

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ДИНАМИКУ ЦИТОКИНОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДАХ

А. А. Еременко, А. А. Рагимов, С. А. Порешина, М. А. Бабаев,
Л. И. Винницкий, И. Н. Соловьева

Российский Научный Центр Хирургии РАМН, Москва

Impact of Plasmapheresis on the Time Course of Changes in Cytokines After Operations on the Heart and Great Vessels

A. A. Yeremenko, A. A. Ragimov, S. A. Poreshina, M. A. Babayev, L. I. Vinnitsky, I. N. Solovyeva

Russian Surgery Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования. Изучить влияние плазмафереза на динамику про- и противовоспалительных интерлейкинов и результаты лечения больных после осложненных операций на сердце и магистральных сосудах. **Материалы и методы.** Обследовано 44 пациента. У 33 пациентов интра- и послеоперационный период осложнился длительным искусственным кровообращением, массивной кровопотерей, острым гемолизом, развитием ДВС — синдрома. Перечисленные осложнения послужили основанием для проведения плазмафереза (ПА) в различные сроки послеоперационного периода. Группы пациентов (по 11 больных): 1-я — со СПОН, ПА выполнялся в течение 2 — 6 часов после операции (п/о); 2-я — без СПОН, ПА проводился так же в течение 2 — 6 часов п/о; 3-я — со СПОН, ПА осуществлялся через 16 — 20 часов п/о; 4-я — контрольная (без ПА), ранний п/о период протекал без особенностей. Исследовали интерлейкины (ИЛ) 6, 8 и 10, индекс оксигенации (ИО) после операции (п/о) и в первые послеоперационные (1п/о) сутки, длительность ИК, объемом кровопотери и клиническим течением п/о периода. **Результаты.** Длительность ИК была наибольшей у пациентов 1 группы и превышала этот показатель у больных 2 и 3 групп на 37%, а контрольной — на 130%. Увеличение ИЛ 6 отмечается у всех пациентов. После проведения ПА в ранние сроки ИЛ 6 у пациентов 1 и 2 групп уменьшился на 30%. В 3 группе содержание ИЛ 6 в 1 п/о сутки не изменяется. ИЛ 8 был повышен после операции у всех пациентов. В 1 и 2 группе изменений ИЛ 8 при сравнении значений п/о и в 1 п/о сутки не найдено. Содержание ИЛ 8 в 1 п/о сутки у пациентов 3 группы превышало п/о уровень в 5 раз. Выявлена корреляция между уровнем ИЛ 8 и ИО п/о и в 1 п/о сутки у пациентов с развитием СПОН. Уровень ИЛ 10 был выше у пациентов без развития СПОН. К 1 п/о суткам в 1, 2 и 4 группе выявлено достоверное уменьшение концентрации ИЛ 10 по сравнению с п/о уровнем. У больных 3 группы содержание ИЛ 10 не изменяется. **Заключение.** Системный воспалительный ответ, сопровождающийся увеличением про- и противовоспалительных ИЛ, развивается у всех пациентов, перенесших операцию в условиях ИК. Последующее развитие СПОН определяется выраженностью дисбаланса между альтернативными пулами цитокинов. Корреляция между ИЛ 8 и ИО свидетельствует о важной роли этого цитокина в развитии послеоперационной дыхательной недостаточности. Показаниями к проведению ПА являются факторы высокого риска развития СПОН (кровопотеря более 26 мл/кг, длительный период ИК — более 165 мин). Проведение ПА в ранние сроки препятствует развитию СПОН и снижает летальность до 2%. При последующем прогрессировании СПОН летальность при раннем ПА составляет 28%, при отсроченном — 42%.

