

# **Анализ системного воспалительного ответа при применении различных методик искусственного кровообращения**

д.м.н. доктор медицинских наук, доцент  
Зав. кафедрой хирургических болезней ГБОУ ВПО ТГМУ,  
Зав ОАиР (№2) ГБУЗ ОКБ ТО **Федерякин Д. В.**

# Актуальность

- Подавляющее количество операций на артериях сердца в мировой практике выполняется в условиях искусственного кровообращения (**ИК**). Несмотря на совершенство современного технического обеспечения, экстракорпоральное кровообращение остается нефизиологичной процедурой.
- Возникающий во время проведения искусственного кровообращения системный воспалительный ответ (**СВО**) способствует развитию множества побочных эффектов в послеоперационном периоде.

- 
- Бокерия Л. А., Самуилов Д. Ш. и соавт./Маркеры воспалительного ответа после радикальной коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения/Грудная и сердечнососудистая хирургия, №3 – 2003 – стр. 27-35
  - Warren O. J. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2—anti-inflammatory therapeutic strategies //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2009. – Т. 23. – №. 3. – С. 384-393.

# Актуальность

Существует ряд специфических факторов, характерных для кардиохирургических вмешательств и оказывающих системное влияние:

- контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата искусственного кровообращения
- хирургическая травма
- ишемически-реперфузионные повреждения, вызывающие развитие СВО (активация системы комплемента, выброс цитокинов, активация лейкоцитов, экспрессия молекул адгезии, эндотелинов, выброс оксида азота)
- гипотермия
- гемодилюция вследствие использования растворов для кардиopleгии и первичного заполнения контура аппарата ИК

- 
- McGuinness J., Bouchier-Hayes D., Redmond J. M. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery //The Surgeon. – 2008. – Т. 6. – №. 3. – С. 162-171
  - Untch B. R., Jeske W. P., Schwartz J. et al. Inflammatory and hemostatic activation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2008. - Vol. 14, № 2. - P. 141-148.



# Актуальность

Воспалительный ответ на сердечно-легочный обход в кардиохирургии.  
Механизмы и потенциальные стратегии терапии (Song, W. et al Журнал CHEST1997)

## Схематическое представление иммунного ответа при ИК

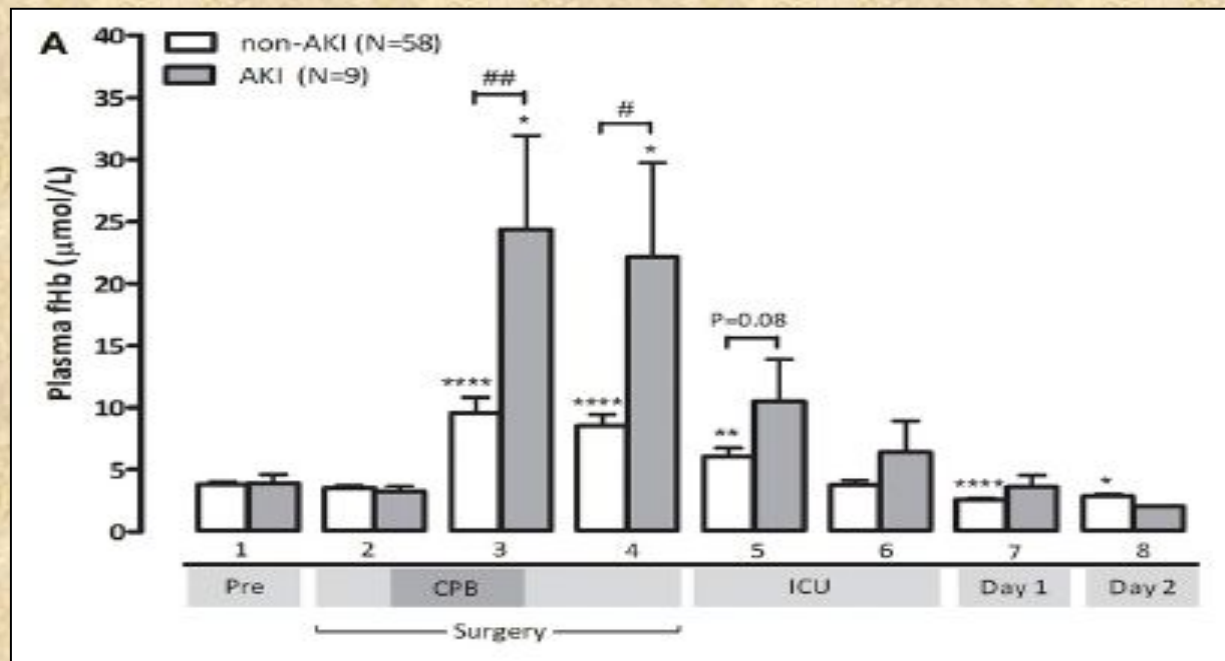


### Сокращения:

\*ПМЛ – полиморфно-ядерные нейтрофилы

## СВОБОДНЫЙ ГЕМОГЛОБИН

- Повышение концентрации свободного гемоглобина (fHb) во время кардиохирургического вмешательства коррелирует с ростом уровня оксида азота в плазме, что приводит к снижению микроциркуляторной гемодинамики, таким образом, снижению перфузии органов и почечной недостаточности.
- Концентрация свободного fHb коррелирует с развитием ОПН и повреждением слизистой оболочки кишечника



# Актуальность

- Одним из перспективных направлений в минимизации тяжести СВО после операции в условиях ИК является использование в перфузионных системах материалов со специальными, более совместимыми с кровью, покрытиями и фильтрами, позволяющих удалять из циркуляции активированные лейкоциты.
- В то же время, эффективность различных методов оптимизации ИК, их влияние на различные звенья патогенеза СВО, требуют изучения и критического анализа.
- До настоящего времени не было систематических исследований, посвященных влиянию биосовместимых покрытий, лейкоцитарных фильтров на выраженность СВО, и на сегодняшний день нет единого мнения о позитивной роли этих методов в минимизации СВО у пациентов, оперированных в условиях ИК.

- 
- Noora J. Andre Lamy., Kelly M Smith et al. The effects of membranes on blood: a comparison of two oxygenation in open heart surgery. - Perfusion, -2003.-Vol, 18.-P.313-320.
  - Serdar Gunaydin. Clinical significance of coated extracorporeal circuits: a review of novel technologies.//Perfusion. -2004.-V.19.- S 33-41.
  - Khsravi A. Christian A. Skrabal, Wcstphal B. et al. Evaluation of coated oxygenators in cardiopulmonary bypass systems and their impact on neurocognitive function. Perfusion, - 2005, - Vol.20. - P.249-254.
  - Murihi E.W., Belcher P R. Rao J.N, et al. The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. - 2000, - Vol.120, - P.538-543.



# Проведенное исследование на базе ОКБ г. Тверь

**Цель: Анализ системного воспалительного ответа при применении различных методик искусственного кровообращения**

**Группа исследования: 93 пациента**

**Использованные методики:**

- **ОРСАВ** – операции на работающем сердце
- **САВГ** – операции с искусственным кровообращением, классический контур
- **САВГ + МЕСС** – операции с использованием минимизированного экстракорпорального контура
- **САВГ + СУТ** – операции с искусственным кровообращением, классический контур + адсорбер Cytosorb®

*Потенциальный конфликт интересов  
(использованные технологии): Maquet Holding B.V. & Co.  
KG, Terumo Corp., Cytosorbents Corp.*

# Распределение пациентов



- **OPCAB** – операции на работающем сердце
- **CABG** – операции с искусственным кровообращением, классический контур
- **CABG + MECC** – операции с использованием минимизированного экстракорпорального контура
- **CABG + CYT** – операции с искусственным кровообращением, классический контур + адсорбер Cytosorb®



# Общая характеристика пациентов

- Возраст 41 – 75 лет ( $59,07 \pm 1,52$  лет)
- Мужчины 71 человек (76,34%), женщины 22 (23,66%) человека
- Длительность госпитализации в стационаре 14 – 31 день ( $20,81 \pm 5,14$  д)
- Длительность госпитализации в ОАиР 17 – 90 часов ( $31,22 \pm 6,6$  ч)
  
- ОСП 4,21 – 5,55 л/мин ( $5,01 \pm 0,61$  л/мин)
- Кардиоплегия – антеградная холодовая периодическая с оксигенацией калиевая
- Длительность операции 2,33 – 7 часов ( $4,72 \pm 1,12$  ч)
- Число шунтов 1 – 4 ( $2,62 \pm 0,87$ )
- Время ИК 36 – 160 мин ( $94,22 \pm 18,76$  мин)

# Критерии

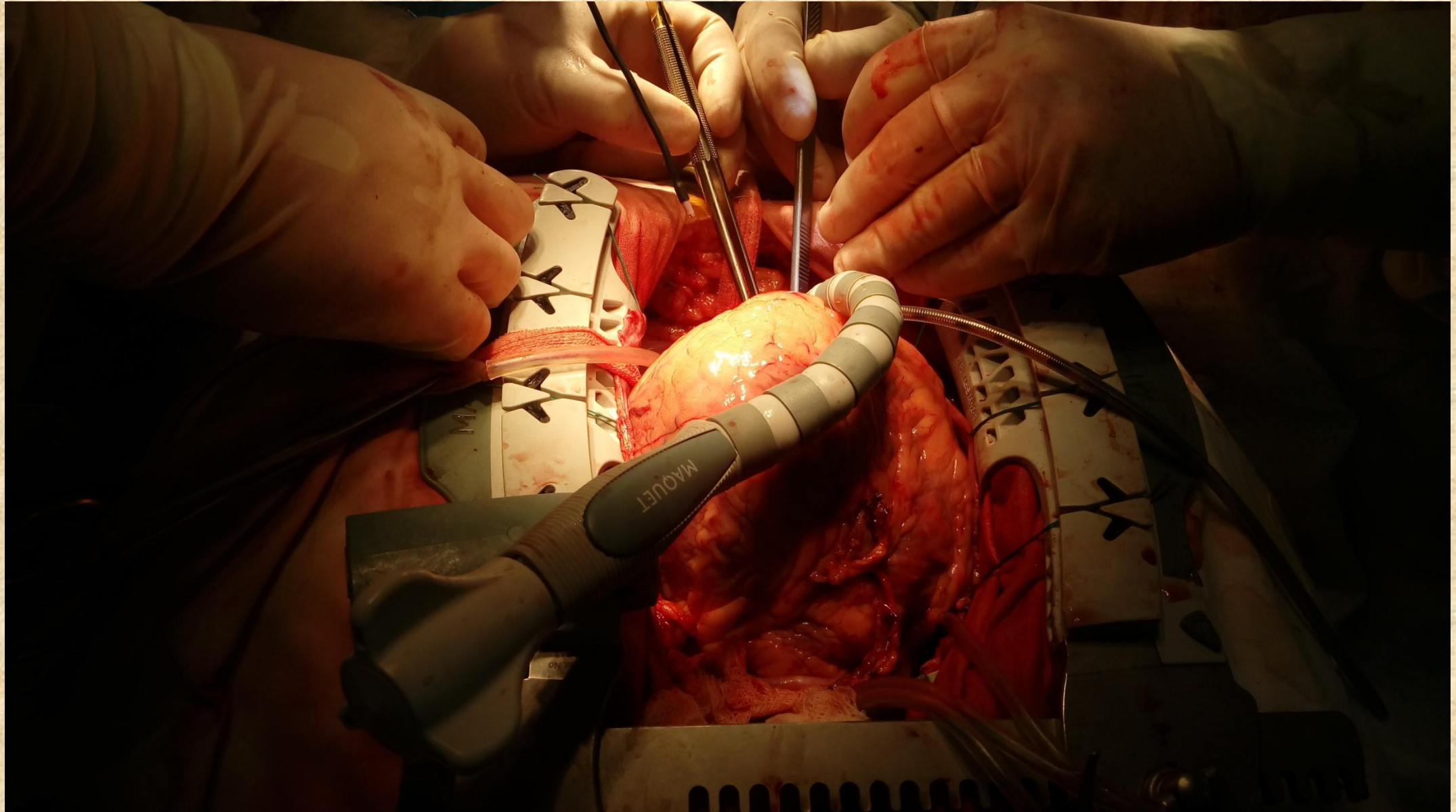
- Включения в исследование:
  - Стеноз одной или более коронарных артерий больше 60%, требующий прямой реваскуляризации
  - Возраст пациентов более 18 лет
  - Подписанное информированное согласие на исследование
- Исключение из исследования:
  - Проведение химиотерапии, прием стероидных или иммуносупрессивных препаратов
  - Прием гормональных препаратов, блокаторов ФНО
  - Иммунодефицит (ВИЧ-позитивные пациенты)
  - Переход (конверсия) с ОРСАВ на САВГ

