антагонисты медиаторов воспаления. Однако следует учитывать кинетику наработки противовоспалительных агентов (пиковые значения ИЛ-4 наблюдаются через 24-48 ч, ИЛ-1 $\alpha$ -через 16-18 ч) и большую длительность их действия.

В заключение можно сказать, что УФ способствует элиминации основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , практически не оказывает влияния на

противовоспалительный пул цитокинов, тем самым препятствуя развитию реакции гипервоспаления (рис.б).

В группе пациентов, перенесших операцию с применением ПЗА, отсутствие выраженного изменения концентрации ИЛ-4 может объяснить нам повышенные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  через 20 ч после операции. Однако, несмотря на преобладание провоспалительных медиаторов, у пациентов данной группы не отмечается выраженных клинических признаков системного воспаления. Развитию СВР, по-видимому, препятствует отсутствие влияния аллогенных белковых структур, вследствие отказа от использования донорской крови и ее компонентов, а также аутоэкспфузия собственных клеточных элементов, в результате которой, уменьшается количество собственных активированных клеток крови.

Таким образом, в постперфузионном и в раннем послеоперационном периоде происходит запуск воспалительной реакции и в группе пациентов, оперированных без применения донорской крови, что выражается в достоверном увеличении концентраций провоспалительных цитокинов в плазме крови и ЛИИ. Следует отметить, что наиболее выраженные изменения мы зафиксировали через 6 ч после операции. В этот период, как было показано выше, наибольший вклад в развитие СВР вносит ИК. Но даже через 6 ч, по результатам нашего исследования, прослеживается тенденция к меньшей активации СВР у пациентов, которым не переливали донорскую кровь и ее препараты. Данные литературных источников по этой теме крайне малочисленны, но результаты нашего исследования совпадают с результатами европейских центров, придерживающихся принципов «бескровной медицины». Это подтверждает нашу гипотезу о том, что отказ от применения аллогенной крови и ее препаратов способствует более сбалансированному функционированию системы гомеостаза и меньшей выраженности воспалительной реакции.

Очевидно что, в раннем послеоперационном периоде у наших пациентов отмечается развитие лабораторных признаков СВР, что выражается в достоверном увеличении плазменных концентраций провоспалительных цитокинов. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов, в конечном счете, может являться ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние больного. Нарушение его может приводить к клинической манифестации заболеваний (рис.б).

Учитывая вышеизложенное, можно говорить о том, что диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается в констатации самого факта повышения или понижения их концентрации у данного больного. Причём, для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания целесообразно определять концентрацию как противо-, так и провоспалительных цитокинов в динамике.

Содержание цитокинов в плазме крови определяется сроками воздействия, отражает динамику патологического процесса. Больные ИБС «вступают» в операционный период с уже имеющейся воспалительной реакцией, которая усугубляется после кардиохирургического вмешательства.



Рис. 6. Механизмы развития и ингибирования системной воспалительной реакции у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения и без него

Примечание: **➔** - прямой ингибирующий эффект; **⋯➔** - опосредованный ингибирующий эффект

Статистически значимое возрастание концентраций основных провоспалительных цитокинов в группах пациентов, перенесших операцию в условиях ИК, по сравнению с группой пациентов, оперированных на работающем сердце, позволяет нам говорить о том, что ИК является ведущим активатором развития СВР после кардиохирургической операции. Вместе с тем, в настоящее время существуют эффективные и безопасные методики, позволяющие минимизировать негативные факторы вмешательств на открытом сердце (рис.6).

## ВЫВОДЫ

1. Механизмы развития системной воспалительной реакции у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, сопряжены с выраженным дисбалансом в содержании провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1ra, ИЛ-4) в крови в отличие от пациентов, которым операция выполнялась на работающем сердце. Главным пусковым моментом при этом служит контакт крови с поверхностью перфузионного контура, приводящий к активации клеток белой крови (нейтрофилов и моноцитов/макрофагов), служащих источниками медиаторов воспаления.

2. Гиперактивация провоспалительного звена цитокинов у пациентов, оперированных в условиях стандартного обеспечения искусственного кровообращения, возникает на фоне неадекватной продукции противовоспалительных медиаторов, которая отсрочена по времени (более 24 ч), что, в свою очередь, определяет выраженный системный характер воспаления.

3. Развитие послеоперационных осложнений сопровождается достоверным повышением концентраций провоспалительных медиаторов в плазме крови пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. ИЛ-8 является маркером послеоперационных инфекционных осложнений. Повышение его концентрации в крови пациентов опережает клинические проявления воспалительного процесса.

4. Ультрафильтрация крови при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения является эффективным методом профилактики и системной воспалительной реакции. Удаление провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) посредством фильтра в значительной мере снижает каскадную активацию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, оказывая благоприятное воздействие на данное важнейшее звено патогенеза системной воспалительной реакции.

