

Интраоперационная гемокарбоперфузия как метод иммунокоррекции провоспалительных нарушений связанных с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения

К.С. Выхристенко, О.В. Смирнова

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Intraoperative hemocarbo-perfusion as correction of immune disorders associated with cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

K.S. Vykhrystenka, A.U. Smirnova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Целью работы было изучение влияния интраоперационной гемокарбоперфузии (ГКП) на систему иммунитета кардиохирургических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. Исследование проведено по протоколу рандомизированного контролируемого проспективного исследования в параллельных группах.

Обследовано 32 больных, поступивших на плановое хирургическое лечение в отделение кардиохирургии Витебской областной клинической больницы. Больные рандомизированы на 2 группы: 1-ой группе (n=16) в процессе ИК проводили ГКП, 2-ой группе - (n=16) ГКП во время ИК не проводили.

Изучали следующие показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров (CD4+, CD4+CD25+, CD8+, CD8+CD25+, CD25+, CD19+), молекул адгезии на лейкоцитах (αM(CD11b), αX(CD11c)), уровень цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ-γ), C3 и C4 компонентов комплемента в сыворотке крови

Результаты. Применение ГКП во время ИК вызывает снижение количества лимфоцитов CD4+, CD8+, активированных CD25+ клеток, лейкоцитарных адгезинов αM(CD11b), C3 компонента комплемента. Одновременно у пациентов повышается количество CD19+ В-лимфоцитов. Характер изменений цитокинового профиля в обеих группах указывает на развитие системного воспалительного ответа, однако уровень ИЛ-6 в послеоперационном периоде выше в группе ГКП+ИК. Уровень ИЛ-2, ИНФ-γ в группе ГКП+ИК ниже, что предполагает менее выраженные изменения системы иммунитета, способные привести к ССВО.

Вывод. Полученные нами данные указывают на иммунологическую эффективность применения ГКП во время ИК у кардиохирургических больных.

Summary

The *aim* of the work was to compare changes of immune system between patients, who undergoing hemocarbo-perfusion (HCP) during cardiopulmonary bypass and only CPB.

Material and methods. Study was performed by the protocol of open prospective study in parallel groups of patients, which included patients with heart disease requiring surgery using CPB. We examined 32 patients. Patients divided into groups: group 1 consisted of 16 patients, which undergoing HCP during CPB and group 2 - 16 patients who during CPB without HCP. We studied blood cell count, indicators lymphocyte phenotype and activation markers (CD4 +, CD4 + CD25 +, CD8 +, CD8 + CD25 +, CD25 +, CD19 +), adhesion molecules on leukocytes (αM(CD11b), αX(CD11c)), the levels of IL-1b, IL-2, IL-6, INF-γ, C3 and C4 complement components.

Results. Application of HCP during CPB causes a decrease number of lymphocytes CD4 +, CD8 +, CD25 + activated cells, adhesion molecules on leukocytes αM(CD11b), complement C3 component. Simultaneously, the patient has an adaptive component (B-lymphocytes) immunity.

The character of changes of cytokine profile in both groups indicates the development of systemic inflammatory response, but the level of IL-6 in the postoperative period was higher in the first group. The level of IL-2, INF-γ in the first group was smaller than second group, what reduces the risk of SIRS.

Conclusion. HCP have a positive effect on the immune status of the cardiac surgical patients.

Ключевые слова

Система иммунитета, гемокарбоперфузия, искусственное кровообращение

Введение

Искусственное кровообращение (ИК) является необходимым условием кардиохирургических операций. Использование аппарата искусственного кровообращения значительно расширяет спектр вмешательств на сердце и магистральных сосудах.

Однако применение ИК сопряжено с возможными осложнениями. Наиболее тяжелым осложнением является инициация общей воспалительной реакции, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [1, 2].