Objective. To assess the impact of plasmapheresis on the time course of changes in pro- and anti-inflammatory interleukins and the results of treatment in patients after complicated operations on the heart and great vessels. **Material and Methods.** 44 patients were examined. In 33 patients, the intra- and postoperative period was complicated by a prolonged extracorporeal circulation (EC), massive blood loss, acute hemolysis, the development of disseminated intravascular coagulation. The above complications gave grounds to perform plasmapheresis (PA) in different postoperative periods. The patients were equally divided into 4 groups (each containing 11 patients): 1) patients with multiple organ dysfunction (MOD), in whom PA was conducted within 2–6 hours after surgery; 2) those without MOD, in whom PA was also performed within 2–6 hours after surgery; 3) those with MOD in whom PA was made 16–20 hours after surgery; 4) a control group (receiving no PA), the early postoperative period was normal. Interleukins (IL) 6, 8, and 10 and the oxygenation index (OI) after surgery and in the first 24 postoperative hours, the duration of EC, the volume of blood loss, and a postoperative clinical period were studied. **Results.** The duration of EC was highest in Group 1 patients and 37 and 130% greater in Groups 2 and 3, respectively. The elevated levels of IL-6 were noted in all the patients. In the early post-PA periods, the content of IL-6 was decreased by 30% in Groups 1 and 2 patients. In Group 3, the level of IL-6 remained unchanged within the first 24 hours. The postoperative concentration of IL-8 was increased in all the patients. There were no changes in the content of IL-8 after surgery and within the first 12 hours. In Group 3 patients, the level of IL-8 within the first 24 hours was 5 times higher than that observed just after surgery. In patients with developed MOD, a correlation was found between IL-8 and OI postoperatively and within the first 24 hours after surgery. The level of IL-10 was higher in patients without developed MOD. Groups 1, 2, and 4 showed a significant decrease in the concentration of IL-10 by the first 24 postoperative hours as compared with the baseline values. The content of IL-10 remained unchanged in Group 3 patients. **Conclusion.** A systemic inflammatory response accompanied by the elevated levels of pro- and anti-inflammatory IL develops in all the patients undergoing surgery under EC. The subsequent development of MOD is determined by the imbalance between the alternative pools of cytokines. The correlation between the levels of IL-8 and OI suggests that this cytokine plays an important role in the development of postoperative respiratory failure. Indications for the use of PA are high risk factors of MOD (blood loss, more than 26 ml/kg; the duration of EC, more than 165 min). PA performed in early postoperative periods prevents the development of MOD and reduces mortality rates up to 2%. With subsequent progression of MOD, the mortality rates are 28 and 42% with early and late PA, respectively.

Различные осложнения, сопровождающиеся развитием полиорганной дисфункции, при оперативных вмешательствах на сердце и магистральных сосудах возникают в 3–5% случаев [1]. Как правило, этому способствует длительный период искусственного кровообращения, острый внутрисосудистый гемолиз, синдром массивной кровопотери и гемотрансфузии, развитие циркуляторных расстройств во время и после операции, шок различной этиологии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [2, 3].

Перечисленные осложнения могут приводить к возникновению системного воспалительного ответа (СВО) с последующим развитием синдрома полиорганной недостаточности. Полагают, что одним из важнейших факторов в развитии системного воспалительного ответа является выброс интерлейкинов, которые продуцируются моноцитами, лимфоцитами, фибробластами и клетками пораженного эндотелия [4, 5, 6].

Цитокины взаимодействуют со специфическими рецепторами и являются ключевыми медиаторами в повреждении органов и тканей, способствующими развитию выраженной органной дисфункции. По данным литературы, воспаление и иммунный ответ сопряжены с секрецией как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов [4, 7].

Провоспалительные цитокины оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки с последующим увеличением микроваскулярной проницаемости и аккумуляцией нейтрофилов. Высокие значения ИЛ 8 выявляются у пациентов с повреждением легочной ткани [2, 3, 8, 9].

Противовоспалительные цитокины могут тормозить выделение провоспалительных интерлейкинов. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов имеет существенное значение в развитии воспалительного ответа и влияет на результаты лечения [5, 6, 10, 11].

