

**Н.Б. БАЙЖИГИТОВ, М.Б. КУЛИМБЕТ, А.А. МЕРЕКЕ, Б.К. САУРАНБАЕВА,
Ю.Н. БОЙКО, Д.Н. АМАНОВ, Г.Ж. САРЖАНОВ, А.К. НАУРУШЕВ**
*Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова,
Кафедра сердечно-сосудистой хирургии,
РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» УЗ, г.Алматы,
НИИ ФПМ имени Б.А.Атчабарова*

РОЛЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ В УМЕНЬШЕНИИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛЕНИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

Во время проведения операций на открытом сердце происходит нарушение барьерной функции воспаления и появление в системном кровотоке медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов, что реализуется в синдром системных проявлений воспаления (systemicinflammatoryresponsesyndrome, SIRS). Для предупреждения развития данного состояния или для уменьшения выраженности его осложнений наиболее эффективным является механический метод удаления медиаторов воспаления и цитокинов из крови больного. На настоящий момент проблема реализации синдрома системных проявлений воспаления после вмешательств с применением искусственного кровообращения (ИК) достаточно актуальна в силу большой частоты встречаемости его проявлений и неблагоприятных последствий [1, 4].

Ключевые слова: модифицированная ультрафильтрация; вено-венозная гемофильтрация; синдром системных проявлений воспаления; синдром системной воспалительной реакции; SIRS.

Введение: «Постперфузионный синдром» стал собирательным термином, включающим повреждающие проявления ИК. Классическими признаками этого синдрома являются общее увеличение проницаемости легочных капилляров (иногда интерстициальный отек легких, несмотря на низкое давление в левом предсердии), почечная дисфункция, лейкоцитоз, лихорадка, тенденция к кровоточивости и вазоконстрикция, приводящие к гемодинамическим и метаболическим нарушениям [1, 5, 7]. Все эти проявления обусловлены контактом крови с искусственными поверхностями оксигенатора, силиконовых трубок и травматизацией клеток крови роликовыми насосами и усугубляются вынужденной гемодилюцией [1, 7]. S. Westaby, J.W. Kirklin и R.W. Stewart установили, что именно контакт клеток крови с нефизиологичным материалом в контуре ИК запускает каскад активации системы комплемента [9].

Потребовалось несколько десятилетий интенсивных фундаментальных и клинических исследований для выяснения основных молекулярных патологических механизмов ответных реакций организма на искусственное кровообращение. Механические повреждения и метаболические нарушения, как вызванные непосредственно операционным вмешательством, так и связанные с применением ИК, обуславливают множественные системные реакции, к которым относится нейрональная стимуляция эндокринного ответа, активация альтеративных изменений в органах и тканях, изменение соотношения белковых фракций крови и многие другие [7]. Особенное значение в каскаде патофизиологических реакций играет высвобождение большого количества медиаторов воспаления и цитокинов, которые быстро распространяются по всему организму, обеспечивая развитие системных реакций [5, 8]. Нарушение барьерной функции, появление в системном кровотоке медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов представляют собой системные воспалительные эффекты, регистрируемые у кардиохирургических пациентов после ИК [2, 3, 6].

МОДИФИЦИРОВАННАЯ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ И НЕПРЕРЫВНАЯ ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ

Гемофильтрация, или ультрафильтрация, является методом конвективной очистки крови. Эта техника первоначально использовалась в отделениях интенсивной терапии для лечения пациентов с острой почечной недостаточностью [1, 9]. Затем данный метод был предложен непосредственно для регуляции проявлений системного воспаления у пациентов после операций на открытом сердце [5, 2, 9]. Кроме того, ультрафильтрация является также эффективным способом контроля объема циркулирующей крови, так как позволяет удалять избыток жидкости. Но не менее важным преимуществом данного метода является то, что он позволяет удалить из кровотока молекулы определенной величины (массы) [2, 9]. Таким образом, представляется логичным использование гемофильтрации во время и сразу после окончания процедуры ИК, то есть в момент, когда каскады воспалительного процесса только начинают запускаться, а медиаторы воспаления и цитокины едва вышли в системный кровоток. Теоретическая предпосылка метода такова, что если в этот период времени медиаторы воспаления будут элиминированы, станет возможным предотвращение развития синдрома системных проявлений воспаления [1, 2, 3, 8].

При всех методах ультрафильтрации кровь проходит через гемофильтр с мембраной, обладающей высокой проницаемостью за счет пор определенной величины. Излишняя жидкость удаляется из основного кровотока за счет градиента давления, образуя так называемый ультрафильтрат. Объем ультрафильтрации и, следовательно, степень очистки крови зависят от нескольких факторов.