Степень проявления ССВО варьирует, но вне зависимости от этого является потенциально опасной для пациента [3]. Чрезмерная активация воспалительной реакции может быть причиной многих осложнений в послеоперационном периоде, наиболее тяжелым из которых является полиорганная недостаточность [4].

Развитие системного воспаления после ИК связано с контактом крови с чужеродными поверхностями экстракорпорального контура, не имеющими эндотелиальной выстилки, а также ишемией внутренних органов [5, 6].

В результате контакта крови с воздухом и чужеродными поверхностями контура аппарата искусственного кровообращения активируются гуморальные факторы и клетки системы иммунитета [7].

Система комплемента. Контур ИК лишен свойств сосудистой стенки, которые в норме сдерживают активацию С3 фактора системы комплемента [8]. Активация С3 фактора комплемента, а также воздействие калликрейна, приводят к образованию анафилатоксинов - С3а и С5а компонентов комплемента.

Цитокины. Восстановление кровотока после ишемии внутренних органов связано с выбросом медиаторов воспаления [6, 9]. Во время ИК повышается уровень провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8. Они способны нарушать проницаемость легочного барьера, вызывать отек легких с последующим нарушением оксигенации [10]. ФНО- α приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и дисфункции почек. Наличие в крови провоспалительных

Key words

Immunity, hemocarbo perfusion, cardiopulmonary bypass

цитокинов и эндотоксинов может спровоцировать продукцию NO эндотелиальными клетками, что повышает проницаемость сосудистой стенки и вызывает вазодилатацию, усугубляя течение воспалительного ответа [11, 12, 13].

Эндотоксины. Во время ИК у пациентов развивается чревная гипоперфузия, которая служит причиной повреждения слизистого барьера кишечника и может привести к транслокации микроорганизмов и их эндотоксинов из кишечника в кровяное русло с последующей активацией воспалительного ответа [14]. Эндотоксины, липополисахариды (ЛПС) в комплексе с ЛПС - связывающим белком связываются с CD14 рецепторами макрофагов, что значительно повышает продукцию ими ФНО- α [15]. Кроме этого, бактериальные ЛПС, воздействуя на эндотелиальные клетки, стимулируют образование ИЛ-1 β , ИЛ-6 и других цитокинов воспаления [16].

Молекулы адгезии и реперфузионное повреждение. Факторы комплемента и провоспалительные медиаторы вызывают активацию нейтрофилов, увеличивают количество интегринов на их поверхности [17], повышают экспрессию молекул клеточной адгезии. Это стимулирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и их трансэндотелиальную миграцию с последующим выбросом протеолитических ферментов, лейкотриенов и свободных радикалов кислорода, нарушающих функции других клеток или индуцирующих их апоптоз.

Тромбоциты. Активация тромбоцитов комплексом гликопротеина IIb/IIIa с гепарином, тромбином, компонентами комплемента, плазмином, фактором активации тромбоцитов, адреналином и гипотермией приводит к выделению из них медиаторов воспаления, их агрегации, уменьшению их числа и функциональной активности, и может осложниться послеоперационным кровотечением [18].

Тяжесть системного воспалительного ответа коррелирует со степенью развития послеоперационных осложнений, таких как нарушение функции почек, функции внешнего дыхания, послеоперационные кровотечения, нарушение ритма сердца, развитие полиорганной недостаточности [19].

Возникновение острой почечной недостаточности является распространенным осложнением в результате применения ИК. Около 18% пациентов имеют нарушение функции почек в послеоперационном периоде. [20].

Вследствие искусственного кровообращения происходит повышение капиллярной проницаемости сосудов легких и выход части жидкости из сосудистого русла в интерстиций. ИК снижает комплаинс и функциональную емкость легких, а так же может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [21].

Современные научные исследования сосредоточены на профилактике развития ССВО при применении ИК, так как коррекция связанных с ним нарушений в послеоперационном периоде сопряжена с трудностями [22]. Однако единых стратегий по решению этой проблемы не разработано [23]. Для коррекции и профилактики последствий ИК необходим комплексный мультимодальный подход [24].