Преобладание гуморальных составляющих в патогенезе СВО свидетельствует о целесообразности включения экстракорпоральных методов детоксикации (ЭКД), в частности плазмафереза (ПА), в программу лечения [12, 13, 14, 15, 16].

Цель исследования: изучить влияние плазмафереза на динамику про- и противовоспалительных интерлейкинов и результаты лечения больных после осложненных операций на сердце и магистральных сосудах.

Материалы и методы

В исследование включены 44 пациента, из них 30 мужчин (69%), 14 женщин (31%) в возрасте от 16 до 75 лет ($52 \pm 2,4$).

У 33 пациентов, оперированных в 2003–2004 гг., отмечалось осложненное течение интра- и послеоперационного пери-

ода. Контрольную группу составили 11 больных с неосложненным течением операционного и послеоперационного периодов.

Были выполнены следующие оперативные вмешательства: протезирование различных отделов аорты – 11 пациентов (25%), шунтирование коронарных сосудов – 16 пациентов (36%), протезирование клапанов сердца – 7 пациентов (16%), сочетанные операции: корригирующие вмешательства на клапанах и коронарных сосудах – 8 пациентов (18%); шунтирование и протезирование клапанов с имплантацией экстракардиального каркаса (ЭКК) – 2 пациента (5 %).

Во время операции и в раннем послеоперационном периоде у 33 пациентов отмечались следующие осложнения, которые послужили основанием для проведения плазмафереза в различные сроки послеоперационного периода:

- длительное и/или повторное ИК – 12 пациентов (27%);
- массивная кровопотеря – 13 пациентов (28%);
- острый гемолиз (более 150 мг%) – 9 пациентов (20%);
- кровотечение с последующей рестернотомией – 8 пациентов (19%);
- анафилактические реакции – 8 пациентов (19%);
- развитие ДВС-синдрома – 3 пациентов (8%).

В зависимости от времени начала ПА и наличия СПОН пациенты были разделены на следующие группы (по 11 больных в каждой):

- 1-я группа – пациенты, у которых плазмаферез выполнялся в течение 2–6 часов после операции с последующим развитием СПОН;
- 2-я группа – больные без развития СПОН, которым плазмаферез проводился так же в течение 2–6 часов после оперативного вмешательства;
- 3-я группа – с отсроченным развитием СПОН, плазмаферез осуществлялся через 16–20 часов после операции;
- 4-я группа – контрольная (без плазмафереза), пациенты, у которых ранний послеоперационный период протекал без особенностей.

ПА выполняли по стандартной методике с помощью сепараторов крови «Ultralite», «PCS-2» (фирма «Haemonetics», США). Объем удаляемой плазмы составил 31–32 мл на кг массы тела больного (0,6 и более ОЦП). Аппаратный плазмаферез проводили в автоматическом режиме с учетом массы тела больного, уровня гематокрита и параметров гемодинамики. За один цикл удаляли от 100 до 250 мл плазмы. Параллельно проводили адекватное замещение коллоидными растворами, донорской плазмой и раствором 10% альбумина в пределах 75–150% удаленного объема плазмы. Проводили исследования уровня интерлейкинов 6, 8 и 10 и индекса оксигенации (ИО= $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) после операции, после проведения плазмафереза и в первые послеоперационные сутки. Определение проводили однофазным иммуноферментным анализом по методу ELISA с использованием наборов фирмы «BioSource International» (Бельгия) на спектрофотометре E – Liza Mat 3000 фирмы «DRG» (США). Результаты сопоставляли с длительностью искусственного кровообращения, объемом кровопотери и клиническим течением послеоперационного периода.