Во-первых, необходим достаточный объем кровотока (Qb) для образования ультрафильтрата. Если Qb недостаточен, то фильтрат будет слишком концентрирован, что уменьшит его эффективность. Стандартный диапазон Qb для адекватной работы фильтра составляет 150–300 мл/мин [2, 6].

Во-вторых, для эффективной ультрафильтрации требуется фильтр с большой поверхностью и крупными порами в мембране. Что касается устранения воспалительных медиаторов, то надо иметь в виду, что большинство цитокинов имеет молекулярный вес от 17 до 53 кДа. Современные гемофильтры имеют средний размер пор около 30 кДа. Как следствие, многие провоспалительные медиаторы и цитокины могут пройти мембранный фильтр и таким образом оказываются в ультрафильтрате.

В-третьих, количество удаляемых медиаторов и цитокинов зависит от объема проходящей через фильтр жидкости. В клинической практике объем ультрафильтрации редко превышает 3–4 л/ч. Принимая во внимание эти ограничения, эффективность ультрафильтрации для удаления большого количества цитокинов ограничена. Тем не менее эти методы активно применяются и исследуются в клинической практике [2, 8]. При модифицированной ультрафильтрации (МУФ) используется артериовенозный доступ к кровотоку. Для этого после окончания проведения ИК канюля в аорте остается на месте и используется для направления крови в гемофильтр. Таким образом кровь удаляется из корня аорты, проходит через гемофильтр, а затем возвращается в правое предсердие через венозный катетер. Такое направленное движение крови имеет логическое обоснование, поскольку при кардиохирургических операциях большинство провоспалительных медиаторов и цитокинов высвобождается в кровотоки в легких и сердце. Таким образом, в корне аорты наблюдается наибольшая концентрация этих молекул, большее их количество поступает в гемофильтр, что делает фильтрацию более эффективной.

В таком модернизированном виде данная методика была впервые применена в Лондоне S.K. Neik и др. в 1991 году [1]. Ультрафильтрацию проводили в течение 10 минут после завершения ИК до достижения значений гематокрита 36–42%. Последующие исследования подтверждают удачный опыт применения МУФ в детской кардиохирургической практике [1, 2]. Во всех работах отмечалось уменьшение последствий постперфузионного синдрома за счет увеличения гематокрита, уменьшения частоты развития кровотечений и отеков. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано улучшение перфузии органов, функции сердца, гемодинамики и уменьшение случаев легочной дисфункции в постоперационном периоде [1, 5, 9].

Первое применение ультрафильтрации у взрослых пациентов было осуществлено в Швейцарии доктором J. Grunenfelder и др. в 2000 году [11]. В проспективномрандомизированном исследовании пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование (АКШ) с применением ИК, проводилась модифицированная ультрафильтрация. Отмечалось снижение количества цитокинов и молекул адгезии клеток в крови, снижение в сыворотке крови уровня IL-6 и IL-8, молекул адгезии клеток.

Главным недостатком применения МУФ после ИК является отсутствие единого алгоритма, что, вероятнее всего, связано с недостаточной изученностью этой методики. Например, в некоторых исследованиях продолжительность ультрафильтрации составляет от 10 до 30 минут после ИК. Таким образом, объем проходящей через фильтр крови составлял около 1,5 л. Это может служить причиной сохранения выраженности синдрома системных проявлений воспаления в результате ограничения объема ультрафильтрации крови [6, 10]. Еще одна очевидная проблема — отсутствие достаточной информации об используемых фильтрах. Возможно, что процесс элиминации избыточного количества цитокинов зависит не только от технологии проведения МУФ, но и от материала мембранного фильтра. На практике часто применяются полисульфоновые фильтры с порами в 20–40 кДа. Они способны удалять некоторые провоспалительные медиаторы и цитокины, но часть эффекторов SIRS через такие фильтры пройти не способны [2, 3]. Теоретически больший размер пор должен обеспечивать лучший результат, однако не стоит забывать, что некоторые противовоспалительные медиаторы (IL-1RA, IL-1sRI, IL-10, TNFsRp55) также способны проникать в ультрафильтрат, нивелируя таким образом эффект этой процедуры [1, 6, 10]. В целом МУФ оказывает значимое влияние на течение послеоперационного периода, уменьшая выраженность системного проявления воспаления, снижая риск кровотечения, позволяя достичь нормального уровня гемоглобина и гематокрита, стабильной гемодинамики, минимизировать гемотрансфузии.