# Материалы и методы

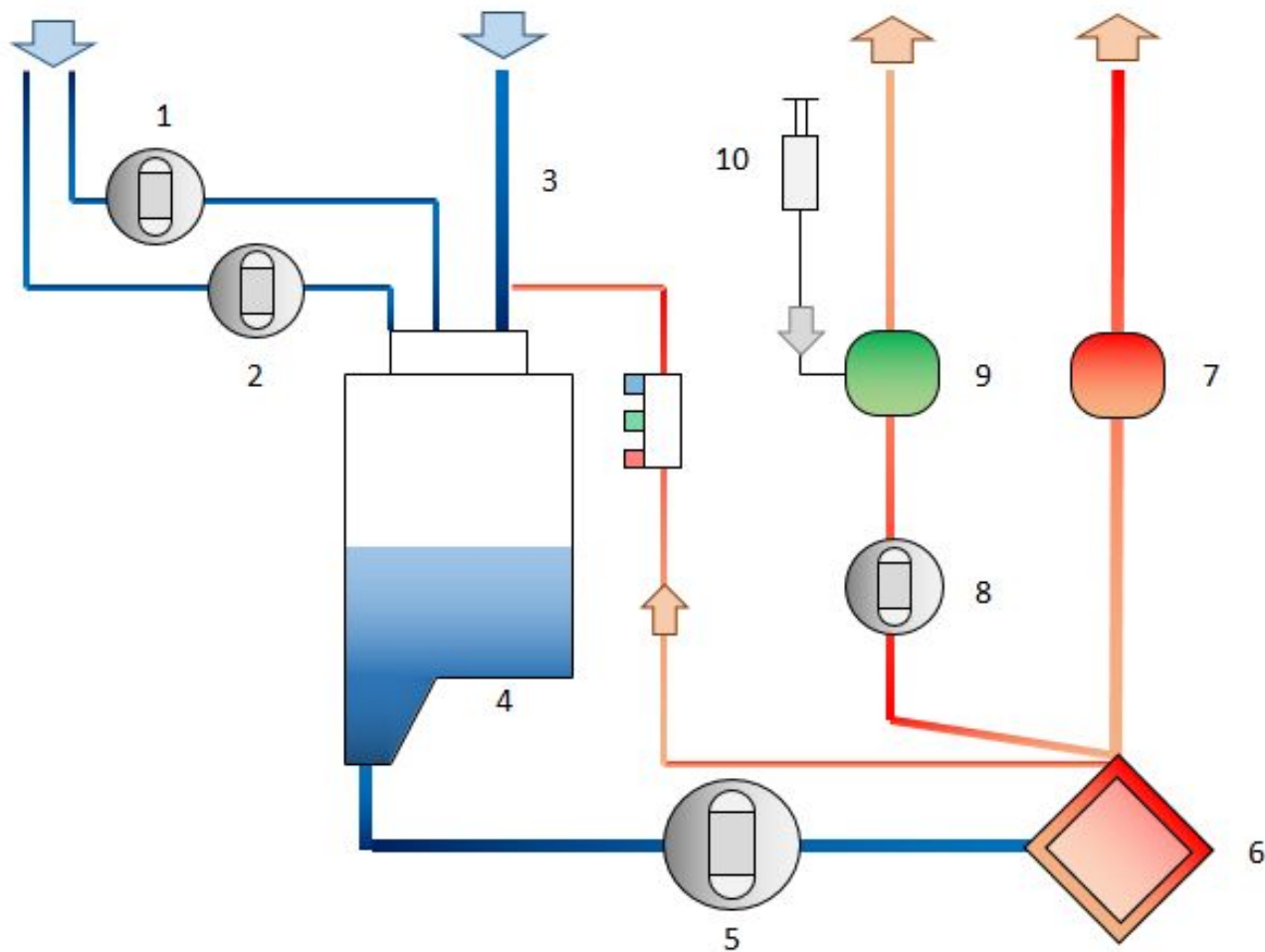
- Иммуноферментный анализ:
  - Забор венозной крови до операции, через 6 и 24 часов после операции
    - ФНО
    - ИЛ-6
    - ИЛ-8
- Клинический анализ крови:
  - Забор капиллярной крови до операции, через 24 часа после операции
    - Тромбоциты



# Операции на работающем сердце



# Схема классического ИК + заполнение реамберин®



1, 2 – роликовые насосы (дренаж левого желудочка, коронарный отсос)

3 – венозная магистраль

4 – кардиотомный резервуар

5 – роликовый насос (кардиотомный резервуар – оксигенатор)

6 – оксигенатор

7 – пребайпасный фильтр

8 – роликовый насос кардиоплегии

9 – кардиоплегическая система

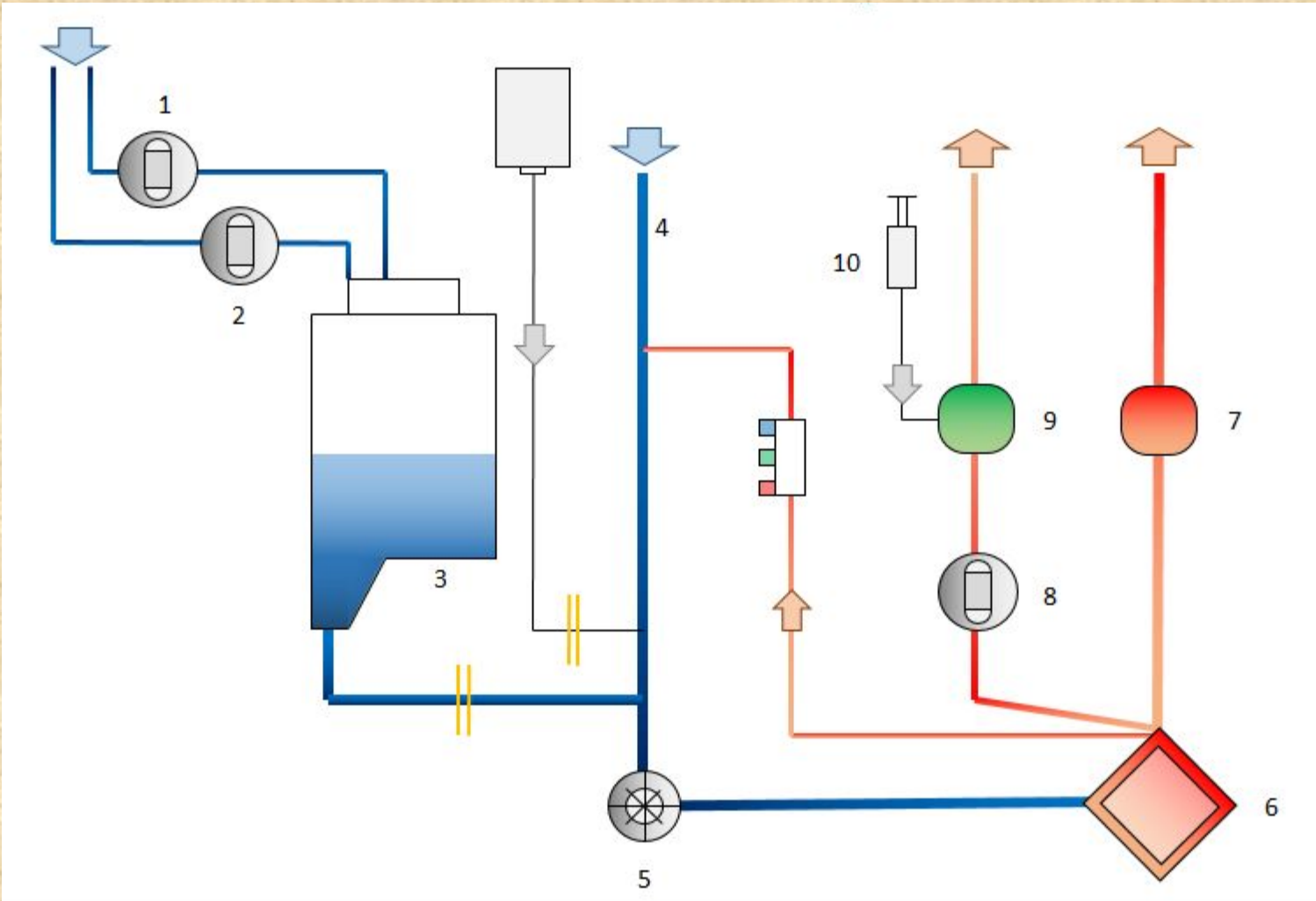
10 – перфузор с калием

# ХАРАКТЕРИСТИКА поликомпонентных инфузионных растворов

Раствор	pH	Na <sup>+</sup> , г/л (ммоль/л)	K <sup>+</sup> , г/л (ммоль/л)	Ca <sup>+</sup> , г/л (ммоль/л)	Mg <sup>2+</sup> , г/л (ммоль/л)	Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> , г/л (ммоль/л)	Лактат, г/л (ммоль/л)	Ацетат, г/л (ммоль/л)	Малат, г/л (ммоль/л)	Фумарат, г/л (ммоль/л)	Сукцинат, г/л (ммоль/л)	Глюконат, г/л (ммоль/л)
Плазма крови	7,35-7,45	(135-145)	(3,5-5,5)	(2,25-2,63)	(0,6-1,1)	95-110	(20-25)	(0,63-2,44)	(20-80)				-
0,9% раствор натрия хлорида	6,0	154				154							
Рингера лактат	5,5-7,5	6,00 (131,0)	0,40 (5,4)	0,27 (1,8)	-	106,3	-	3,2 (28,5)	-	-	-	-	-
Раствор Рингера	6,0	8,60 (147,2)	0,30 (4,00)	0,33 (2,25)	-	153,4	-		-	-	-	-	-
Мафусол	6,0-8,0	6,00 (280,0)	0,30 (4,00)	-	0,12 (1,2)	109,0	-	-	-	-	14,0 (86,0)	-	-
Стерофундин изотонический	5,1 – 5,9	6,80 (145,0)	0,30 (4,0)	0,37 (2,5)	0,20 (1,0)	127,0	-	-	3,27 (24,0)	0,67 (5,0)	-	-	-
Реамберин	6,0-8,0	6,0 (147,2)	0,3 (4,0)	-	0,12 (1,2)	109,0	-	-	-	-	-	15,0 (44,7)	-



# Схема МЕСС



1, 2 – роликовые насосы (дренаж левого желудочка, коронарный отсос)

3 – кардиотомный резервуар

4 – венозная магистраль

5 – центрифужный насос (кардиотомный резервуар – оксигенатор)