Полученные данные обрабатывали методами параметрической статистики с помощью программы Biostat и пакета программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты и обсуждение

При анализе влияния длительности ИК и объема кровопотери (табл. 1) на течение раннего послеоперационного периода было обнаружено, что у па-

Таблица 1

Длительность искусственного кровообращения и объем кровопотери у пациентов исследуемых групп

Группы пациентов	Искусственное кровообращение (мин)	Объем кровопотери (мл/кг)
1-я группа (ранний ПА со СПОН)	225±21 ^{1,2}	37±6 ³
2-я группа (ранний ПА без СПОН)	165±18 ¹	34±5 ³
3-я группа (отсроченный ПА со СПОН)	167±17 ¹	26±7 ³
4-я группа (контрольная, неосложненное течение)	99±8	11±2

Примечание. $p < 0,05$: ¹ – 1-я и 2-я, 1-я и 3-я группы; ² – 1-я и 4-я, 2-я и 4-я, 3-я и 4-я группы; ³ – 1-я и 4-я, 2-я и 4-я, 3-я и 4-я группы.

Таблица 2

Динамика уровня ИЛ 6 в течение первых послеоперационных суток

Группы пациентов	После операции (пг/мл)	После ПА (пг/мл)	1 п/о сутки (пг/мл)
1-я группа (ранний ПА со СПОН)	344,8±61,0	243,2±25,3	137,2±13,7 ¹
2-я группа (ранний ПА без СПОН)	381,3±32,4	285,7±49,6	252,8±38,1 ^{2,3}
3-я группа (отсроченный ПА со СПОН)	393,1±33,5	–	304,2±59,7 ²
4-я группа (контрольная, неосложненное течение)	357,5±37,0	–	248,5±40,1 ^{2,3}

Примечание. $p < 0,05$: ¹ – 1-я группа п/о и 1-я группа первые п/о сут., 1-я группа после ПА и 1-я группа первые п/о сут.; ² – 1-я и 2-я, 1-я и 3-я, 1-я и 4-я группы первые п/о сут.; ³ – 4-я группа п/о и 4-я группа первые п/о сут., 2-я группа п/о и 2-я группа первые п/о сут.

Таблица 3

Динамика уровня ИЛ 8 в течение первых послеоперационных суток

Группы пациентов	После операции (пг/мл)	После ПА (пг/мл)	1 п/о сутки (пг/мл)
1-я группа (ранний ПА со СПОН)	21,7±3,6	9,91±3,7 ¹	14,5±5,8 ¹
2-я группа (ранний ПА без СПОН)	15,5±4,2	19,8±8,2	9,6±1,6 ¹
3-я группа (отсроченный ПА со СПОН)	4,2±0,8 ²	–	22,5±8,2 ³
4-я группа (контрольная, неосложненное течение)	18,25±4,8	–	12,9±4,6 ¹

Примечание. $p < 0,05$: ¹ – группа п/о и 1-я группа после ПА, 1-я и 3-я, 2-я и 3-я, 3-я и 4-я группы первые п/о; ² – 2-я и 3-я, 1-я и 3-я, 3-я и 4-я группы п/о; ³ – 3-я группа п/о и 3-я группа первые п/о сут.

пациентов 1-ой группы сочетание длительного ИК (в 2,2 раза длиннее контрольной группы) и значительной кровопотери, превышавшей более чем в 3 раза этот же показатель в контроле, сопровождалось развитием СПОН, несмотря на проведение плазмафереза в первые часы после операции. При сравнении с пациентами 1-ой группы, во 2-ой группе длительность ИК была достоверно ниже на 37% при практически равном объеме интраоперационной кровопотери. Проведение раннего плазмафереза у пациентов этой группы позволило избежать последующее развитие СПОН. По сравнению с 1-ой и 2-ой группой у больных 3-ей группы объем кровопотери был значительно меньше, однако изменения статистически не достоверны. По длительности ИК больные этой группы сравнимы со 2-ой. Вместе с тем, в раннем послеоперационном периоде у них отмечались осложнения, которые явились показанием для проведения отсроченного плазмафереза (продолжающееся кровотечение, потребовавшее рестернотомии, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность с последующим развитием СПОН).