Таким образом, применение МУФ попрежнему является темой для научной дискуссии. Представляется перспективным изучение применения МУФ у кардиохирургических пациентов, перенесших открытые операции на сердце с использованием ИК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кирсанова В.Н., Мерунко А.А., Ковалев И.А. Влияние модифицированной ультрафильтрации на интенсивность перекисного окисления липидов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 97.
- 2 Осипов В.П. Основы искусственного кровообращения. – М.: Медицина, 1976.
- 3 Свирко Ю.С., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Мерунко А.А. Влияние метода ультрафильтрации на показатели системы гемостаза в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2000. – № 1-2. – С. 53–6.
- 4 Шипулин В.М., Мерунко А.А. Ультрафильтрация крови в детской кардиохирургии. – Томск: СТТ, 2002. – С. 100–34.
- 5 Bennett MJ, Rajakaruna C, Bazerbashi S, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass (and renal outcome) using two systems of extracorporeal circulation: a retrospective review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(6):760-4. doi: 10.1093/icvts/ivt057.
- 6 Boga M, Islamoglu F, Badak I, et al. The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2000;15(2):143-50. doi: 10.1177/026765910001500209.
- 7 Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992;268(24):3452-5. doi: 10.1001/jama.1992.03490240060037.
- 8 Busbridge NJ, Grossman AB. Stress and the single cytokine: interleukin modulation of the pituitary-adrenal axis. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;82(2-3):209-14. doi: 10.1016/0303-7207(91)90021-j.
- 9 Chenoweth DE, Steven W, Cooper BA, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*. 1981;304(9):497-503. doi: 10.1056/nejm198102263040901.
- 10 Despotis GJ, Levine V, Fillos KS, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass: the effect on anti-Xa and anti-IIa heparin activity. *Anesth Analg*. 1997;84(3):479-483. doi: 10.1097/0000539-199703000-00002.
- 11 Dodrill FD, Hill E, Gerish RA. Some physiologic aspects of the artificial heart problem. *J Thorac Surg*. 1952;24:134-50. 12. Golab HD, Kissler J, de Jong PL, et al. Clinical outcome and blood transfusion after infant cardiac surgery with a routine use of conventional ultrafiltration. *Perfusion*. 2014;30(4):323-1. doi: 10.1177/0267659114546946.

**Н.Б. БАЙЖИГИТОВ, М.Б. КУЛИМБЕТ, А.А. МЕРЕКЕ, Б.К. САУРАНБАЕВА,
Ю.Н. БОЙКО, Д.Н. АМАНОВ, Г.Ж. САРЖАНОВ, А.К. НАУРУШЕВ**
Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті

Жүрек- қантамыр хирургия кафедрасы
«Перинатология орталығы және балалар кардиохирургиясы» УЗ, Алматы қ.
**КАРДИОХИРУРГИЯДА МОДИФИЦИРЛЕНГЕН УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯНЫ ЖҮЙЕЛІҚАБЫНУ СИНДРОМЫНДА ҚОЛДА
НУ**

Түйін: Жүрекке ашық ота кезінде жүректің қабыну процесіне барьерлік қызметі төмендейді және қан айналымға қабыну алды цитокиндердің және қабыну медиаторлары көбейеді. Соның салдарынан жүйелі қабыну синдромы пайда болады. (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Осы синдромның асқынуын төмендету және өсы синдромды ескерту үшін қабыну медиаторларын және цитокиндерді қаннан механикалық жолмен алып тастайды. Қазіргі кездегі ең маңызды мәселе жүйелі қабыну синдромы жасанды қан айналыммен болған отадан кейінгі асқыну қатерлі. [1, 4].

Түйінді сөздер: модифицирленген ультрафилтрация; көк тамыр – тамырлық гемофилтрация; жүйелік қабыну синдромының пайда болуы; жүйелік қабыну синдромы реакциясы. SIRS.

**N.B. BAIZHIGITOV, M.B. KULIMBET, A.A. MEREKE, B.K. SAURANBAYEVA, Y.N. BOYKO, D.N. AMANOV,
G.ZH. SARZHANOV, A.K. NAURUSHEV**

**ROLE OF MODIFIED ULTRAFILTRATION IN REDUCE OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN
CARDIAC SURGERY**

Resume: During open-heart surgery it is possible to disturbance of the barrier function and the appearance of inflammation in the systemic circulation of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines, which is realized in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). To prevent the development of the condition, or to reduce the severity of its complications method of mechanical removal of inflammatory mediators and cytokines from the blood of the patient is the most efficient. At the moment, the problem of implementation of the systemic inflammatory response syndrome after surgery using cardiopulmonary bypass quite relevant because of the high frequency of its manifestations and adverse effects [1, 4].

Keywords: modified ultrafiltration; continuous veno-venous hemofiltration; systemic inflammatory response syndrome; SIRS.