6 – оксигенатор

7 – пребайпасный фильтр

8 – роликовый насос кардиоплегии

9 – кардиоплегическая система

10 – перфузор с калием

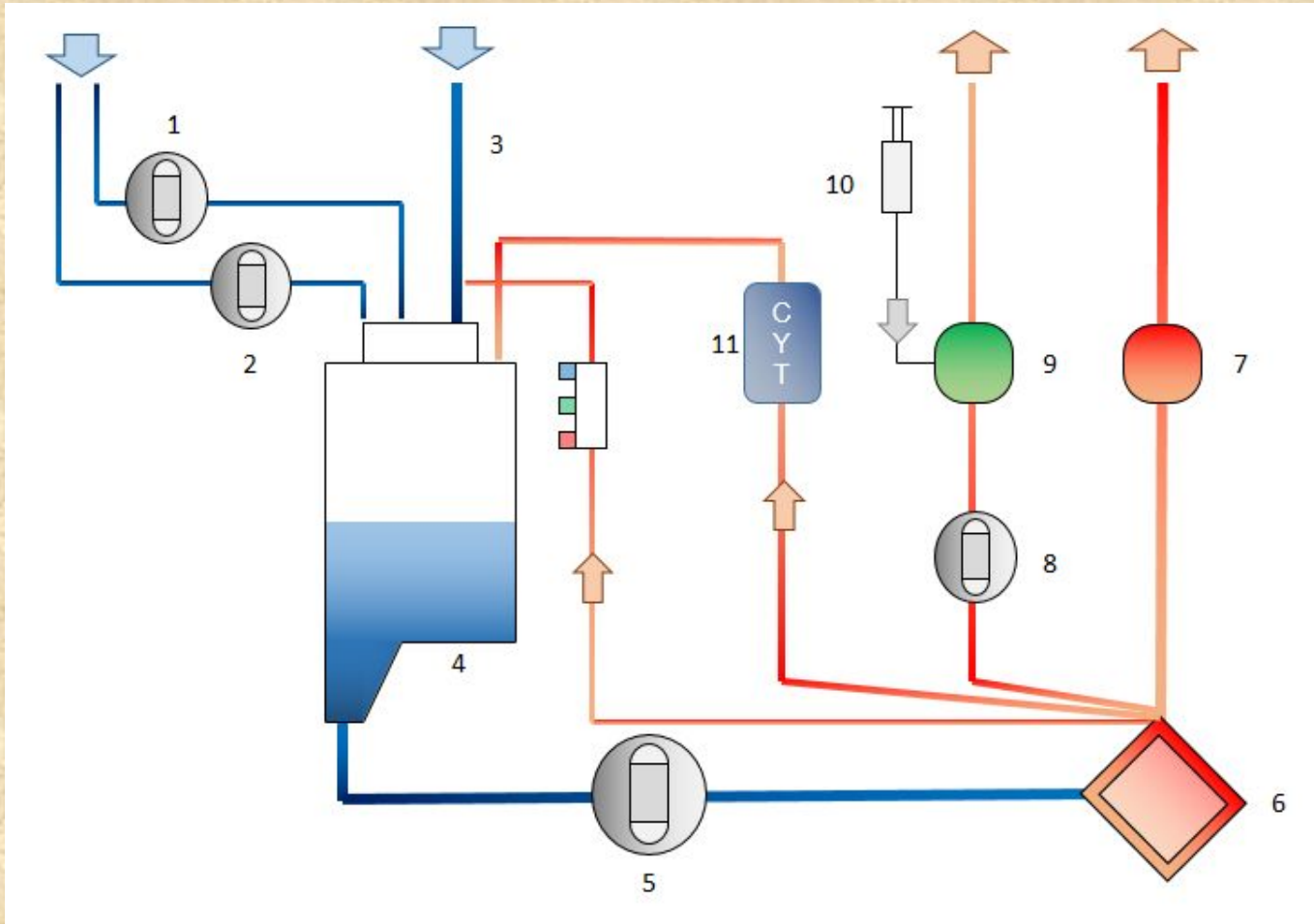


# CABG + MECC





# Схема классического ИК + адсорбер CytoSorb



1, 2 – роликовые насосы (дренаж левого желудочка, коронарный отсос)

3 – венозная магистраль

4 – кардиотомный резервуар

5 – роликовый насос (кардиотомный резервуар – оксигенатор)

6 – оксигенатор

7 – пребайпасный фильтр

8 – роликовый насос кардиоплегии

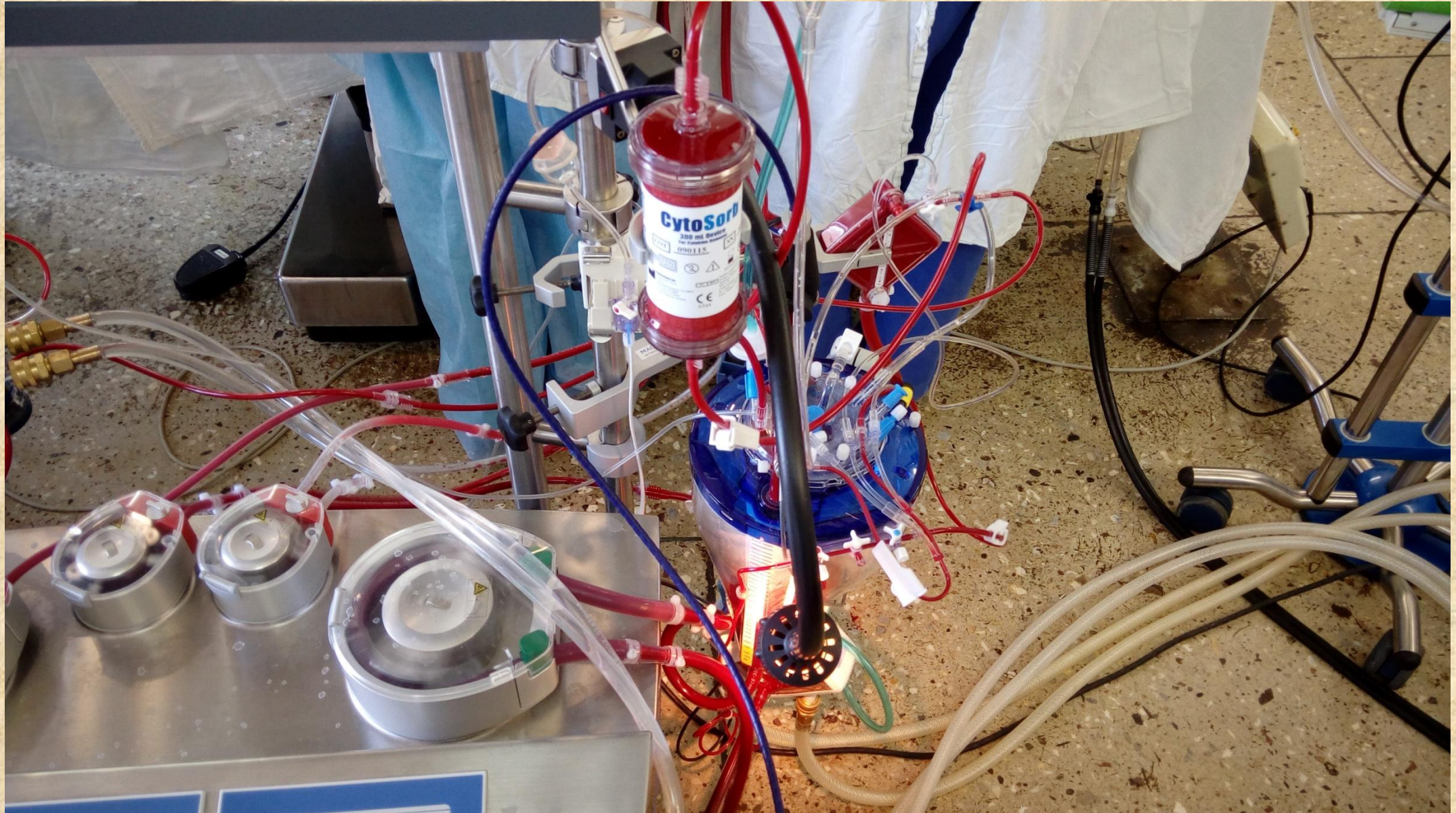
9 – кардиоплегическая система

10 – перфузор с калием

11 – фильтр Cytosorb



# CABG + CytoSorb





# Свойства системы CytoSorb при ИК

- Непирогенная стерильная биосовместимая система однократного применения, предназначенная для **адсорбции цитокинов, свободного гемоглобина и медиаторов воспаления** из крови пациента.
- Работает с любым серийно выпускаемым перфузионным насосом
- Внутри адсорбера происходит гидрофобное взаимодействие, затягивающее протеины среднего молекулярного веса (от 0 до 55 кДа) в поры горошин адсорбента. При этом альбумин и другие белки большой молекулярной массы остаются в крови пациента.

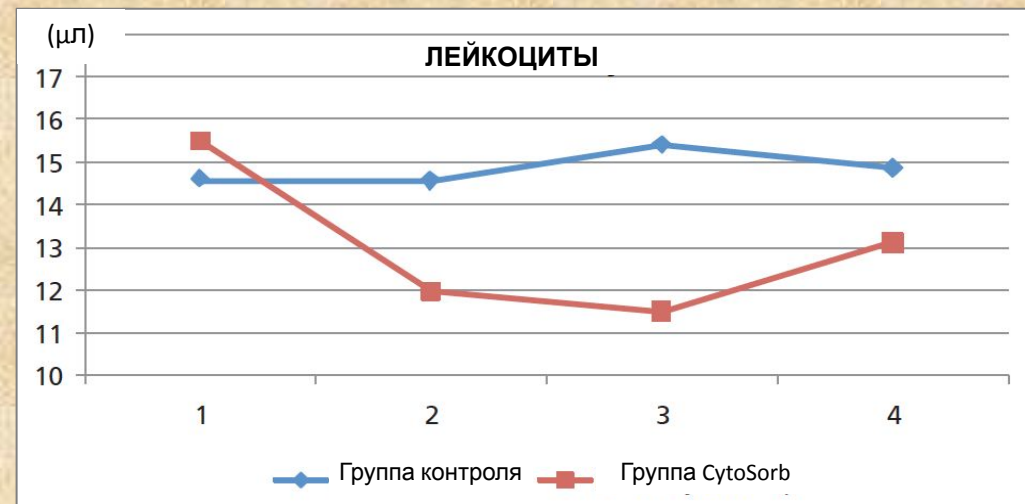
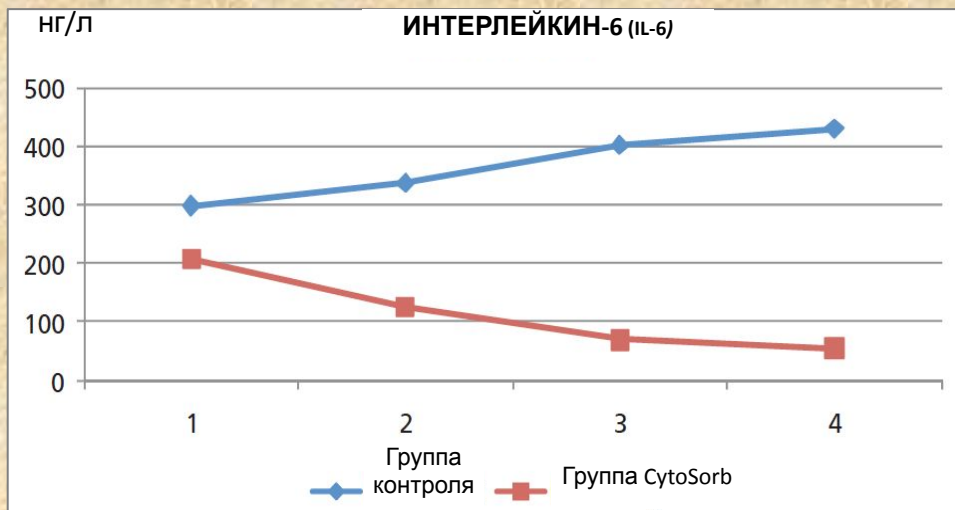


