

Динаміка маркерів запалення у хворих після протезування клапанів серця

Автори: Клигуненко О.М. - ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна; Яровенко В.В. - КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР, м. Дніпро, Україна

Рубрики: Медицина неотложных состояний

Разделы: Клинические исследования

Резюме

Цель: оценить влияние искусственного кровообращения на уровни маркеров воспаления и выявить их диагностическую значимость в отношении течения раннего послеоперационного периода у взрослых пациентов, которым проводились кардиохирургические операции. Материал и методы. В исследование, которое проводилось в открытом дизайне, были включены 37 больных с патологией клапанов сердца, которые были прооперированы в условиях искусственного кровообращения. На автоматическом гематологическом анализаторе выполняли количественный подсчет клеток крови. Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывали по формуле Кальф-Калифа. Уровень цитокинов (интерлейкин (IL) 1 α , IL-6, фактор некроза опухоли α , IL-10) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Точки контроля: до операции; после окончания искусственного кровообращения; 24 часа после операции. Результаты. Искусственное кровообращение и операционная травма активируют системный воспалительный ответ, что проявляется в виде лейкоцитоза, повышения уровня цитокинов IL-6, IL-10 и IL-1 α . Установлена положительная взаимосвязь между количеством лейкоцитов после искусственного кровообращения и летальностью, концентрацией IL-6 в сыворотке крови и временем пережатия аорты, индексом IL-6/IL-10 и продолжительностью искусственного кровообращения.

Ключевые слова

искусственное кровообращение, операции на сердце, цитокины, системный воспалительный ответ.

Показатель	До операции	После операции
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,8 \pm 1,5	12,5 \pm 2,1
Нейтрофилы, %	75,0	85,0
Лимфоциты, %	15,0	10,0
Моноциты, %	10,0	5,0
Пластины, %	30,0	35,0
Средний объем тромбоцитов, фл	105,0	110,0
Индекс интоксикации	1,2	1,8
IL-6, пг/мл	10,0	25,0
IL-10, пг/мл	5,0	15,0
IL-1 α , пг/мл	2,0	8,0
ФНО- α , пг/мл	1,0	5,0
Среднее время пережатия аорты, мин	15,0	25,0
Среднее время искусственного кровообращения, мин	100,0	120,0
Летальность, %	0,0	10,0

Статтю опубліковано на с. 76-80

Вступ

У загальній структурі поширеності хвороб досить гостро стоїть проблема набутих вад серця, їх частота не зменшується і становить близько 25 % від усіх захворювань серцево-судинної системи, поступаючись лише артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця [1, 2]. Дана патологія веде до стійкої інвалідності, суттєвого обмеження фізичної активності та зменшення тривалості життя [1, 2]. Тому протезування клапанів все ширше застосовується при лікуванні хворих із набутими вадами серця [3].

Доведено, що кардіохірургічні операції викликають розвиток каскаду патофізіологічних змін в організмі людини, які проявляються [4, 5] синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ). При цьому частота розвитку ССЗВ у хворих, які були оперовані в умовах штучного кровообігу (ШК), коливається від 20 до 30 %, варіюючи залежно від тяжкості вихідного стану пацієнта, обсягу та складності хірургічного втручання та інших факторів [6]. ШК посилює прояви ССЗВ, які вже були попередньо активовані основним захворюванням і хірургічним втручанням [7]. Контакт крові з чужорідною поверхнею екстракорпорального контуру викликає конфірмаційні зміни плазмових білків системи комплементу, під впливом яких відбувається активація клітин крові — нейтрофілів, моноцитів і тромбоцитів [5]. Активовані клітини продукують та вивільняють у позаклітинний простір широкий спектр вазоактивних і цитотоксичних речовин [9], циркуляція яких опосередковує прояви ССЗВ.

Однак аналіз численних досліджень свідчить про труднощі в діагностиці ССЗВ у хворих після операцій в умовах ШК, відсутність єдності у ставленні до клінічного значення окремих маркерів запалення.

Мета дослідження: оцінити вплив ШК на рівні маркерів запалення та виявити їх діагностичну значущість щодо перебігу раннього післяопераційного періоду у дорослих пацієнтів, яким проводилися кардіохірургічні операції.