Методы экстракорпоральной терапии, к которым относятся гемо-, плазмо- и энтеросорбция, обладают большим потенциалом в коррекции нарушений, вызванных ИК.

Метод гемокарбоперфузии (ГКП) основан на возможности активированных углей извлекать из крови конечные водорастворимые метаболиты (мочевина, креатинин, прямой билирубин, ксенобиотики и др.), способствовать элиминации продуктов промежуточного метаболизма и деградации белков, липо- и гликопротеинов, сорбции продуктов перекисного окисления липидов, связыванию циркулирующих в крови микробных и вирусных тел, а также их токсинов, удалению избытка биогенных аминов, ряда энзимов, циркулирующих иммунных комплексов.

Применение ГКП способствует делигандизации поверхности белков и цитоплазматических мембран клеток от жирорастворимых (гидрофобных) и амфифильных ксенобиотиков, продуктов промежуточного обмена, нормализации транспортной функции белков крови и повышению чувствительности к лекарственным средствам, улучшению функционального состояния мембран эритроцитов и микроциркуляции, деблокированию рецепторов лейкоцитов и нормализации секреции ряда цитокинов и иммуноглобулинов. ГКП способна уменьшать активность синдрома системной воспалительной реакции при септических состояниях.

Изложенное выше определяет актуальность и возможность применения ГКП во время ИК у кардиохирургических пациентов.

Целью работы явилась сравнительная оценка изменений факторов иммунитета у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК с использованием интраоперационной ГКП и без нее.

Материал и методы

Исследование проведено на базе кардиохирургического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» с 2012 по 2015 гг. по протоколу рандомизированного контролируемого проспективного исследования в параллельных группах пациентов. Исследование одобрено комитетом по этике УЗ «Витебская областная клиническая больница». Все пациенты были включены в исследование после получения информированного согласия.

Критерии включения: пациенты с заболеваниями сердца, требующие хирургического вмешательства с использованием ИК.

Критерии исключения: наличие инфекционного процесса, неустранимого источника интоксикации, послеоперационных хирургических осложнений; случаи, требующие повторного оперативного вмешательства, гемотрансфузий; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Обследовано 32 пациента, поступивших на плановое хирургическое лечение в отделение кардиохирургии. Средний возраст пациентов составил 55,6 (52,0; 61,5) лет (Me, 25 и 75 процентиля), из них: мужчин - 22, женщин - 10.

Продолжительность ИК составила 149,5 (122; 161,5) минут. ИК проводили на аппарате Tegumo Advanced Perfusion System 1. Для аппарата ИК использовали контур Sorin Group с покрытием Ph.i.s.i.o (Phosphorylcholin einert surphase). Для первичного заполнения контура аппарата ИК применяли 10% альбумин 400 мл, 15% маннитол 300 мл, 4% раствор NaHCO₃ 100 мл, 6% гидроксипроксиэтилкрахмал 400мл, раствора Рингера 500 мл. Интраоперационно у всех пациентов использовался метилпреднизолон в дозе 1000 мг.

Пациенты были рандомизированы методом лототрона на 2 группы: 1-ю группу составили 16 человек (11 мужчин, 5 женщин, средний возраст 56 (54;62)), которым в процессе ИК проводили гемокарбоперфузию (ГКП), 2-ю группу - 16 пациентов (11 мужчин, 5 женщин, средний возраст 60 (55; 64)), которым проводили ИК без ГКП. Различий между группами по полу и возрасту выявлено не было.

ГКП проводили посредством соединения сброса артериального фильтра аппарата ИК с массообменным устройством гемоперфузии «ГЕ-

МОСБЕЛ» однократного применения (сорбент) через коннекторы типа Луер. Кровь, проходя колонку сорбента, сбрасывалась в жесткий резервуар контура аппарата ИК, проходила систему фильтров и попадала в системный кровоток. Подключение сорбента осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики.