# CytoSorb™ в кардиохирургии – клинические данные

Борн Ф. (Born F), Пихльмайер М. (Pichlmaier M), Петерс С. (Peterß S),  
 Кхаладж Н. (Khaladj N),  
 Хагль К. (Hagl C)

“Синдром системного воспалительного ответа в кардиохирургии:  
 Новые возможности терапии с применением адсорбции цитокинов  
 во время экстракорпоральной циркуляции” (Журнал Kardiotchnik 2/2014)

Клиника кардиохирургии и поликлиника  
 Университета Ludwig-Maximilians, Мюнхен, Германия  
 Кардиологическая клиника Am Augustinum  
 Руководитель клиники проф. Кристиан Хагль



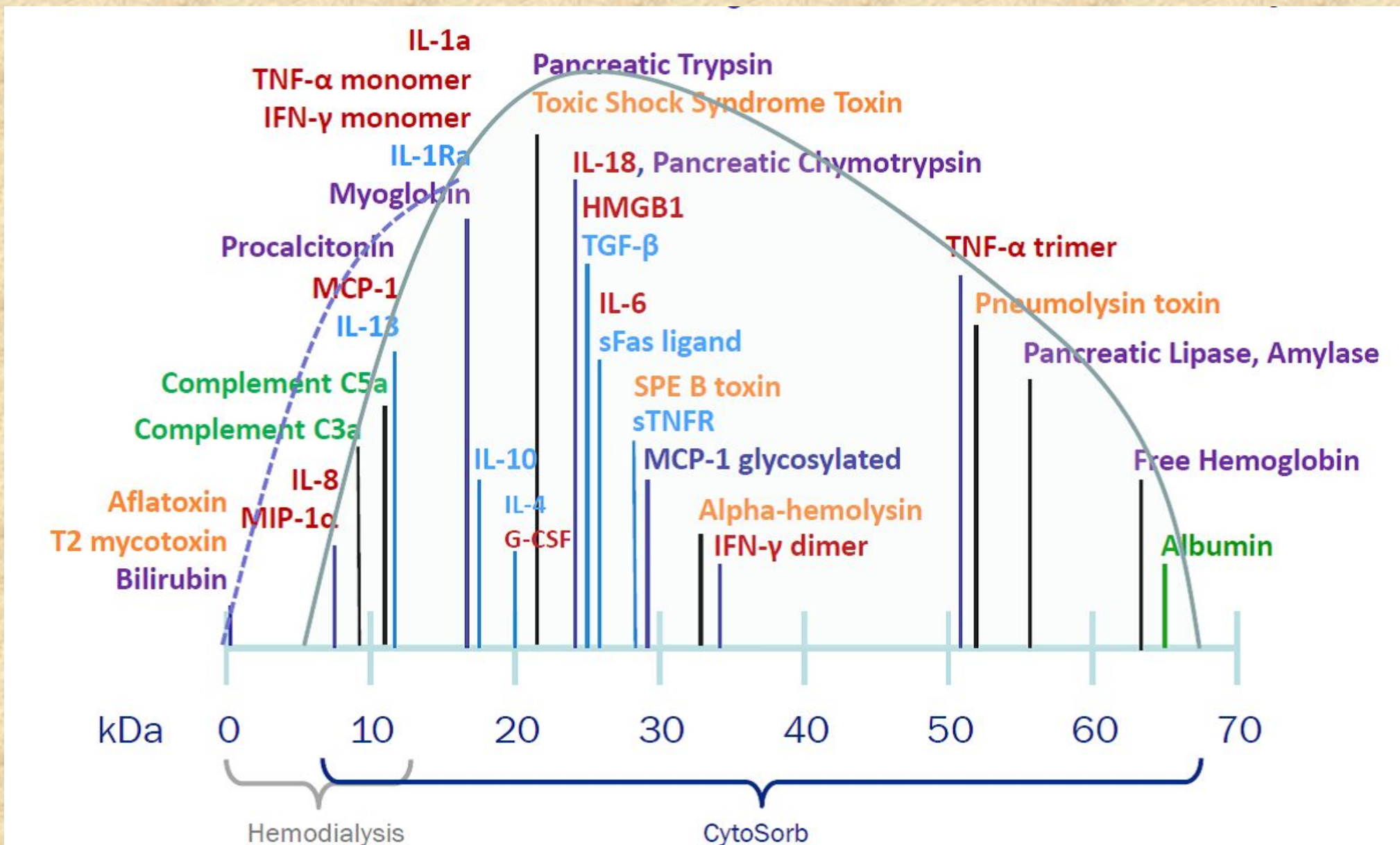
Выводы исследований: терапия CytoSorb оказала прямое положительное влияние на силу ССВО

Группа CS vs группа А	Сразу после операции (1)	1-ый день (2)	2-ой день (3)	3-ий день (4)
Интерлейкин-6	s.p = 0,033	s.p = 0,031	h.s. p=0,004	h.s. p=0,005
Фибриноген	n.s. p=0,657	n.s. p=0,550	n.s. p=0,151	s. p=0,019
Лейкоциты	n.s. p=0,788	n.s. p=0,652	n.s. p=0,536	n.s. p=0,234
С-реактивный белок	s.p = 0,028	n. s.p = 0,079	n. s.p = 0,747	n. s.p = 0,516
Прокальцитонин	h.s. p=0,008	h.s. p<0,002	h.s. p<0,001	h.s. p<0,001