Матеріал та методи дослідження

У дослідження, яке проводилося за відкритим дизайном, було включено 37 хворих із патологією клапанів серця, які були оперовані у КЗ «ДОКЦКК» ДОР. Обстежена група хворих значимо не розрізнялася за віком, вихідним клінічним статусом, обсягом хірургічного втручання, тривалістю ШК та часом перетискання аорти (табл. 1). Серед обстежених було 19 (51,4 %) чоловіків та 18 (48,6 %) жінок. Середній вік — 56,8 \pm 7,4 року. Пацієнти з ізольованим мітральним пороком становили 29,8 % (n = 11), з ізольованим аортальним пороком — 45,9 % (n = 17). Комбіновані вади були виявлені у 10,8 % (n = 4) хворих. У 13,5 % випадків (5 пацієнтів) патологія клапанів серця поєднувалася з ураженнями коронарних артерій. Для опису вираженості симптомів серцевої недостатності ми використовували функціональний клас (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), до II функціонального класу віднесено 9 (24,4 %) хворих, до III — 28 (75,6 %) пацієнтів.

Таблиця 1. Основні характеристики обстежених пацієнтів (n = 37)

Показник	Значення
Стать, чол/жін	19/18
Вік хворих, роки	56,8 ± 7,4
Маса тіла, кг	79,8 ± 9,0
Зріст, см	170,00 ± 5,93
Фракція викиду лівого шлуночка, %	65,7 ± 7,1
Серцева недостатність за NYHA:	
— II ФК	9 (24,4 %)
— III ФК	28 (75,6 %)
EuroSCORE, бали	3,00 ± 1,28
Набуті вади серця, %:	
— мітральна вада	11 (29,8 %)
— аортальна вада	17 (45,9 %)
— комбіновані вади	4 (10,8 %)
— з ураженням коронарних артерій	5 (13,5 %)
Тип операції	
Протезування клапанів серця	32 (86,4 %)
Протезування клапанів серця + аортокоронарне шунтування	5 (13,6 %)
Тривалість операції, хв	269,0 ± 27,9
Тривалість ШК, хв	123,4 ± 16,2
Тривалість перетискання аорти, хв	90,0 ± 11,9

Усі пацієнти були оперовані в умовах ШК та однакового анестезіологічного забезпечення. ШК здійснювали апаратом Terumo Advanced Perfusion System 1 (Sarns Terumo, США) в непультуючому режимі з об'ємною швидкістю перфузії 2,4 л/хв/м² у режимі помірної (30 °C) гіпотермії. Використовували оксигенатор для дорослих SKIPPER з біосумісним покриттям Agile (Eurosets, Італія). Розчин для первинного заповнення апарату ШК складався зі збалансованого кристалоїду (7,6 ± 1,2 мл/кг), манітолу (2,50 ± 1,07 мл/кг) та модифікованого желатину (6,5 ± 0,9 мл/кг).

На автоматичному гематологічному аналізаторі Swelab Alfa Basic (Boule Medical AB, Швеція) виконували кількісний підрахунок клітин крові. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) розраховували за формулою Кальф-Каліфа. Рівень цитокінів (інтерлейкін (IL) 1α, IL-6, фактор некрозу пухлини α (TNF-α), IL-10) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Humader (Human, Німеччина) з використанням наборів реагентів фірми Diaclone (Франція). Точки контролю: 1-й етап — до операції; 2-й етап — після закінчення ШК; 3-й етап — 24 години після операції.

Для визначення регіональної норми було обстежено 15 добровольців без тяжких хронічних захворювань (8 чоловіків і 7 жінок). Середній вік — 54,2 ± 4,3 року. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного пакету Statistica 6.0 з врахуванням критеріїв Шапіро — Уїлка, Вілкоксона, Манна — Уїтні, Спірмена. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При порівняльному аналізі вихідних даних із показниками здорових осіб ми виявили наступні вірогідні зміни (табл. 2): кількість лейкоцитів у крові перевищувала норму на 14,5 % ($p < 0,01$), рівні IL-6 — на 52,1 % ($p < 0,01$), TNF-α — на 56,9 % ($p < 0,01$), IL-10 — на 73 % ($p < 0,01$). Це, ймовірно, було пов'язано з активацією запалення внаслідок хронічної серцевої недостатності [7].