После операции отмечается выраженное увеличение содержания провоспалительного ИЛ 6 у пациентов всех групп (табл. 2). Достоверной разницы между этими значениями не выявлено. После проведения плазмафереза концентрация интерлейкина 6 у пациентов 1-ой и 2-ой групп снизилась. На следующие сутки содержание дан-

ного цитокина у больных с последующим развитием СПОН продолжало уменьшаться и стало достоверно ($p < 0,05$) ниже этого показателя у пациентов без СПОН и контрольной группы. У больных, которым плазмаферез проводился отсрочено, содержание ИЛ 6 в первые послеоперационные сутки практически не изменяется.

Послеоперационный уровень ИЛ 8 у пациентов, которым плазмаферез проводился отсрочено, был достоверно ниже при сравнении с остальными группами (табл. 3). У больных, которым плазмаферез выполняли в ранние сроки, достоверных изменений концентрации ИЛ 8 при сравнении значений после оперативного вмешательства и в первые послеоперационные сутки не найдено. Содержание данного цитокина в первые послеоперационные сутки у пациентов, которым плазмаферез проводили отсрочено, достоверно превышало как послеоперационный уровень, так и его концентрацию у остальных больных.

У пациентов 1-ой группы достоверная корреляция между уровнем ИЛ 8 и ИО наблюдалась в первые часы после операции ($r = 0,97$) и к концу первых суток после проведения ПА ($r = 0,67$).

В группе пациентов, которым проводили ранний плазмаферез и СПОН впоследствии не развивался, коэффициент корреляции после операции был ниже и составил $r = 0,54$. В первые по-

Динамика уровня ИЛ 10 в течение первых послеоперационных суток

Группы пациентов	После операции (пг/мл)	После ПА (пг/мл)	1 п/о сутки (пг/мл)
1 группа (ранний ПА со СПОН)	56,15±21,33	7,10±2,60 ²	1,28±0,47 ⁴
2 группа (ранний ПА без СПОН)	130,7±30,6 ¹	73,9±33,6	1,5±0,4 ⁴
3 группа (отсроченный ПА со СПОН)	12,9±3,2 ³	—	5,2±3,1
4 группа (контрольная, неосложненное течение)	52,39±23,13	—	3,80±2,13 ⁴

Примечание. $p < 0,05$: ¹ — 1 и 2, 2 и 3, 2 и 4 группы п/о; ² — 1 группа п/о и 1 группа после ПА; ³ — 1 и 3, 3 и 4 группы п/о; ⁴ — 1 группа после ПА и 1 группа первые п/о сут.

Таблица 5

Тяжесть состояния пациентов по шкале Маршалла в первые и третьи послеоперационные сутки и летальность в зависимости от времени проведения плазмафереза

Параметры	1 группа (ранний ПА со СПОН)	2 группа (ранний ПА без СПОН)	3 группа (отсроченный ПА со СПОН)	4 группа (контроль)
Летальность	28 %	2 % ³	42 % ^{3,4}	—
Баллы по шкале Маршалла (1 сут)	11,2±0,9 ¹	6,3±0,4 ²	3,5±0,2	2,2±0,2
Баллы по шкале Маршалла (3 сут)	9,2±1,5	2,8±0,7 ⁵	14,4±1,3 ⁵	—

Примечание. $p < 0,05$: ¹ — 1 и 2 группы, 1 и 3 группы, 1 и 4 группы; ² — 2 и 3 группы, 2 и 4 группы; ³ — 1 и 2 группы, 1 и 3 группы; ⁴ — 2 и 3 группы; ⁵ — 2 группа первые п/о сут. и 2 группа третьи п/о сут., 3 группа 1 п/о сут. и 3 группа третьи п/о сут.

слеоперационные сутки достоверной корреляции между ИЛ 8 и индексом оксигенации у пациентов второй группы не установлено. У пациентов, которым плазмаферез проводился отсрочено, корреляционная зависимость между уровнем ИЛ 8 и индексом оксигенации после операции и в первые послеоперационные сутки составили $r = 0,34$ и $r = 0,51$ ($p < 0,05$), соответственно. Корреляционной зависимости у пациентов контрольной группы после операции и в первые послеоперационные сутки не найдено.