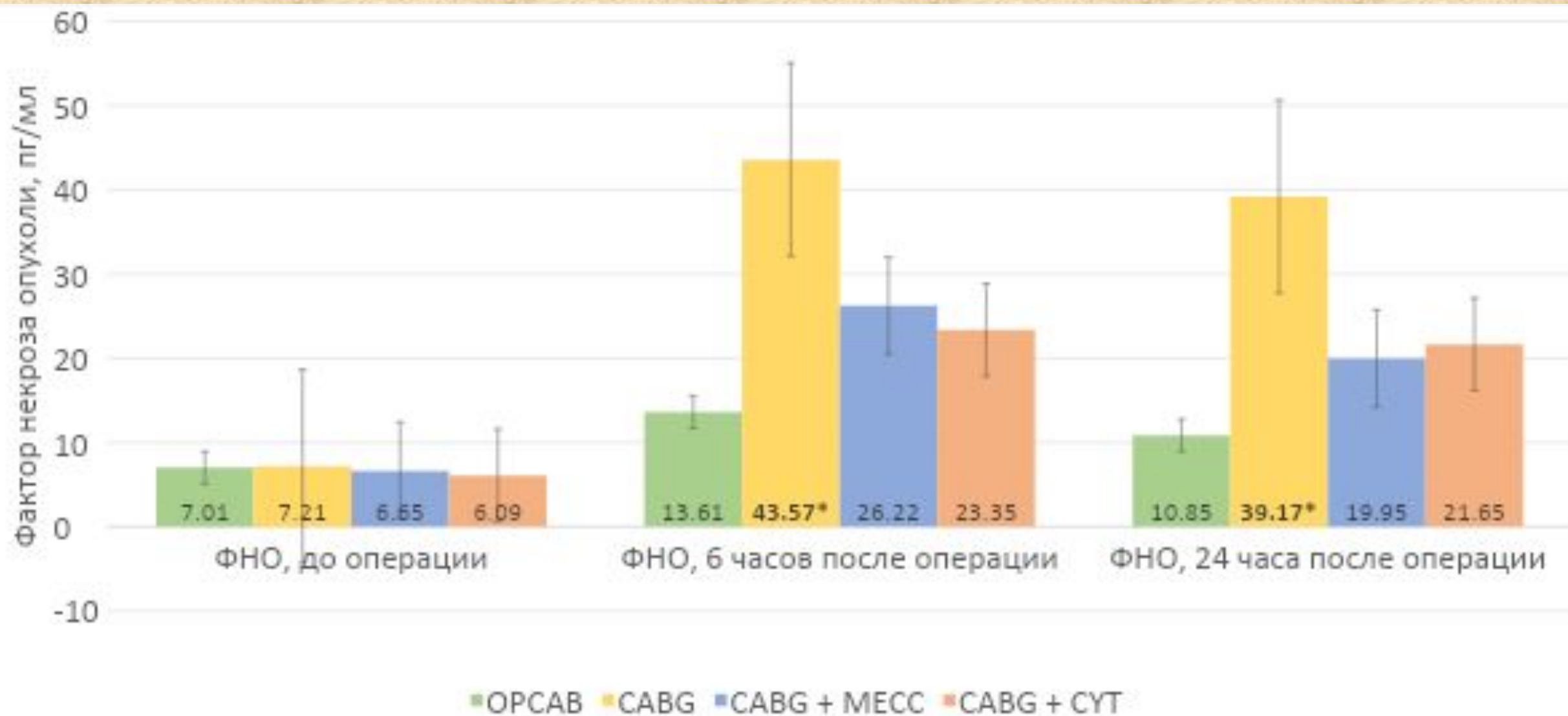


# Спектр адсорбции CytoSorb



# ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

# Показатели фактора некроза опухоли

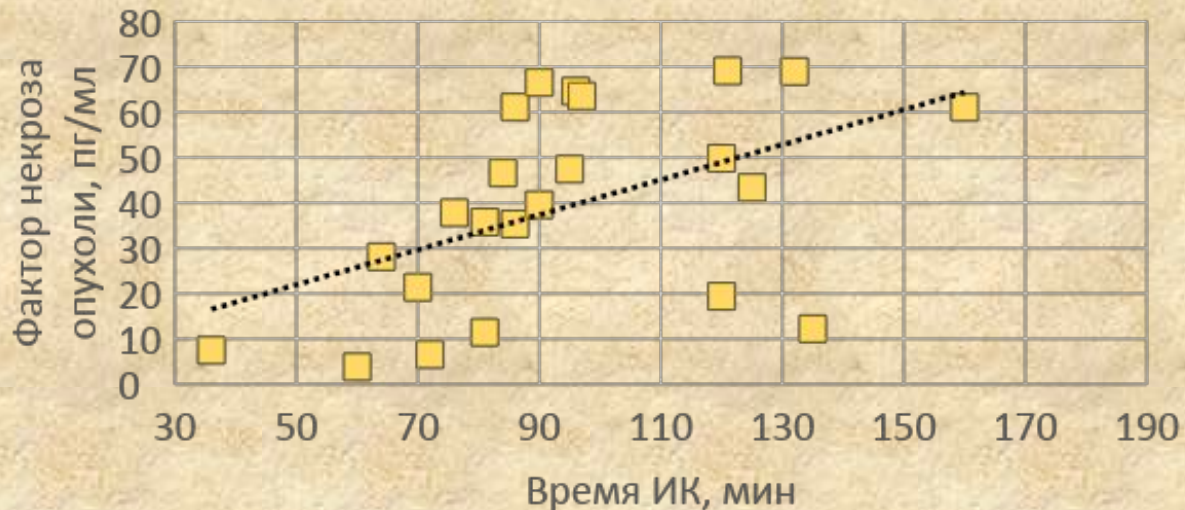


\* Достоверность разницы показателя внутри группы  $p < 0,05$

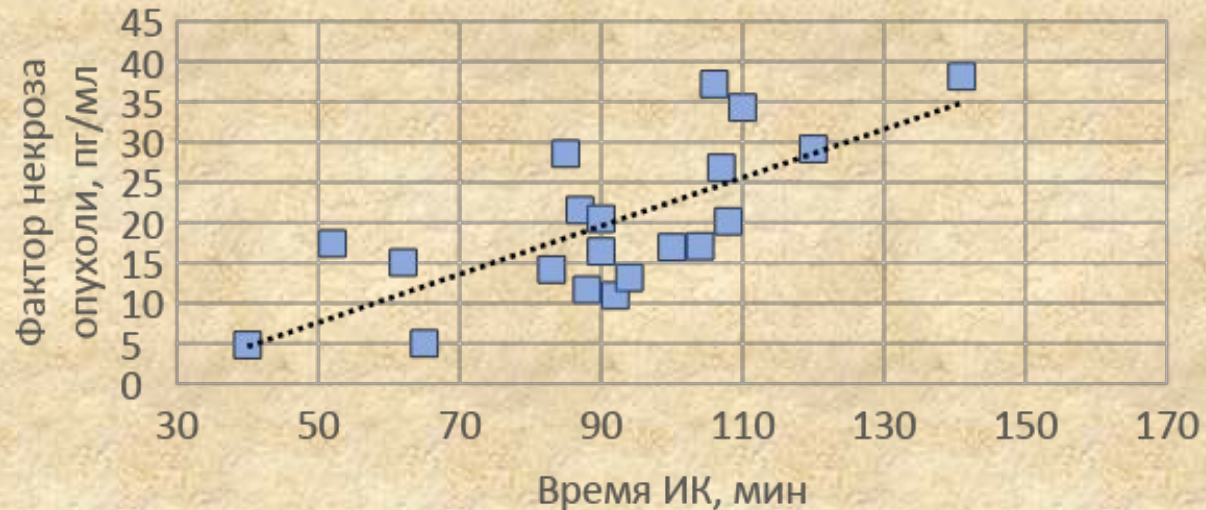


# Зависимость ФНО от времени ИК

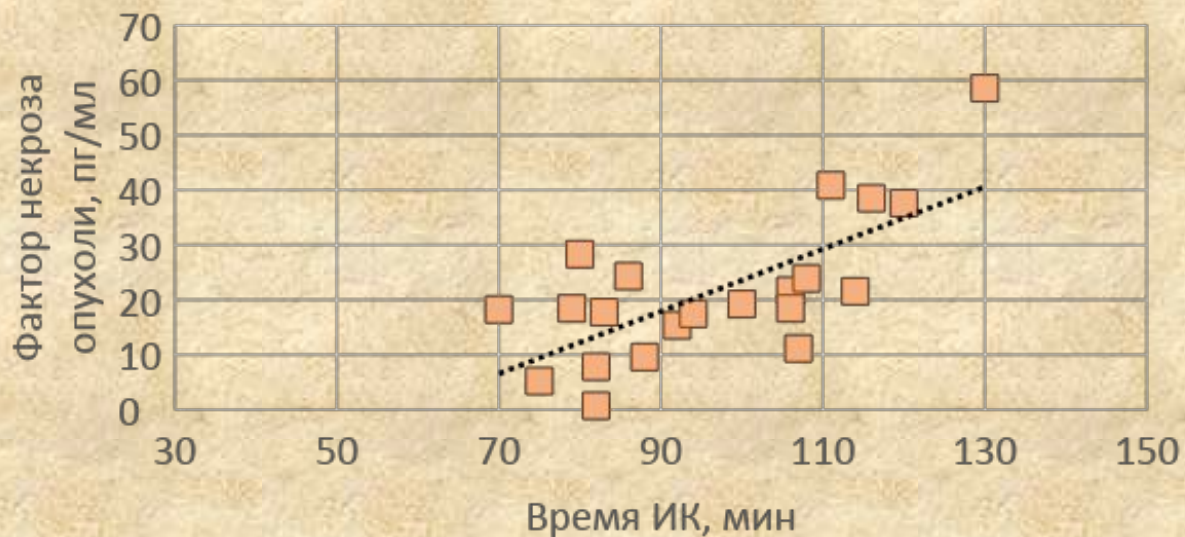
CABG, R = 0,605



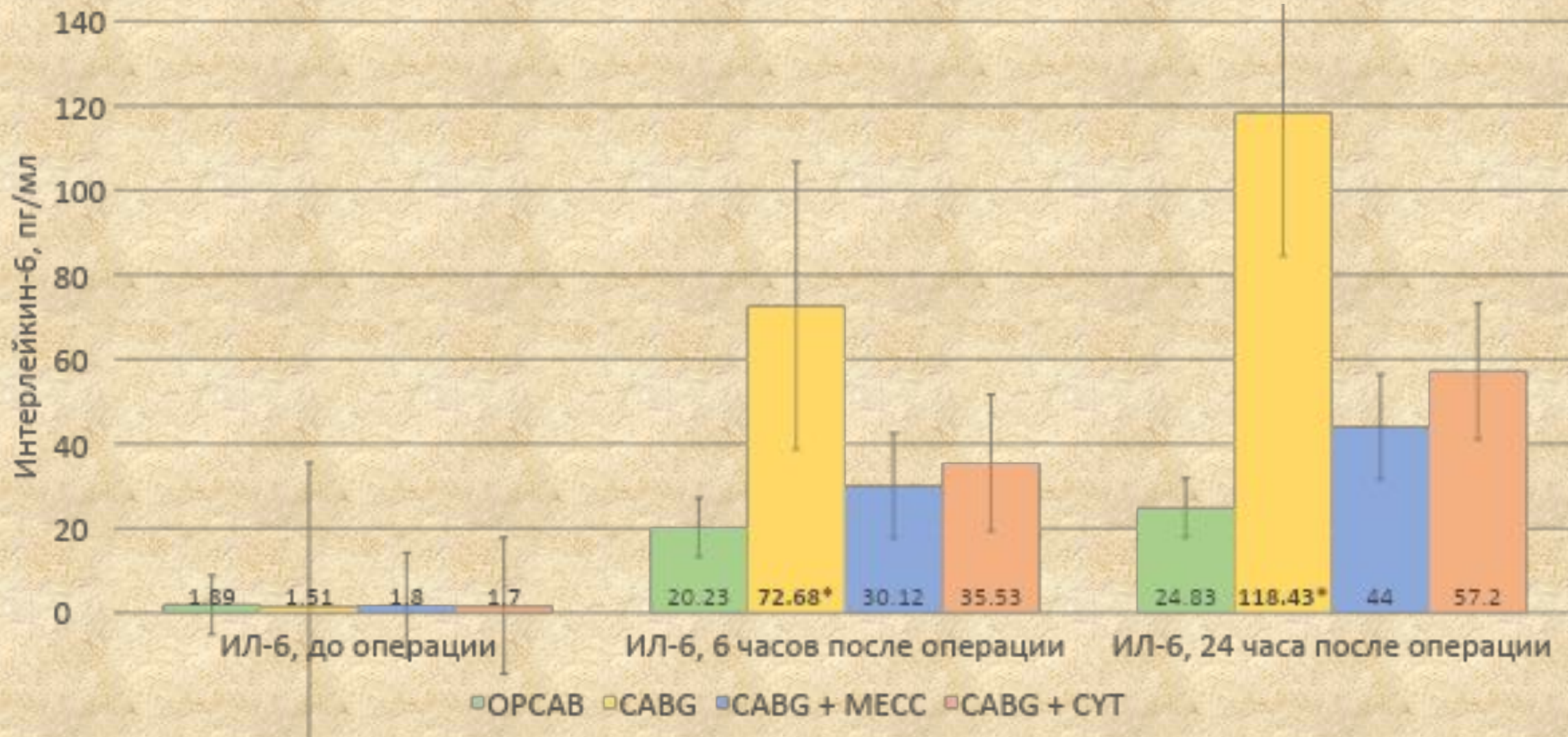
CABG + MECC, R = 0,615



CABG + CYT, R = 0,600



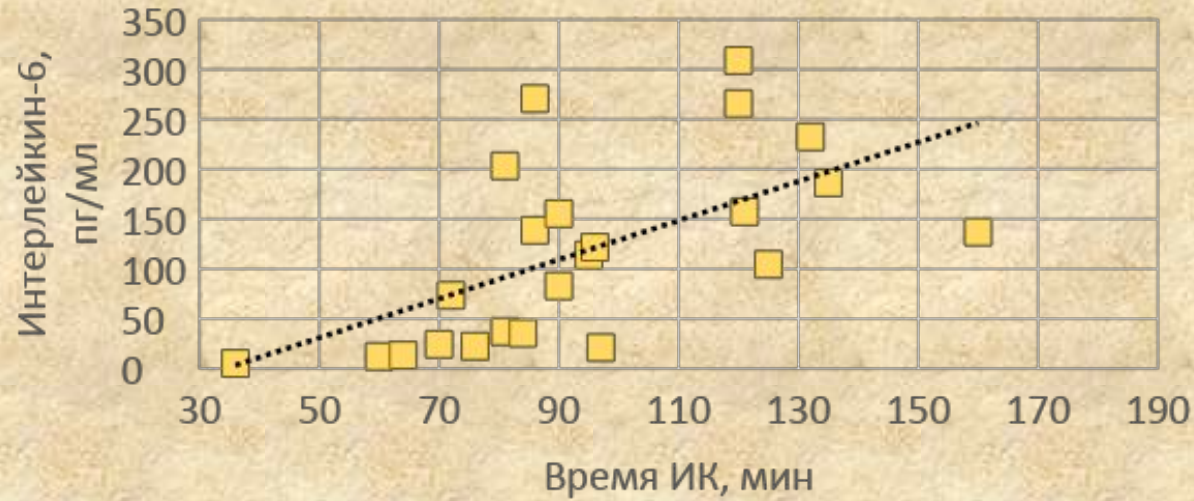
# Показатели интерлейкина-6



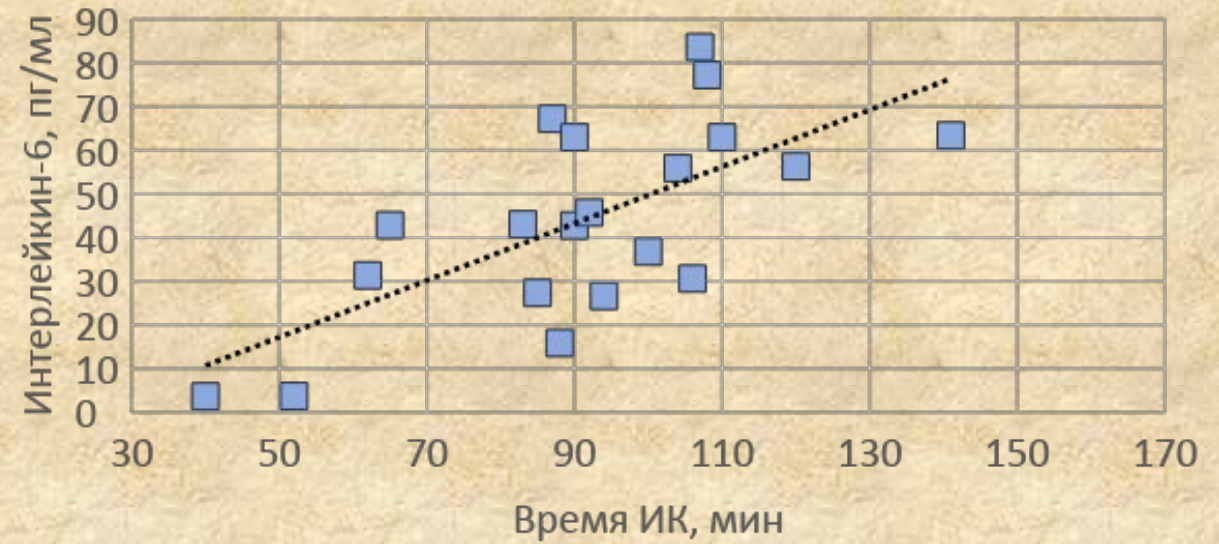
\* Достоверность разницы показателя внутри группы  $p < 0,05$