Під час аналізу отриманих даних ми виявили, що кількість лейкоцитів у крові пацієнтів після ШК збільшилася в 2,2 раза ($p < 0,01$) порівняно з вихідним рівнем, що у 2,5 раза перевищувало норму. Збільшення відбулося за рахунок субпопуляції гранулоцитів, рівень яких підвищився у 3,2 раза ($p < 0,01$) порівняно з доопераційним. У 1-шу добу післяопераційного періоду кількість лейкоцитів у крові пацієнтів не змінювалася щодо попереднього етапу, але була вищою у 2 рази ($p < 0,01$) проти вихідного рівня, що у 2,5 раза ($p < 0,01$) перевищувало норму. Рівень гранулоцитів також збільшився у 4 рази ($p < 0,01$) проти вихідних даних. Кількість лімфоцитів, навпаки, знижувалася на 70,1 % ($p < 0,01$) порівняно з попереднім етапом. Отримані нами дані підтверджувалися ЛІІ, який у 1-шу добу після операції збільшувався у 4,2 раза ($p < 0,01$) проти вихідного рівня, що у 4,6 раза ($p < 0,01$) перевищувало норму.

Водночас ми зареєстрували значуще збільшення концентрацій деяких цитокінів. Так, рівень IL-6 після ШК перевищив вихідний у 50 разів ($p < 0,01$), рівень IL-10 збільшився у 9,6 раза ($p < 0,01$). При цьому не виявлено статистично вірогідного підвищення вмісту IL-1α, TNF-α. Більше того, ми зареєстрували зменшення TNF-α на 3 % порівняно з вихідним рівнем.

У 1-шу добу після операції концентрація IL-1α збільшилася на 31,9 % ($p < 0,05$) від вихідної, що перевищувало норму на 29,7 % ($p < 0,05$). Рівень IL-6 знизився на 39 % ($p < 0,01$) порівняно з попереднім етапом, але перевищував вихідні значення у 30,5 раза ($p < 0,01$) та у 46,7 раза ($p < 0,01$) — норму. Концентрація IL-10 стрімко знижувалася у 13,7 раза ($p < 0,01$), проте кількість цього інтерлейкіну у сироватці хворих статистично не відрізнялася від показників норми та вихідного рівня. При цьому не виявлено вірогідних змін TNF-α.

Для оцінки балансу цитокінів ми провели аналіз співвідношення рівня IL-6 та IL-10. До операції співвідношення IL-6/IL-10 становило 0,28 ± 0,10 од. Після ШК індекс збільшувався до 1,44 ± 0,52 од. Відзначаються домінування прозапального IL-6 над протизапальним IL-10. У 1-шу добу коефіцієнт підтверджував виражену прозапальну активність, він збільшувався у 9 разів ($p < 0,01$) порівняно з попереднім етапом, що у 42,2 раза ($p < 0,01$) перевищувало норму.

Таблиця 2. Оцінка значущості різниці маркерів запалення на етапах дослідження

Показник	Регіональна норма (n = 15)	Етап дослідження		
		1-й (n = 37)	2-й (n = 37)	3-й (n = 37)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}^{-1}$	5,50 \pm 1,06	6,30 \pm 1,37*	13,8 \pm 3,8 [§] *	13,6 \pm 2,1*
Гранулоцити, $\times 10^9/\text{л}^{-1}$	3,64 \pm 0,69	2,60 \pm 0,95*	8,20 \pm 3,26 [§] *	10,61 \pm 2,1*
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}^{-1}$	1,45 \pm 0,23	2,36 \pm 0,70*	2,46 \pm 1,20*	1,86 \pm 0,3*
IL-1 α , пг/мл	18,10 \pm 2,75	17,08 \pm 1,64	21,45 \pm 4,96**	23,48 \pm 4,1*
TNF- α , пг/мл	7,8 \pm 3,4	12,24 \pm 2,30*	11,86 \pm 2,29*	10,40 \pm 1,8*
IL-6, пг/мл	1,4 \pm 0,28	2,13 \pm 0,59*	107,43 \pm 32,70 [§] *	65,41 \pm 20,1*
IL-10, пг/мл	4,60 \pm 0,67	7,96 \pm 1,89*	76,62 \pm 11,50 [§] *	5,81 \pm 1,1*
IL-6/IL-10	0,31 \pm 0,07	0,28 \pm 0,10	1,44 \pm 0,52 [§] *	13,1 \pm 6,1*
ЛІІ, од.	0,71 \pm 0,18	0,77 \pm 0,32	–	3,25 \pm 1,1*