5. Предперфузионная заготовка аутокрови, позволяющая исключить из трансфузиологического пособия донорскую кровь и ее компоненты, уменьшает проявления воспалительной реакции за счет меньшей активации синтеза провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8) медиаторов в раннем послеоперационном периоде.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с выраженным провоспалительным и иммуносупрессивным влиянием на организм пациента оперативного вмешательства как в условиях искусственного кровообращения (стандартное обеспечение операции, с применением ультрафильтрации крови и предперфузионного забора аутокрови) так и без него, необходимо стремиться к уменьшению травматичности вмешательства и сокращению времени пребывания пациента в операционной.

2. Степень активации нейтрофильного пула лейкоцитов тесно связана со временем ишемии миокарда, что делает необходимым максимально возможное сокращение времени окклюзии аорты и продолжительности искусственного кровообращения.

3. Во время кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения целесообразно использование методов профилактики системной воспалительной реакции: ультрафильтрация крови показана при планирующемся многососудистом шунтировании, которое связано с длительным искусственным кровообращением, превышающим 120 мин, и продолжительностью времени ишемии миокарда свыше 90 мин; предперфузионный забор аутокрови и полный отказ от переливания донорской крови и ее препаратов показан, как стандартный компонент обеспечения оперативного вмешательства.

4. В раннем послеоперационном периоде большую прогностическую ценность имеет величина лейкоцитарного индекса интоксикации: при значениях индекса более 7 усл.ед. повышается вероятность развития послеоперационных инфекционных осложнений.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вспомогательное кровообращение в лечении тяжелой постперфузионной сердечной недостаточности // Сиб. мед. журнал.- 2002. - Т.17, №3.- С.14-18 (в соавт. с Третьяковым А.Д., Подоксеновым Ю.К., Киселевым В.О., Пономаренко И.В.).

2. Влияние ИК и МУФ крови на содержание цитокинов при хирургической коррекции ВПС // Сиб. мед. журнал.- 2002. - Т.17, №3.- С.19-23 (в соавт. с Мерунко А.А., Паком В.А., Сусловой Т.А., Подоксеновым Ю.К., Ковалевым И.А.).

3. Системный воспалительный ответ у больных, оперированных в условиях ИК и без него // Сборник тез. – “III науч. чтения, посвященные памяти академика Е.Н.Мешалкина”. – г. Новосибирск, – июнь 2002 г. - С.89 (в соавт.с Подоксеновым Ю.К., Евтушенко О.М., Шипулиным В.М.).

4. Влияние предоперационной заготовки крови на показатели гомеостаза у кардиохирургических больных // Сборник тез. – “III науч. чтения, посвященные памяти академика Е.Н.Мешалкина”. – г. Новосибирск, – июнь 2002 г. - С.44-45 (в соавт. с Джаффаровым С.М., Подоксеновым Ю.К., Свирко Ю.С., Шипулиным В.М., Николишиным А.Н.).

5. Экономическая эффективность применения бескровных технологий при кардиохирургических операциях// Сборник тез. – “III науч. чтения, посвященные памяти академика Е.Н.Мешалкина”. – г. Новосибирск, – июнь 2002 г. - С.47-48 (соавт. Джаффаров С.М., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Шипулин В.М., Николишин А.Н., Пономаренко И.В.).

6. Влияние ультрафильтрации крови на медиаторный ответ у кардиохирургических больных // Материалы 8 Всероссийского съезда сердечно-сосуд. хирургов, г.Москва,. 18-22 ноября 2002 г.- С.247 (соавт. Евтушенко О.М., Чумакова С.П., Шипулин В.М.).

7. Воспалительная реакция и ЛИИ у кардиохирургических больных // Материалы 8 Всероссийского съезда сердечно-сосуд. хирургов, г.Москва,- 18-22 ноября 2002 г.- С.251 (в соавт. с Подоксеновым Ю.К., Евтушенко О.М., Шипулиным В.М.).

8. Динамика провоспалительных цитокинов у кардиохирургических больных при различных способах обеспечения операции аортокоронарного шунтирования // Материалы IV Международного конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 15-16 мая 2003 г.). – Томск, 2003. – С. 51–52 (соавт. Чумакова С.П., Синицына В.А.).

9. Цитохимические характеристики нейтрофилов периферической крови у кардиохирургических больных, оперированных с применением искусственного кровообращения и без него // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины», посвященной 50-летию ЧГМА (Чита, 1-2 октября 2003 г.). – Чита, 2003. – С. 116–118 (соавт. Чумакова С.П., Евтушенко О.М., Шипулин В.М., Сорочинская Н.В., Шевцова Н.М.).