# Зависимость интерлейкина-6 от времени ИК

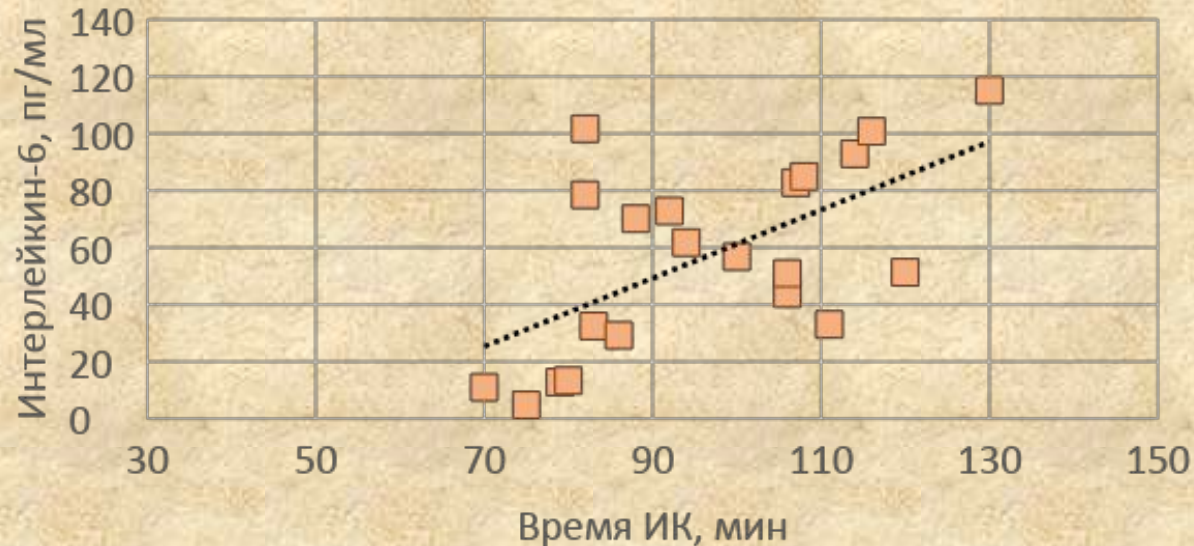
CABG, R = 0,651



CABG + MECC, R = 0,621

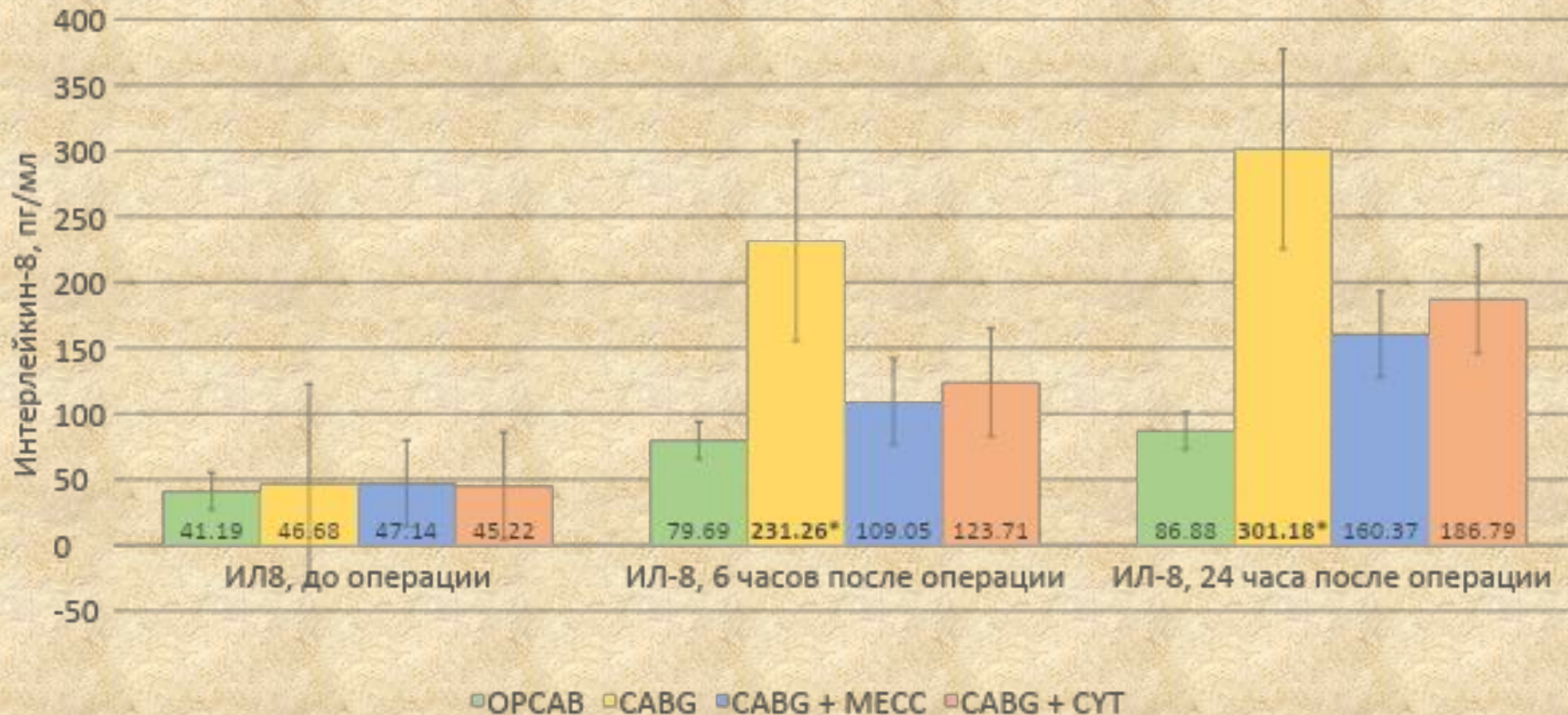


CABG + CYT, R = 0,611





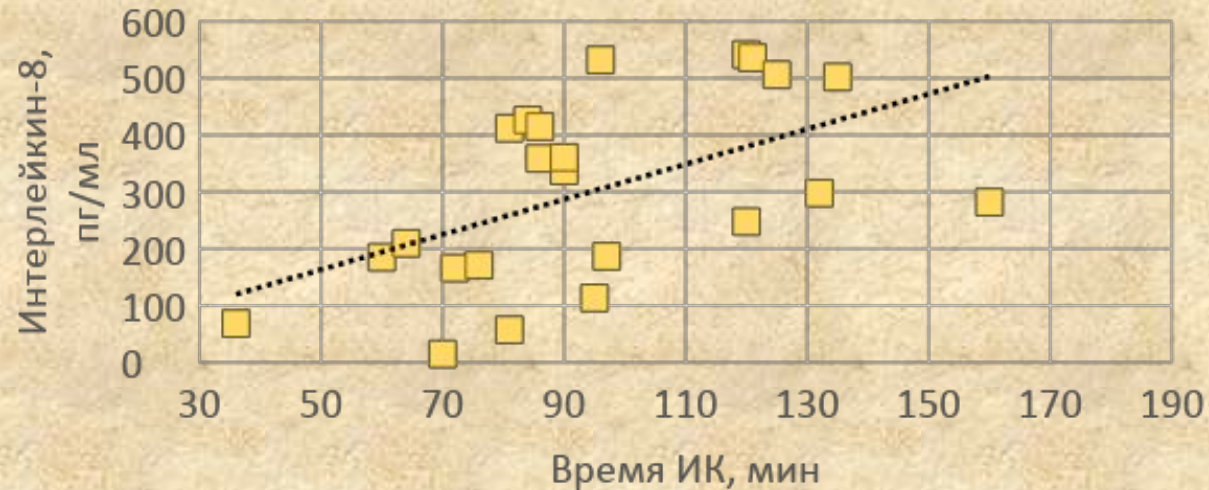
# Показатели интерлейкина-8



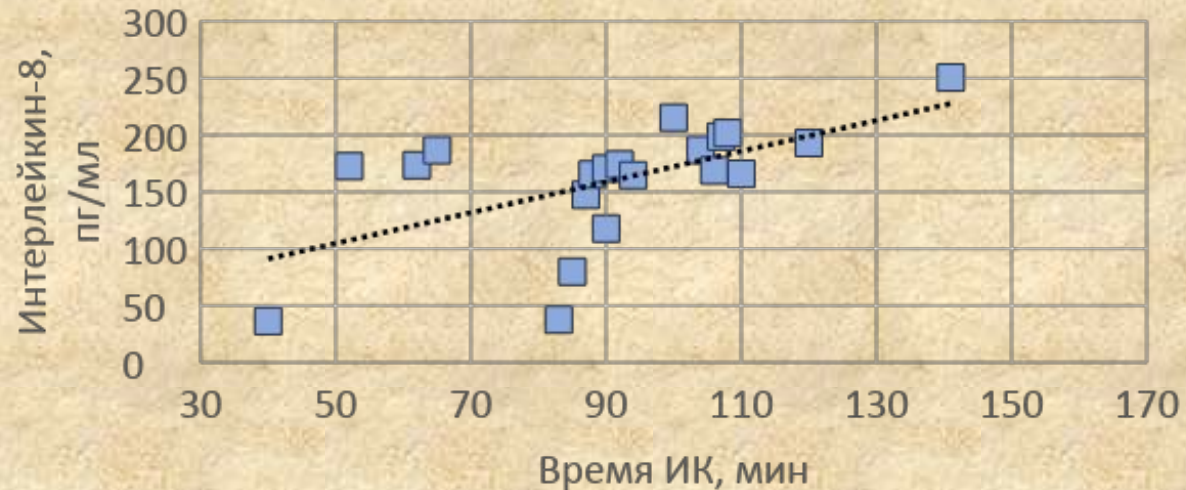
\* Достоверность разницы показателя внутри группы  $p < 0,05$