В группе пациентов, которым плазмаферез проводили в ранние сроки, уровень противовоспалительного ИЛ 10 (табл. 4) у больных без последующего развития синдрома полиорганной недостаточности был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных со СПОН и контрольной группы. Наиболее низкая концентрация ИЛ 10 после оперативного вмешательства выявлена у пациентов, которым плазмаферез выполняли отсрочено (через 16–20 часов после операции). После проведения процедуры ПА содержание ИЛ 10 у пациентов первой и второй групп снижалось, достоверно ($p < 0,05$) отличаясь между собой. К первым послеоперационным суткам у пациентов 1-ой, 2-ой и контрольной групп выявлено достоверное уменьшение концентрации ИЛ 10 по сравнению с послеоперационным уровнем. У пациентов 3-ей группы содержание ИЛ 10 достоверно не изменяется.

Результаты оценки тяжести состояния пациентов по шкале Маршалла в первые и третьи послеоперационные сутки и летальности в зависимости от времени проведения плазмафереза и сроков развития СПОН представлены в табл. 5. Установлено, что в первой группе (ПА выполняли в течение 2–6 часов после оперативного вмешательства с после-

дующим развитием СПОН) летальность составила 28% при тяжести состояния 11,2 балла, тяжесть состояния в первые и третьи послеоперационные сутки достоверно не отличалась. У пациентов 2-ой группы при тяжести состояния, оцениваемой в 6,3 балла, летальность — 2%. К 3-им суткам отмечено достоверное снижение тяжести состояния пациентов и отсутствие развития, в последующем, синдрома полиорганной недостаточности. У больных 3-ей группы тяжесть состояния достоверно нарастала к третьим суткам, что соответствовало прогрессированию СПОН и обусловило отсроченное проведение ПА. Это объясняет наибольшую летальность, составляющую 42%.

Проведенные исследования показали, что оперативные вмешательства с искусственным кровообращением приводят к активации системного воспалительного ответа.

К основным факторам интраоперационного риска развития СПОН относятся длительное ИК и массивная кровопотеря, а в послеоперационном периоде — прежде всего развитие дыхательной недостаточности и циркуляторных расстройств. У пациентов с развитием СПОН, несмотря на раннее проведение ПА (1-я группа), имело место сочетание длительного периода ИК и значительной кровопотери. Менее продолжительное ИК при практически равном объеме кровопотери у пациентов 2-ой группы объясняют отсутствие развития СПОН.

Отсутствие достоверных различий между группами в послеоперационном уровне ИЛ 6 дает возможность предположить одинаковую интенсивность активации СВО. Полученные результаты могут свидетельствовать, что сам факт проведения оперативного вмешательства в условиях ИК вне зависимости от его длительности являет-

ся пусковым механизмом синтеза провоспалительных цитокинов и запуска СВО.

У пациентов всех групп после операции было выявлено повышение уровня ИЛ 8, наиболее выраженное у больных 1-ой группы с последующим развитием СПОН. Значение ИЛ 8 превышало уровни 1-ой, 3-ей и контрольной групп на 30, 81 и 16%, соответственно, что указывает на запуск цитокинового каскада и нарушение легочной реперфузии при операциях в условиях искусственного кровообращения [3, 9].

Выраженная степень дисфункции дыхательной системы после оперативного вмешательства и, как следствие, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, отмечались у пациентов 1-ой группы с более длительным периодом ИК и последующим развитием СПОН. Это подтверждается выявленной сильной корреляционной зависимостью после операции между уровнем ИЛ 8 и индексом оксигенации. У пациентов без последующего развития СПОН (2-ая группа) корреляционная зависимость после операции была средней силы, а в первые послеоперационные сутки не выявлялась. У пациентов 3-ей группы отмечался низкий уровень ИЛ 8 и корреляционной зависимости слабой силы в первые часы после оперативного вмешательства. В дальнейшем наблюдается возрастание данного интерлейкина, что соответствовало клинике прогрессирования дыхательной недостаточности.