Примітки: дані наведені як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD); * – відмінність вірогідна порівняно з нормою ($p < 0,01$); ** – відмінність вірогідна порівняно з нормою ($p < 0,05$); [§] – відмінність вірогідна порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,01$); [§] – відмінність вірогідна порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Особливості післяопераційного періоду

Показник	Значення
Інотропна терапія, кількість хворих (%)	19 (51)
Тривалість ШВЛ після операції, хв	665,2 \pm 187,6
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії	5,80 \pm 1,18
Тривалість перебування у кардіохірургічному відділенні	9,00 \pm 3,29
Летальність, n (%)	3 (8,1)

Примітка: дані наведені як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD).

При аналізі особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду (табл. 3) було відзначено, що тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ) після операції становила 665,2 \pm 187,6 хвилини, середній час перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії – 5,80 \pm 1,18 доби, інотропну терапію отримувало 19 (51 %) хворих. Аналіз лікування за кінцевими точками показав, що летальність дорівнювала 8,1 %.

Кореляційний аналіз між різними маркерами запалення та клінічним перебігом раннього післяопераційного періоду виявив наявність помітного позитивного зв'язку між тривалістю перебування пацієнтів у ВІТ та тривалістю ШВЛ після операції ($r = 0,56$; $p = 0,001$). Також зареєстрована помірна позитивна кореляція між тривалістю перебування пацієнтів у ВІТ та тривалістю ШК ($r = 0,45$; $p = 0,012$), тривалістю перебування пацієнтів у ВІТ та часом перетискання аорти ($r = 0,49$; $p = 0,002$). Тривалість ШК мала високу позитивну кореляцію з індексом IL-6/IL-10 у 1-шу добу після операції ($r = 0,79$; $p = 0,003$) та помірну пряму кореляцію з кількістю хворих, які отримували інотропну терапію ($r = 0,34$; $p = 0,04$).

Формувався помірний прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів після ШК та часом перетискання аорти ($r = 0,43$; $p = 0,013$), кількістю лейкоцитів після ШК та летальністю ($r = 0,35$; $p = 0,04$).

Між рівнем IL-6 у 1-шу добу після операції формувався помірний позитивний зв'язок з кількістю хворих, які отримували інотропну терапію ($r = 0,47$; $p = 0,01$). Також зареєстрована помітна позитивна кореляція між рівнем IL-6 у 1-шу добу після операції та часом перетискання аорти ($r = 0,55$; $p = 0,012$).

Таким чином, наше дослідження підтвердило факт активації системних запальних реакцій після кардіохірургічних операцій з використанням ШК. У хворих зареєстровані лейкоцитоз і паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво, що є типовою реакцією на операційну травму та ШК [4, 5, 8]. У 1-шу добу спостерігали підвищення абсолютної кількості нейтрофілів, при цьому кількість лімфоцитів лишалася практично незмінною, що підтверджувалося ЛІІ.

Зафіксовано високий викид IL-6, а отримані результати не суперечать висновкам більшості авторів про те, що міокард розглядається як один із головних продуцентів даного цитокіну після ішемії/реперфузії [8], а ШК асоціюється з появою у циркуляції високих концентрацій IL-6 [4, 5, 8, 9]. Це підтверджувалося кореляційними зв'язками між сироватковою концентрацією IL-6 і часом перетискання аорти ($r = 0,55$; $p = 0,012$) та необхідністю інотропної терапії після операції ($r = 0,47$; $p = 0,01$).