Процедуру сорбции начинали через 30-50 минут после начала работы аппарата ИК, в течение часа через сорбент пропускали до 2-х объемов циркулирующей крови.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили антибиотикотерапию, лечение сердечной патологии и посиндромную терапию согласно протоколам министерства здравоохранения Республики Беларусь. Лекарственные средства, действующие на иммунную систему, и другие экстракорпоральные методы лечения не использовались.

Иммунологические исследования проводили с помощью проточного цитометра Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc. США). Для фенотипирования клеток крови на проточном цитометре использовали моноклональные антитела «Invitrogen Corporation» США. Изучали следующие показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров (CD4+, CD4+CD25+, CD8+, CD8+CD25+, CD25+, CD19+), молекул адгезии на лейкоцитах (α M(CD11b), α X(CD11c)). Цитокины (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ), в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Ви-

тязь Ф300» (Беларусь) и наборов производства ООО Цитокин, Росси и «Вектор-Бест», Россия.

Забор крови проводили до ИК, в первые сутки после операции. Расчет концентраций корректировали с учетом гемодилуции по формуле:

$$C = Ca * Ht0 / Hta,$$

где: C - скорректированное значение, Ca - актуальное значение, Ht0 - исходный гематокрит, Hta - гематокрит на соответствующем этапе.

Статистическая обработка данных произведена с помощью программы Statistica 6.0. Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, а также к качественным признакам применяли непараметрические методы и использовались критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me (Q1; Q3)).

Результаты исследования и обсуждение

Развитие лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы является типичной реакцией организма на операционную травму и применение ИК.

Количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Как видно и таблицы 1 в обеих группах имелись достоверные различия между до и по-

Таблица 1. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула кардиохирургических пациентов

Показатели, абс., тыс/л	1-я группа (ИК+ГКП)		2-я группа (ИК)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Лейкоциты	7,58 (6,4; 8,7)	15,33 (12,25; 18,2)*	6,85 (6,1; 8,2)	16,95 (15,8; 18,15)*
Палочкоядерные нейтрофилы	0,17 (0,069; 0,235)	1,65 (1,08; 2,08)*	0,096 (0,069; 0,152)	1,98 (1,69; 3,269)*
Сегментоядерные нейтрофилы	4 (3,25; 5,4)	10,11 (8,98; 13,46)*	3,81 (3,29; 4,99)	11,83 (11,04; 12,66) *
Лимфоциты	2,26 (1,98; 2,51)	1,38 (0,66; 1,94)*	2,37 (1,64; 2,78)	1,9 (1,91; 2,37)
Моноциты	0,59 (0,41; 0,79)	0,73 (0,41; 1,01)	0,35 (0,268; 0,507)	0,63 (0,34; 0,99)
Эозинофилы	0,07 (0; 0,1)	0 (0; 0)	0,026 (0; 0,146)	0 (0; 0)

Примечание: * - различия по отношению к показателю до операции в группе ($p < 0,05$),

слеоперационными анализами по количеству лейкоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, число которых возрастало, а так же в первой группе (ИК+ГКП) по количеству лимфоцитов, количество которых уменьшалось.

В группе 1-й группе прирост уровня лейкоцитов на первые сутки после операции составил 7,40 (4,75; 9,9) тыс/л, тогда как в группе без ГКП 10,45 (8,65; 11,35) тыс/л, выявлены достоверные отличия между группами ($p < 0,05$). Так же выявлены достоверные различия между 1-2-й группами в приросте абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов: 1,29 (0,96; 1,93) тыс/л в группе ИК+ГКП и 1,9 (1,41; 3,16) тыс/л в группе ИК ($p < 0,05$).

Показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров у пациентов обеих групп до операции и первые сутки после вмешательства представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2 в послеоперационном периоде количество CD4+, CD8+, CD4+CD25+, CD8+CD25+ клеток меньше по сравнению с дооперационным уровнем ($p < 0,05$).