# Зависимость интерлейкина-8 от времени ИК

CABG, R = 0,581



CABG + МЕСС, R = 0,594

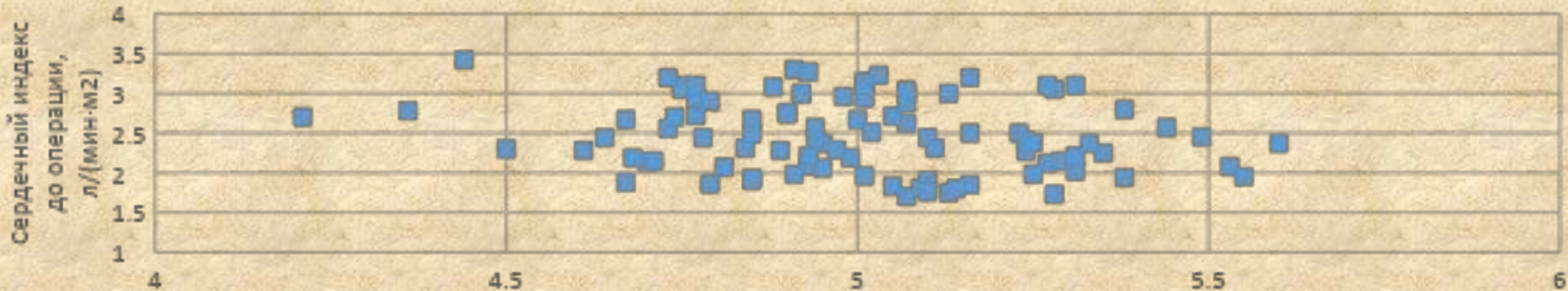


CABG + СУТ, R = 0,569

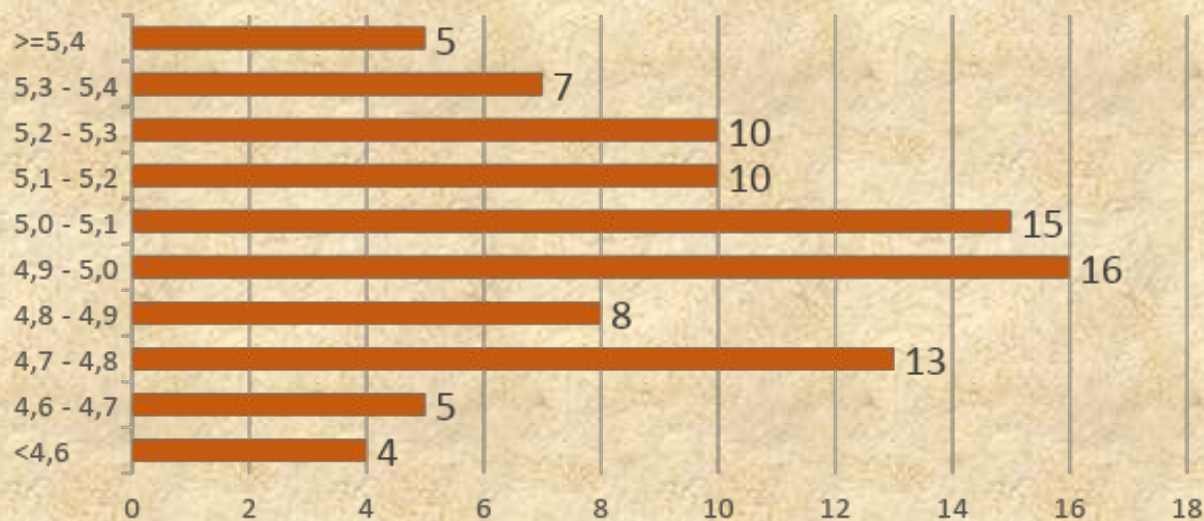


# Стратегии уменьшения СВО

Зависимость СИ от ОСП



Объемная скорость перфузии, M = 4,998

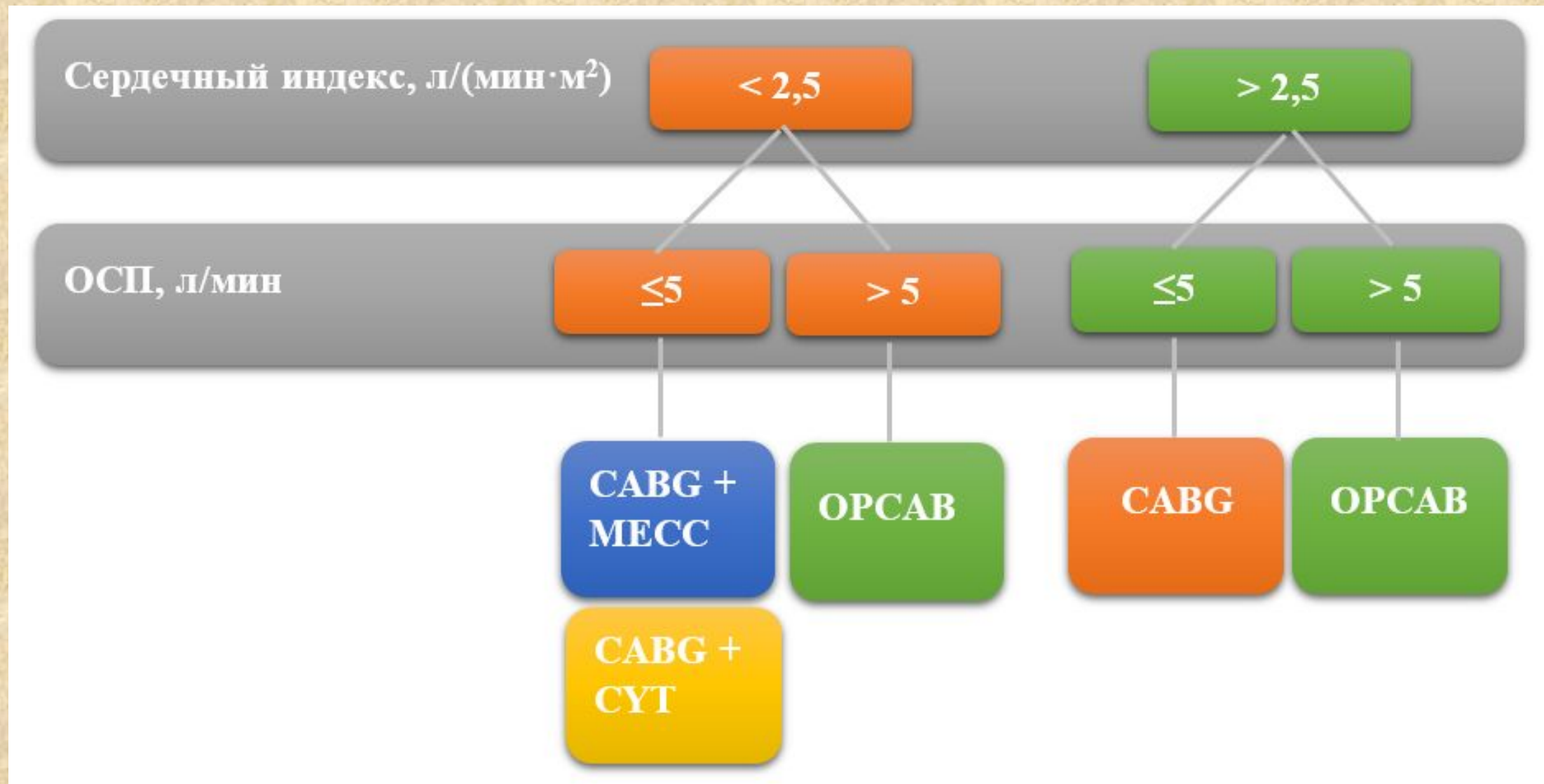


Сердечный индекс, M = 2,482

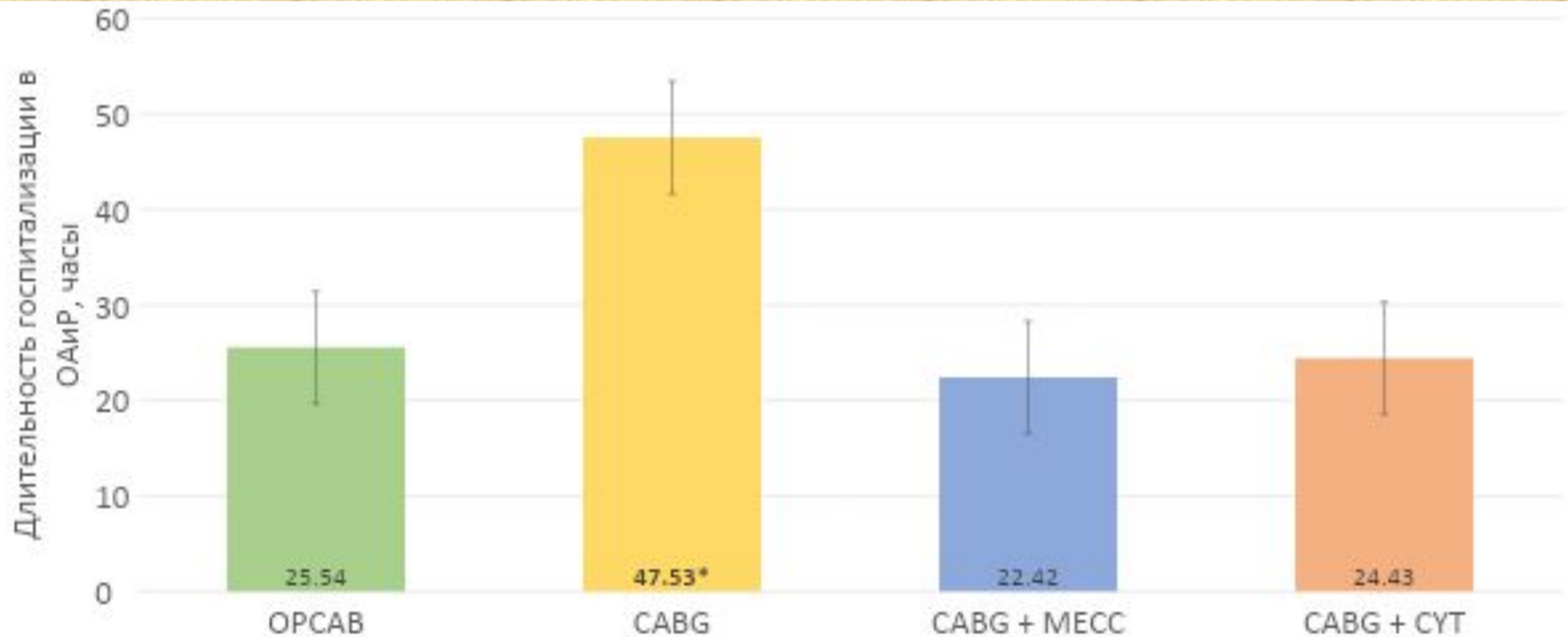




# Стратегии уменьшения СВО

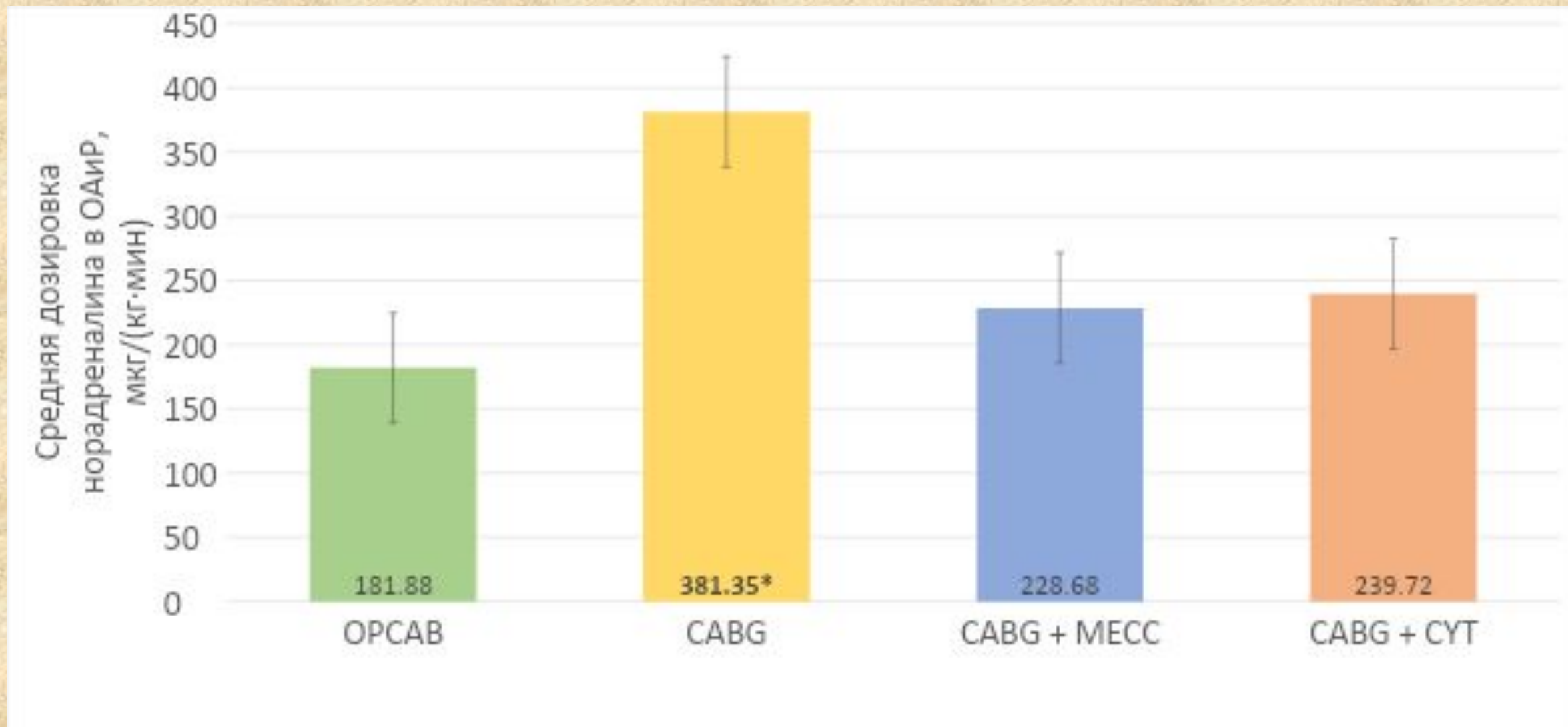