Большинство авторов рассматривают развитие СПОН как показатель дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Данные литературы подтверждают результаты наших исследований [4, 5, 9].

У пациентов 1-ой и контрольной групп уровень противовоспалительного ИЛ 10 не отличался. Наряду с этим, у больных с развитием СПОН был самый продолжительный период ИК и максимальный объем кровопотери. Более выраженное и длительное воздействие стрессового фактора у пациентов 1-ой группы в сочетании с невысоким уровнем ИЛ 10 может свидетельствовать о нарушении равновесия между пулами про- и противовоспалительных медиаторов, что способствует в последствии развитию СПОН.

Пациенты 2-ой и 3-ей групп не отличаются по длительности ИК и объему кровопотери. Тем не менее, послеоперационный уровень ИЛ 10 у пациентов без последующего развития СПОН превышал значение этого показателя у больных 3-ей группы в 10 раз. Это свидетельствует о важной роли уровня противовоспалительных интерлейкинов в предотвращении развития СПОН.

Полученные результаты указывают на значительный дисбаланс цитокинов у пациентов с последующим развитием СПОН, особенно выраженный у больных с осложненным течением послеоперационного периода (3-я группа).

После проведения ПА в первые часы после операции у пациентов 1-ой и 2-ой групп выявлено уменьшение уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Снижение содержания у этих пациентов провоспалительного ИЛ 6 может свидетельствовать об уменьшении выраженности СВО. Уменьшение концентрации противовоспалительного цитокина (ИЛ 10) можно объяснить пропорциональным удалением медиаторов обоих типов при проведении процедуры. Это подтверждается тем, что у пациентов без последующего развития СПОН после ПА уровень ИЛ 10 превышал его содержание у пациентов 1-ой группы на 90,5% при отсутствии достоверной разницы в значениях провоспалительных ИЛ 6 и 8. Данные результаты указывают на сохранение баланса про- и противовоспалительных цитокинов после проведения процедуры у пациентов, что препятствует последующему развитию СПОН.

Значения ИЛ 10 также уменьшались у пациентов 1-ой, 2-ой и контрольной групп. Отсутствие достоверной разницы между уровнями ИЛ 6 и 10 у пациентов без последующего развития СПОН и контролем может указывать на устойчивый баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Сохранение этого равновесия может препятствовать развитию СПОН.

У пациентов с менее выраженными факторами интраоперационного риска и осложненным течением послеоперационного периода (3-я группа) достоверные изменения содержания ИЛ 6 и 10 не выявлены. Это свидетельствует об отсутствии изменений интенсивности СВО в ранние сроки после операции. В течение последующих 24 часов после оперативного вмешательства отмечено пятикратное увеличение содержания ИЛ 8. Следовательно, для этих пациентов характерно суммарное увеличение провоспалительных цитокинов при отсутствии изменения концентрации противовоспалительных, что объясняет развитие СПОН в поздние сроки послеоперационного периода.

Проведенный анализ состояния и летальности пациентов показал, что система оценки выраженности СПОН по шкале Маршалла может служить прогностическим критерием у пациентов после осложненных оперативных вмешательств на сердце и магистральных сосудах. В частности, у больных 1-ой группы при наличии показаний к раннему плазмаферезу более высокие баллы по шкале Маршалла в первые послеоперационные сутки и незначительное их снижение к третьим суткам сопровождается относительно высоким уровнем летальности (28%).

Во 2-ой группе отмечался менее длительный период ИК и меньший объем кровопотери, что позволяет предположить не столь выраженное повреждающее воздействие. Этому соответствуют более низкие баллы по шкале Маршалла в первые послеоперационные сутки. Уменьшение тяжести

состояния пациентов к третьим послеоперационным суткам и низкий показатель летальности у данных пациентов (2%) свидетельствует об эффективности проведения ПА в ранние сроки. Сохранение активности СВО в раннем послеоперационном периоде у больных 3-ей группы сопровождается нарастанием СПОН, что проявляется увеличением тяжести состояния пациента к третьим послеоперационным суткам и наибольшим показателем госпитальной летальности (42%).