Абсолютное количество лимфоцитов крови, имеющих маркеры CD4+, CD8+, у пациентов первой группы (ИК+ГКП) после операции было меньше по сравнению со второй группой (ИК), 464,8 (203,4; 720,9), 597,6 (265; 924), и 230,4 (163,4; 351,7), 298,3 (156,3; 466,3), соответственно ($p < 0,05$).

Число клеток CD4+ и CD8+, несущих низкоаффинную α -цепь рецептора для ИЛ-2 - CD25+, аналогично, было больше в группе ИК ($p < 0,05$).

Снижение количества лимфоцитов в группе пациентов с использованием ГКП, вероятно, связано с осаждением клеток, а так же их фрагментов на сорбенте.

В то же время количество CD19+ В-лимфоцитов в послеоперационном периоде увеличилось в первые сутки после операции в обеих группах, но разница между до и послеоперационным показателям в группе ИК+ГКП составила 374,3 (134,9; 660,9), а во второй группе только 4,1 (-128; 270,2) ($p < 0,05$).

Нами оценивался уровень лейкоцитарных адгезинов α M(CD11b) α X(CD11c). Связывание лейкоцитарных и эндотелиальных адгезинов

Таблица 2. Показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров у кардиохирургических пациентов

Показатель	1-я группа (ИК+ГКП), кл/мкл		2-я группа (ИК), кл/мкл	
	До операции	После операции	До операции	После операции
CD4+	975,98 (861,6; 1321,9)	298,3 (156,3; 466,3)*	1008,6 (790,2; 1505,2)	597,6 (265; 924)*, **
CD4+CD25+	234,9 (133,6; 267,2)	12,6 (7,7; 19,5)*	251,5(161,6; 348,5)	100,8 (54,4; 243,9) *,**
CD8+	674,6 (543,3; 726,2)	230,4 (163,4; 351,7)*	884,7 (442,4; 1015, 9)	464,8 (203,4; 720,9) *,**
CD8+CD25+	93,3 (79,8; 165,7)	0 (0; 0)*	94,5 (159,8; 513)	26 (0; 80) *,**
CD19+	253 (147,7; 485,1)	729,8 (330,3; 1281,1) *	186,3 (123,9; 587,1)	550,8 (0;1270) **

Примечания: * - различия внутри группы ($p < 0,05$); ** - различия в послеоперационных показателях между группами ($p < 0,05$).

Таблица 3. Молекулы адгезии на лейкоцитах у кардиохирургических пациентов

Показатель	1-я группа (ИК+ГКП), кл/мкл		2-я группа (ИК), кл/мкл	
	До операции	После операции	До операции	После операции
α M(CD11b)	1072 (667,8; 1815,4)	1557,6 (576,2; 2120,9) *	1353 (972,4; 1734,6)	2996,2 (1854; 4065,6) *, **
α X(CD11c)	1926,4 (448,8; 2632,2)	2481,6 (766,5; 3898,9)	2153,5 (343,2; 3801,9)	2984,8 (1932; 5335,2) *,**

Примечания: * - различия внутри группы ($p < 0,05$); ** - различия в послеоперационных показателях между группами ($p < 0,05$).

обеспечивает начальный этап их миграции через стенку сосуда.

В первой группе ИК+ГКП уровень $\alpha M(CD11b)$ составил 1557 (576,2; 2120,9) кл/мкл, а во второй группе ИК - 2996,2 (1854; 4065,6) кл/мкл, уровень $\alpha X(CD11c)$ составил 2481 (766,5; 3898,9) кл/мкл и 2984,8 (1932; 5335,2) кл/мкл в первой и второй группах соответственно. Выявлены достоверные отличия между группами по уровню адгезинов $\alpha M(CD11b)$ и $\alpha X(CD11c)$ ($p < 0,05$).