10. Показатели кислородного баланса в условиях нормоволемической гемодилюции // Тезисы 9<sup>го</sup> Всероссийского съезда серд.-сосуд. хирургов, г.Москва,-. 18-21 ноября 2003 г.- С.237 (в соавт. с Подоксеновым Ю.К., Свирко Ю.С., Николишиным А.Н., Чумаковой С.П.).

11. Системная воспалительная реакция у кардиохирургических больных, оперированных с использованием кровесберегающих технологий // Тезисы 9<sup>го</sup> Всероссийского съезда сердечно-сосуд. хирургов, г.Москва,-. 18-21 ноября 2003 г.- С.273 (в соавт. с Подоксеновым Ю.К., Свирко Ю.С., Евтушенко О.М., Чумаковой С.П., Шипулиным В.М.).

12. Влияние предоперационной заготовки аутокрови на показатели гомеостаза у кардиохирургических больных // Патол. кровообращения и кардиохирургия.- 2004,- №4.- С.31-35 (соавт. Свирко Ю.С., Шипулин В.М., Подоксенов Ю.К., Джаффаров С.М., Киселев В.О.).

13. Системная воспалительная реакция у кардиохирургических больных, оперированных с использованием кровесберегающих технологий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – Т. 4, № 11. – С. 273 (соавт. Свирко Ю.С., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Евтушенко О.М., Сулова Т.Е., Чумакова С.П.).

14. Влияние искусственного кровообращения на кислородзависимую бактерицидность нейтрофилов у кардиохирургических больных // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – Т. 4, № 11. – С. 237 (соавт.. Евтушенко О.М., Шипулин В.М., Чумакова С.П.).

15. Мобилизация функциональных возможностей нейтрофильных гранулоцитов при формировании системной воспалительной реакции после операций аортокоронарного шунтирования // Материалы второй Всероссийской научно-практической конференции «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты» (Новосибирск 5-7 октября 2004 г.). – Новосибирск, 2004. – С. 26–27 (соавт. Евтушенко О.М., Шипулин В.М., Перевозчикова Т.В., Чумакова С.П.).

16. Влияние предоперационной заготовки крови на выраженность системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных // Материалы IV Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям, г. Дмитров,- 1-3 октября 2004 г. (в соавт. со Свирко Ю.С., Подоксеновым Ю.К., Шипулиным В.М., Пономаренко И.В.).

17. Характеристика цитокинового профиля у больных после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения // Материалы научной конференции с международным участием «Новые оперативные технологии (анатомические, экспериментальные и клинические аспекты)» (Томск 6-8 октября 2004 г.). – Томск, 2004. – С. 134–137 (соавт. Евтушенко О.М., Шипулин В.М., Чумакова С.П., Сулова Т.Е.).

18. Повреждение сосудистого эндотелия факторами бактерицидности нейтрофилов у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения и без него // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – Т. 5, № 11. – С. 221 (соавт. Евтушенко О.М, Шипулин В.М., Чумакова С.П.).

19. Роль нейтрофилов в деструкции сосудистого эндотелия при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Бюл. сибирской медицины. – 2005. – № 4. – С. 49–53 (соавт. Новицкий В.В., Уразова О.И., Шипулин В.М., Чумакова С.П.).

20. Взаимосвязь цитокинов и факторов бактерицидности нейтрофилов у кардиохирургических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Вестник РАМН. – 2006. – № 6. – С. 13–18 (соавт. Новицкий В.В., Шипулин В.М., Уразова О.И., Чумакова С.П., Евтушенко О.М., Перевозчикова Т.В., Сулова Т.Е).

21. Предоперационная заготовка аутокрови у кардиохирургических больных // Тез. 10<sup>-го</sup> Всероссийского съезда сердечно-сосуд. хирургов, г.Москва,- 10-13 ноября 2004 г.- С.270 (в соавт. со Свирко Ю.С., Подоксеновым Ю.К., Шипулиным В.М.).

22. Effects of preoperative blood collection on systemic inflammatory response in cardiac surgery patient // Abstr. 11-th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology,- Italy.- June 8th-11th. 2005. – P.15 (Co-authors: Shipulin V., Ponomarenko I., Podoxenov Y., Svirko J.).

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКШ	аорто-коронарное шунтирование
ИК	искусственное кровообращение
ИЛ-1 $\beta$	интерлейкин-1бета
ИЛ-1ra	рецепторный антагонист интерлейкина-1бета
ИЛ-4	интерлейкин-4
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИЛ-8	интерлейкин-8
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ОКЛ	общее количество лейкоцитов
ПЗА	предперфузионный забор аутокрови
СВР	системная воспалительная реакция
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
УФ	ультрафильтрация
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухоли альфа
ЦВД	центральное венозное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений