

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ ИНДУЦИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ИММУНОДЕФИЦИТ У ПАЦИЕНТА

Выхристенко К.С., Смирнова О.В.

УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет",

кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и урологии, кафедра аллергологии и клинической иммунологии с курсом ФПК и ПК

Ключевые слова: система иммунитета, искусственное кровообращение.

Резюме: целью работы явилась оценка изменений факторов иммунитета (субпопуляции лимфоцитов, цитокины, адгезины, компоненты комплемента) у кардиохирургических пациентов после использования искусственного кровообращения. Характер полученных изменений указывает на активацию факторов иммунитета с развитием воспалительной реакции, возникновение депрессии экспрессии активационных маркеров и уровня IFN- γ у пациентов после применения ИК.

Resume: the aim of this research was to define changes of the immune factors (cytokines, adhesins, complement components) in the patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The obtained results confirm activation of the innate immune factors of the patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Актуальность. Воспалительный ответ при хирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (ИК) ведет к поражению органов-мишеней: легких, сердца, головного мозга, печени, почек, что в итоге может стать причиной выраженной полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [1, 2, 4, 6]. Изучение механизмов развития системного воспаления после ИК необходимо для разработки способов предотвращения и коррекции осложнений [3].

Цель: оценка изменений системы иммунитета после ИКу кардиохирургических пациентов.

Задачи: провести оценку изменений факторов иммунитета у кардиохирургических пациентов после использования искусственного кровообращения.

Материал и методы. Исследование выполнено по протоколу открытого проспективного исследования, в которое были включены пациенты оперированные с использованием ИК. В исследование не включали пациентов с активным инфекционным процессом, наличием послеоперационных осложнений, требующих повторного оперативного вмешательства, а так же с тяжелой сопутствующей патологией.

Забор крови проводили до ИК, на 1 и 5-6 сутки после операции. Расчет концентраций корректировали с учетом гемодилюции по формуле: $C = C_a * Ht_0 / Ht_a$, где C - скорректированное значение, C_a - актуальное значение, Ht_0 - исходный гематокрит, Ht_a - гематокрит на соответствующем этапе.

Полученные данные не имели характер нормального распределения, для статистической оценки данных использовались методы непараметрической статистики.

Исследование проходило на базе отделения кардиохирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница». Обследовано 15 кардиохирургических пациентов поступивших на плановое хирургическое лечение. Средний возраст пациентов составил 56,75 (52; 61,5) лет, мужчин -10, женщин 5. Продолжительности ИК составила 151,5 (124; 159,5) мин.

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

В послеоперационном периоде достоверно наблюдали повышение абсолютного количества нейтрофилов, при этом абсолютное количество лимфоцитов, моноцитов оставалось практически неизменным, хотя в процентном отношении имелось достоверное снижение относительного количества лимфоцитов.

У всех пациентов повышался уровень глюкозы, снижался уровня белка, несмотря на то, что в первичном заполнении аппарата ИК использовался альбумин. В послеоперационном периоде отмечался подъем уровня билирубина, трансаминаз, креатинина и мочевины.

По всей видимости, изменения в общем и биохимическом анализе крови свидетельствуют о тяжелой неспецифической стресс-реакции организма и могут быть проявлениями синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Абсолютное количество лимфоцитов, имеющих маркеры CD4+ и CD8+, уменьшалось практически в два раза в первые сутки после операции, а затем на 5-6 сутки стремилось к восстановлению прежних значений (табл. 1).

Динамика изменений числа клеток, несущих низкоаффинную α -цепь рецептора для интерлейкина-2 (ИЛ-2) CD25+ была аналогичной. Снижение количества клеток, экспрессирующих CD25, возможно связано со сбрасыванием рецептора и переходом его в сывороточную форму.

В то же время количество CD19+ В лимфоцитов в послеоперационном периоде достоверно не изменялось. Обнаруженное снижение CD4+, CD8+ и активированных CD25+ клеток является неблагоприятным фактором для послеоперационного периода пациентов.

Таблица 1 - Сравнительные показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров у кардиохирургических пациентов

Показатели	До операции (кл/мкл)	После операции	
		1 сутки (кл/мкл)	5-6 сутки (кл/мкл)
CD4+	1008,5 (790,2; 1505,2)	597,6 (265; 924) *	983,7 (770,9; 1327,4) **
CD4+CD25+	251,5 (161,6; 348,5)	100,8 (54,4; 243,9) *	162,6 (115,9; 229) **
CD8+	884,6 (442,4; 1015,9)	464,8 (203,4; 720,9) *	539,4 (244,5; 822,3) **
CD8+CD25+	94,2 (22; 206,3)	26 (0; 80) *	53,8 (14,22; 78,2)
CD25+	339,1 (208,1; 632,8)	166 (85,4; 427,9) *	214,4 (123,6; 290,4) **
CD19+	58,8 (42,8; 164,4)	46,8 (0; 135,2)	65,3 (0; 143,6)

Примечания: 1. *- различия по отношению к показателю до операции ($p < 0,05$); 2. ** - различие по отношению к показателю после операции ($p < 0,05$).

Уровень цитокинов у обследованных нами пациентов изменялся следующим образом: на первые сутки после операции наблюдали резкое повышение содержания ИЛ-6 (с 5,37 пг/мл до 109,45 пг/мл, $p < 0,05$) которое к 5-6 суткам снижалось до нормы. В то же время оперативное вмешательство с ИК не привело к изменению уровня ИЛ-1b в сыворотке крови. Концентрация этого провоспалительного цитокина была высокой как до операции, так и весь период наблюдения за пациентами и превышала референтные значения в 4 раза (44 (37,2; 48,6) пг/мл, 44,7 (33,2; 58,1) пг/мл, 60,8 (36,1; 68,3) пг/мл). Количество IFN- γ в сыворотке крови достоверно снижалось к 5-6 дню после операции практически в 2 раза при исходном значении близком к верхней границе референтного значения (8,39 (6,9; 16,8) пг/мл, 9,02 (5,4; 12,1) пг/мл, 4,7 (2; 10) пг/мл). Характер изменений цитокинового профиля указывает на развитие системного воспалительного ответа, при некотором снижении иммунорегуляции интерфероном γ .

Содержание C3 компонента комплемента в сыворотке крови значимо возрастало с 430,05 (325,18; 561,95) мг/л до 1039,7 (829,67; 1111,93) мг/л, ($p < 0,05$) в первые сутки после операции и оставалось высоким на 5-6 сутки после операции 1123,35 (938,67; 1258,5) мг/л. Рецепторы, связывающие C3 и C4 компоненты комплемента на лейкоцитах CR3 (CD18+CD11b+) и CR4 (CD18+CD11c+) практически не определялись как до операции, так и в послеоперационный период (табл.2).

Таблица 2 - Сравнительные показатели молекул адгезии на лейкоцитах

Показатели	До операции, (кл/мкл)	После операции	
		1 сутки, (кл/мкл)	5-6 сутки, (кл/мкл)
CR3 (CD18+CD11b+)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
CR4(CD18+CD11c+)	0 (0; 16,4)	0 (0;0)	0 (0; 25,2)
α M(CD11b)	1353 (972,4; 1734,6)	2996,2 (1854; 4065,6) *	1358,8 (978,5; 2117,5) **
α X(CD11c)	2153,5 (343,2; 3801,9)	2988,8 (1932; 5335,2) *	1668,6 (1082,9; 4370,8) **
β 2(CD18)	31,2 (11,8; 45,5)	0 (0; 406,4)	43 0; 342)

Примечания: 1. *- различия по отношению к показателю до операции ($p < 0,05$); 2. ** - различие по отношению к показателю после операции ($p < 0,05$).

Увеличивался уровень лейкоцитарных адгезинов α M(CD11b) α X(CD11c) на первые сутки послеоперационного периода, затем на 5-6 сутки он стремился к дооперационным значениям (табл.7). Уровень CD18 по сравнению с исходными показателями не изменялся. Как известно, связывание лейкоцитарных и эндотелиальных адгезинов обеспечивает начальный этап их миграции через стенку сосуда – «роллинг» эффект (качение, перекачивание). Сосуды расширяются, и лейкоциты мигрируют между эндотелиальными клетками. В результате в очаге воспаления накапливаются лейкоциты всех типов, которые вследствие неспецифичности действия повреждающих цитокинов и ферментов повреждают собственные ткани [5, 7].

Выводы:

1. У кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде наблюдали повышение, как абсолютного количества нейтрофилов, так и уровня адгезинов

α M(CD11b) α X(CD11c), что, вероятно, опосредует повышенную миграцию лейкоцитов в ткани, вызывая воспалительные реакции и повреждение;

2. Содержание С3 компонента комплемента в сыворотке крови возрастало в первые сутки после операции, его уровень оставался высоким и на 5-6 сутки после операции, что указывает на индукцию активации комплемента у кардиохирургических пациентов с использованием ИК;

3. Обнаружены признаки иммунодефицита в послеоперационном периоде, а именно, уменьшение числа лимфоцитов CD4+ и CD8+, снижение CD25+ клеток, а так же снижение уровня IFN- γ в сыворотке крови;

4. Характер изменений цитокинового профиля указывает на развитие системного воспалительного ответа.

Литература

1. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et.al. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. // *Ann Thorac Surg*. 2000. № 64 P. 1198–1204. 1
2. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. // *Ann Thorac Surg*. 1993. № 55(2). P. 552-559. 2
3. Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1996. №27 (1, supplement). P. S1–S5. 5
4. Durandy Y Minimizing Systemic Inflammation During Cardiopulmonary Bypass in the Pediatric Population. // *The International Journal of Artificial Organs* 2014. № 38. P. 11-18 6
5. Laudanna C, Bolomini-Vittori M. Integrin activation in the immune system. // *Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine*. 2009. №1. P. 116–127. 7
6. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009. №23. P. 223–231. 3
7. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Мед.лит., 2009. 464 с. 7