Уровни оцениваемых нами цитокинов представлены в таблице 4.

В первые сутки после операции наблюдали резкое повышение ИЛ-6 в сыворотке крови в обеих группах, но в группе ГКП+ИК более выраженное. Достоверных различий в уровне ИЛ-2 в первой группе не выявлено, тогда как в группе ИК в послеоперационном периоде уровень ИЛ-2 достоверно выше. При оценке динамики изменений уровня ИЛ-2 выявлены различия. Прирост уровня ИЛ-2 в послеоперационном периоде в первой группе составил 0,52 (-0,93; 1,36), когда во второй группе 1,93 (0,17; 5,3) ($p < 0,05$).

Количество ИНФ- γ в до и послеоперационном периоде внутри групп не отличалось, однако его уровень в послеоперационном периоде был достоверно выше в группе ИК по сравнению с послеоперационным показателем в 1-й группе. В

то же время оперативное вмешательство в обеих группах не привело к изменению уровня ИЛ-1b в сыворотке крови.

Изменение уровня С3 и С4 компонентов комплемента в сыворотке крови представлено в таблице 5.

Содержание С3 компонента комплемента в сыворотке крови значительно возрастало в первые сутки после операции в группе ИК, а в группе ИК+ГКП снижалось. Статистически значимых различий количества С4 компонента комплемента не выявлено.

Таким образом, применение ГКП во время ИК вызывает снижение количества лимфоцитов CD4+, CD8+, активированных CD25+ клеток, лейкоцитарных адгезинов $\alpha M(CD11b)$, а так же вероятнее всего и фрагментов разрушенных во время ИК лимфоцитов, несущих данные молекулы, что позволяет уменьшить патологическую иммунную гиперреактивность, вызванную ИК. Уменьшение количества С3 компонента комплемента, приводит к снижению образованию анафилактиоксинов. Одновременно у пациентов сохраняются компоненты адаптивного (В-лимфоциты) иммунитета.

Характер изменений цитокинового профиля в обеих группах указывает на развитие системного воспалительного ответа, однако уровень ИЛ-6 в послеоперационном периоде выше в

Таблица 4. Показатели уровня цитокинов у кардиохирургических пациентов

Показатель	1-я группа (ИК+ГКП), пг/мл		2-я группа (ИК), пг/мл	
	До операции	После операции	До операции	После операции
ИЛ 1 β	40,9 (38,09; 49,9)	45,45 (14,1; 51,1)	44,03 (37,2; 48,6)	44,72 (33,2; 58,1)
ИЛ 2	3,03 (2,52; 3,58)	3,31 (2,54; 3,89)	2,54 (1,01; 2,79)	4,23 (2,04; 7,3) *
ИЛ 6	11,21 (9,32; 19,1)	184,43 (86,3; 264,7) *	5,37 (2,39; 13,13)	109 (60,3; 135,8) *, **
ИНФ γ	7,8 (6,41; 8,96)	6,61 (3,97; 8,21)	8,39 (6,91; 16,77)	9,2 (5,39; 12,1)**

Примечания: * - различия внутри группы ($p < 0,05$); ** - различия в послеоперационных показателях между группами ($p < 0,05$).

Таблица 5. Уровень С3 и С4 компонентов комплемента в сыворотке крови у кардиохирургических пациентов

Показатель	1-я группа (ИК+ГКП), г/л		2-я группа (ИК), г/л	
	До операции	После операции	До операции	После операции
С3	750,5 (192,4; 1090)	278,3 (191,9; 424,8)*	809,1 (688,2; 832,8)	1045,9 (829,7; 1111,9) *, **
С4	436,2 (408,3; 444,8)	475,8 (364,1; 600,1)	432,9 (325,2; 562)	562 (402,1; 713)

Примечания: * - различия внутри группы ($p < 0,05$); ** - различия в послеоперационных показателях между группами ($p < 0,05$).