Також у пацієнтів після ШК відбувалося значне збільшення рівня IL-10, який є універсальним інгібітором усіх прозапальних цитокінів [8, 10]. Гіперпродукція IL-10 сприяє запобіганню розвитку надлишкової запальної реакції та є важливою для подальшого клінічного перебігу [11]. Динаміка сироваткової концентрації IL-10 у нашому дослідженні була подібною до результатів C.S. Ng et al. [12], де підвищення рівня IL-10 відбувалося після ШК з падінням у 1-шу добу після операції. У той же час відзначалося домінування прозапального IL-6 над протизапальним IL-10. Індекс IL-6/IL-10 у 1-шу добу корелював з тривалістю ШК ($r = 0,79$; $p = 0,003$), що, можливо, підтверджує твердження про вплив тривалості ШК та перетискання аорти на продукцію IL-6.

У нашому дослідженні TNF- α не продемонстрував своєї діагностичної значущості. Рівень TNF- α істотно не змінювався у ранньому післяопераційному періоді.

Відомо, що продукція IL-1 α збільшується під час ішемії [8], а основним тригерним кроком до запуску запального каскаду є індуквана гіпоксією загибель клітин [13]. Концентрація IL-1 α підвищувалася у 1-шу добу після операції з мінімальним рівнем значущості ($p = 0,04$), що, ймовірно, було пов'язано з приєднанням вторинних факторів ураження.

Висновки

1. ШК та операційна травма викликають активацію ССЗВ у хворих після кардіохірургічних операцій.
2. Серед маркерів запалення діагностичну значущість для оцінки перебігу післяопераційного періоду показали: кількість лейкоцитів у крові хворих після ШК, рівні IL-6, IL-10 та їх співвідношення як після ШК, так і у 1-шу добу після операції.
3. Тривалість ШК ($r = 0,45$; $p = 0,012$) та час перетискання аорти ($r = 0,49$; $p = 0,002$) мають прямий позитивний вплив на час перебування пацієнтів у ВІТ.

Список литературы

1. Гандзюк В.А. // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2014. — № 2(60). — С. 74-78.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник. — К., 2011. — 166 с.
3. AHA/ACC2014 Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 63, I. 22. — P. 2438-2488. — doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.537.
4. Hall R. Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. — 2013. — Vol. 27, I. 5. — P. 983-1033.
5. Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 — mechanisms of pathogenesis // J. of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. — 2009. — Vol. 23, I. 2. — P. 223-231.
6. Nearman H., Klick J., Eisenberg P., Pesa N. Perioperative Complications of Cardiac Surgery and Postoperative Care // Crit. Care Clin. — 2014. — Vol. 30, I. 3. — P. 527-555.
7. Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G., Zaromitidou M., Papavassiliou A.G., Stefanadis Ch. The Role of Inflammation in Heart Failure: New Therapeutic Approaches // Hellenic J. Cardiol. — 2011. — Vol. 52. — P. 30-40.
8. Jaffer U., Wade R.G. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review // HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth. — 2010. — Vol. 2, I. 3. — P. 161-175.
9. Warren O.J., Watret A.L., Alexiou C., Vinsent C. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2 — anti-inflammatory therapeutic strategies // J. of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. — 2009. — Vol. 23, I. 3. — P. 384-393.
10. Sabata R., Grützc G., Warszawskaa K., Kirscha S., Wittea E., Wolka K. Biology of interleukin-10 // Cytokine & Growth Factor Reviews. — 2010. — Vol. 21, I. 5. — P. 331-344.
11. Бабаев М.А., Еременко А.А., Виницкий Л.И., Бунятян К.А. Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения // Общая реаниматология. — 2010. — № VI(3). — С. 76-81.
12. Ng C.S., Ari A.A., Wan S., Ho A.M., Wan I.Y., Wong E.M., Yim A.P. Ventilation During Cardiopulmonary Bypass: Impact on Cytokine Response and Cardiopulmonary Function // Ann. Thorac. Surg. — 2008. — Vol. 85. — P. 154-162.
13. Chen C.J., Kono H., Golenbock D. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells // Nat. Med. — 2007. — Vol. 13, I. 7. — P. 851-856.