# Результаты



\* достоверность показателя между группами  $p < 0,05$

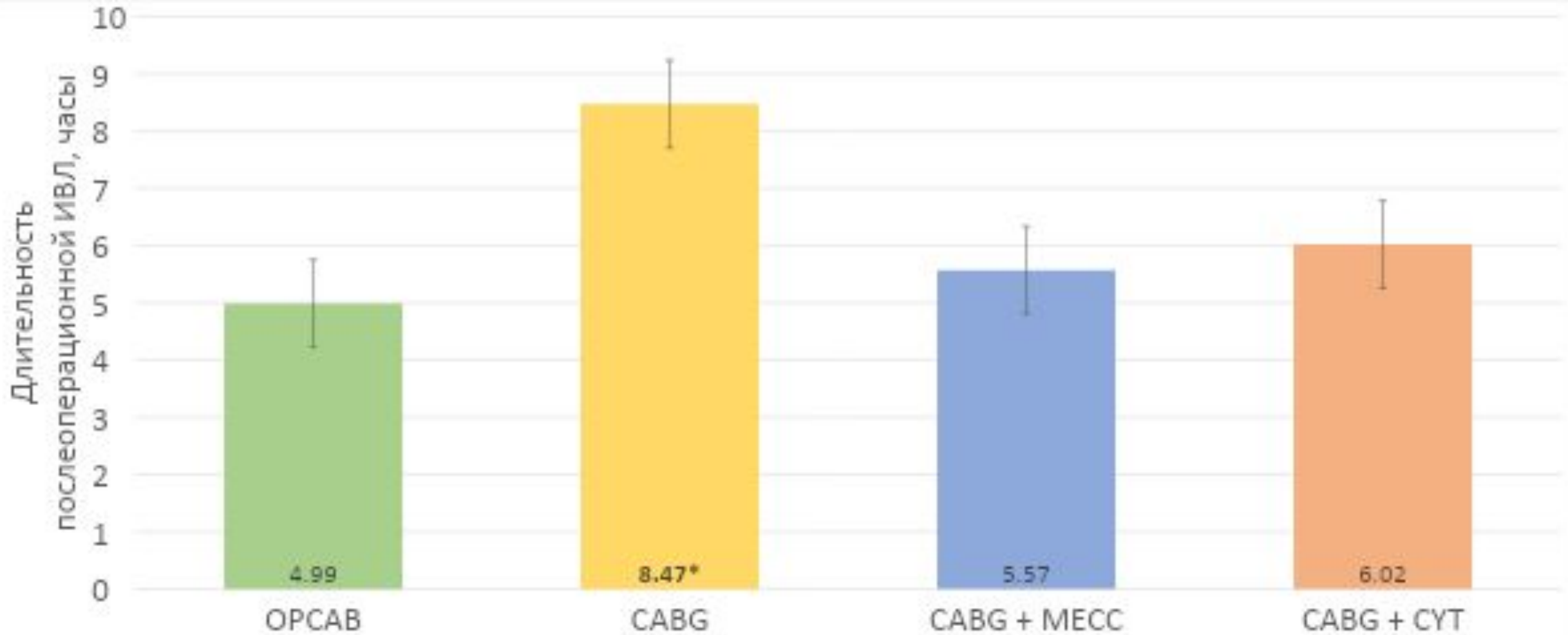
# Результаты



\* достоверность показателя между группами  $p < 0,05$

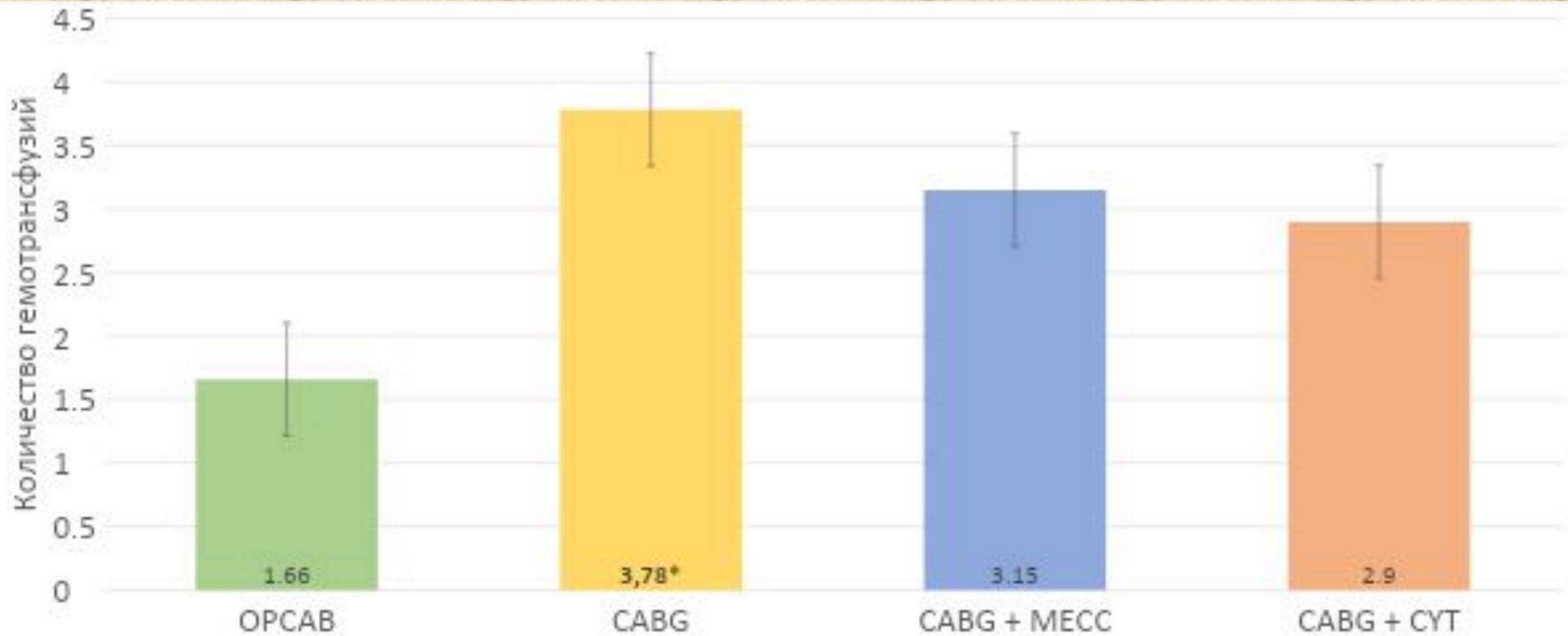


# Результаты



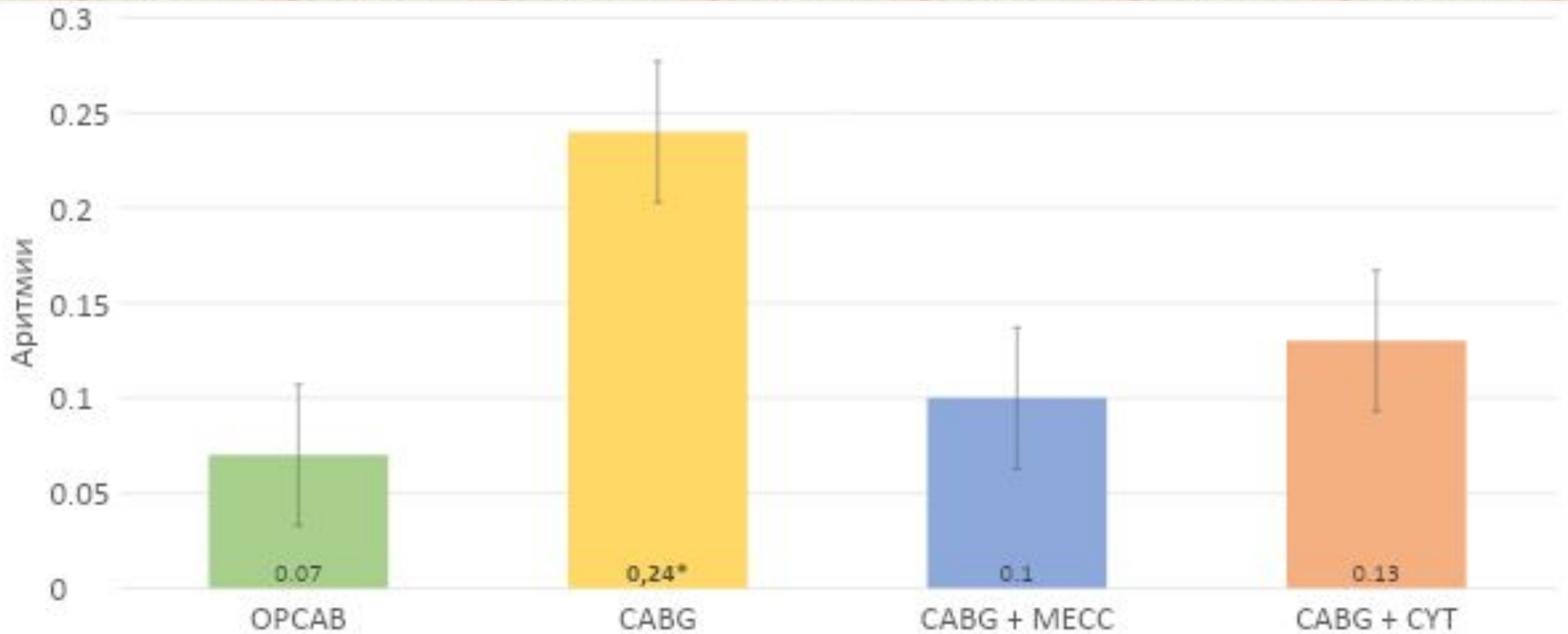
\* достоверность показателя между группами  $p < 0,05$

# Результаты



\* достоверность показателя между группами  $p < 0,05$

# Результаты



\* достоверность показателя между группами  $p < 0,05$



**Спасибо за внимание!**