группе ГКП+ИК, что вероятнее всего является положительным моментом в связи с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов. Уровень ИЛ-2, ИНФ- γ в группе ГКП+ИК меньше, что предполагает менее выраженные изменения системы иммунитета, способные привести к ССВО.

Вывод

Применение метода гемокарбоперфузии для профилактики нарушений, обусловленных операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения, оказывает положительной эффект на послеоперационный иммунный статус кардиохирургических пациентов.

Литература

1. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al. Inflammatory Response After Coronary Revascularization With or Without Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000; V.64: 1198-1204.
2. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion.* 2004; V.19: S5-12.
3. Cameron D. Leukocyte and Endothelial Activation in a Laboratory Model of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; V.27: S1-S5.
4. Cremer J, Martin M, Redl H. et al. Myocardial «hybrid» revascularisation with minimally invasive direct coronary artery bypass grafting combined with coronary angioplasty: preliminary results of a multicentre study. *Ann Thorac Surg.* 1996; V.61: 1714-1720.
5. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. Effects of anesthetic choice on inflammatory response in cardiac surgery *Anesthesiology* 2002; V.97: 215-252.
6. Asimakopoulos G. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Perfusion* 1999; V.14: 269-277.
7. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: S715-S720.
8. T Richard P. Whitlock, Simon Chan., et al. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2008; V.92: II-347-II-353.
9. Worrall NK, Chang K, LeJeune WS, Misko TP, Sullivan PM, Ferguson TB, Jr, Williamson JR. TNF-alpha causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol.* 1997 Dec; 273(6 Pt 2): H2565-H2574
10. De Mendonça-Filho HT, et al. Circulating levels of macrophage migration inhibitory factor are associated with mild pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Shock.* 2004; 22: 533-537.
11. Donnelly RP, Freeman SL, Hayes MP. Inhibition of IL-10 expression by IFN-gamma up-regulates transcription of TNF-alpha in human monocytes. *J Immunol.* 1995 Aug 1; 155(3): 1420-1427.
12. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(2): S715-S720.
13. Riddington D.W., Venkatesh B., Boivin C.M. et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Am Med Assoc* 1996; V.275: 1007-1012.
14. Prondzinsky R, Knupfer A, Loppnow H, et al. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 760-766.
15. Ilton MK, Langton PE, Taylor ML, et al. Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 118(5): 930-937.
16. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1999; 43: 860-878..
17. Hall R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27: 983-1033.
18. Wahba A, Rothe G, Lodes H, Barlage S, Schmitz G, Birnbaum DE. Effects of extracorporeal circulation and heparin on the phenotype of platelet surface antigens following heart surgery. *Thromb Res* 2000; 97: 379-386.
19. Pickering JW, James MT, Palmer SC. Am Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies *J Kidney Dis.* 2015 Feb; 65(2): 283-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.008. Epub 2014 Nov 5. Review.
20. Krdzalic A et al. The influence of cardiopulmonary bypass on respiratory function in patients who underwent coronary disease surgery. *Med Arch.* 2013; 67(2): 97-100.
21. Hall R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27: 983-1033.
22. Landis RC, Arrowsmith JE, Baker RA, et al. Consensus statement: defining minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum.* 2008; 11: E316-E322.
23. Stahl GL, Shernan SK, Smith PK, Levy JH. Complement activation and cardiac surgery: a novel target for improving outcomes. *Anesth Analg.* 2012; 115: 759-771.
24. Кирковский В.В. и др. Методические рекомендации: экстра- и интракорпоральные методы коррекции гомеостаза в клинической практике. Минск, 1999.

Сведения об авторах:

Выхристенко Кирилл Сергеевич – ассистент кафедры госпитальной хирургии Витебского государственного медицинского университета.

Смирнова Оксана Владимировна – к.м.н., доцент. 210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. Тел.: (80212) 575-380. E-mail: all-vgtmu@mail.ru

Поступила 18.05.2015 г.