Выводы

1. Системный воспалительный ответ сопровождается увеличением про- и противовоспалительных цитокинов и наблюдается у всех пациентов, перенесших операцию в условиях искусственного кровообращения. К основным факторам риска активации системного воспалительного ответа относятся интраоперационная кровопотеря более 26 мл/кг,

длительный период искусственного кровообращения — более 165 мин, а также осложнения раннего послеоперационного периода (сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, послеоперационное кровотечение).

2. Развитие системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной недостаточности определяется степенью выброса воспалительных медиаторов и дисбалансом между их про- и противовоспалительными пулами. Проведение плазмафереза приводит к пропорциональному удалению медиаторов обоих типов.

3. Эффективная комплексная терапия с включением ПА в ранние сроки у больных после осложненных операций на сердце и магистральных сосудах позволяет избежать развития СПОН и снижает летальность до 2%. У пациентов с последующим прогрессированием СПОН летальность при выполнении плазмафереза в ранние сроки составляет 28%, в случаях отсроченного ПА — 42%.

Литература

1. Ярустовский М. Б., Григорьянц Р. Г., Тимохов В. С. и др. Оценка эффективности постоянной почечной заместительной терапии у больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций на сердце и сосудах. *Анестезиология и реаниматология* 2002; 2: 49–54.
2. Яковлева И. И., Тимохов В. С. Патогенез и лечение респираторного дистресс-синдрома взрослых у больных с полиорганной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология* 1996; 1: 75–81.
3. Bauer T. T., Monton C., Torres A. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia and controls. *Thorax* 2000; 55 (1): 46–52.
4. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 163–170.
5. Sabloizki A., Stenke T., Schubert S. et al. Serum cytokine levels as predictors of fatal outcome of severe sepsis following cardiovascular surgery In: 1-st International congress sepsis and multyorgan dysfunction 2003: 8.
6. Vincent J. L. Prevention and therapy of multiple organ failure. *World J. Surg.* 1996; 20: 465–470.
7. Aebert H., Kirchner S., Birnbaum D. E. et al. Endothelial apoptosis is induced by serum of patients after cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 18: 589–593.
8. Шано В. П., Польшамедов Ф. И., Нестеренко А. Н. и др. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома

системного воспалительного ответа. *Анестезиология и реаниматология* 1997; 6: 48–53.

9. Butler J., Ricker G. M., Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 55(2): 552–559.
10. Savaia A., Moore F. A., Moore E. E. et al. Early risk factors for postinjury multiple organ failure *World J. Surg.* 1996; 20: 392–400.
11. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. Change in the ratio of IL-6 to IL-10 predicts a poor outcome with patients SIRS. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1262–1264.
12. Беляков Н. А., Гуревич К. Я., Костюченко А. Л. Концепция экстракорпоральной гемокоррекции. *Эфферент. тер.* 1997; 3 (4): 3–10.
13. Коновалов Г. А. Терапевтический гемаферез в современной медицине. *Эфферент. тер.* 2003; 9 (1): 39–42.
14. Литасова Е. Е., Мухомедова Т. В., Ровина А. К. и др. Эффективность плазмафереза при послеоперационном сепсисе и полиорганной недостаточности у кардиохирургических больных. В кн.: 3 Всерос. съезд сердечнососудистых хирургов. Декабрь 1996 г.: тез. докл.
15. А. Л. Костюченко (ред). *Эфферентная терапия (в комплексном лечении внутренних болезней)*. СПб.: Фолиант; 2003.
16. Karas'kov A. M., Mukhoedova T. V., Lomivorotov V. N. et al. Effectiveness of plasmapheresis and its modifications in the treatment of cardiac surgical patients. *Anest.Reanim.* 2002; 2: 54–57.

Поступила 01.03.05