

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Сускова В.С., Емец В.И., Ермакова Л.П., Козлова М.Н., Сусков С.И., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Семеновский М.Л., Казаков Э.Н.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Проведенные исследования показали, что ранняя диагностика типа и степени иммунной дисфункции при подготовке к операции и появлении первых признаков полиорганной недостаточности и септических осложнений в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных явились обоснованием более ранней заместительной иммунокоррекции иммуномодуляторами цитокиновой природы и иммуноглобулинами для внутривенного введения. Это позволило повысить эффективность комплексной терапии послеоперационных осложнений и снизить летальность при операциях в условиях искусственного и вспомогательного кровообращения.

Ключевые слова: иммунодиагностика, полиорганная недостаточность, иммуномодуляторы, иммунокоррекция

EARLY DIAGNOSIS OF IMMUNE DISTURBANCES AND ITS CORRECTION IN THE TREATMENT OF MULTIORGAN FAILURE AND SEPTIC COMPLICATIONS AFTER OPERATIONS WITH ARTIFICIAL AND ASSIST CIRCULATION

Suskova V.S., Emez V.I., Ermakova L.P., Kozlova M.N., Suskov S.I., Poptsov V.N., Shumakov D.V., Semenovskiy M.L., Kazakov E.N.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The study has shown that early diagnosis of the type and degree of immune disturbances in preparation for the operation and the first signs of multiorgan failure and septic complications in the postoperative period in cardiac surgery patients were the rationale for the earlier substitution immunocorrection by immunomodulators of cytokine nature and intravenous immunoglobulin. It allowed increasing the efficiency of the treatment of postoperative complications and lower mortality after operations with artificial and assist circulation.

Key words: immunodiagnosis, multiorgan failure, immunomodulators, immunocorrection,

ВВЕДЕНИЕ

Использование искусственного (ИК) и вспомогательного кровообращения (ВК) сделало возможным выполнение сложных кардиохирургических операций и трансплантацию органов, но одновременно повысило риск тяжелых септических осложнений

и полиорганной недостаточности (ПОН), проблема лечения которых до конца не решена и остается актуальной [2, 3, 14, 16, 18].

В результате многолетних исследований отечественных и зарубежных авторов [7, 10, 15, 17], в том числе накопленного в НИИТиЮ 20-летнего опыта

Статья поступила в редакцию 15.06.09 г.

Контакты: Сускова Виктория Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией иммунодиагностики и иммунокоррекции. Тел. (499) 196-26-61, e-mail: suskova@transplantol.ru

клинического и иммунологического мониторинга кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК и ВК [9, 10, 12], было выявлено развитие системного воспалительного ответа с типичной каскадной активацией первой линии иммунного надзора и одновременным угнетением антигенспецифического иммунитета, а также активация условнопатогенной флоры с реализацией феномена бактериальной транслокации уже во время и в ранние сроки после операции. Установлена прямая патогенетическая зависимость между развитием органной дисфункции, ПОН, септических осложнений, а также исхода их лечения от степени выраженности вторичного иммунодефицита [2, 5, 16].

Доказательство ведущей роли иммунной системы в развитии послеоперационных осложнений привело к общему признанию целесообразности фармакологической коррекции иммунных нарушений как в период дооперационной подготовки больных, так и при лечении гнойно-септических послеоперационных осложнений, которые удлиняют сроки госпитализации, увеличивают летальность и являются дополнительной весьма существенной статьей расходов для стационара [1, 2, 11, 17].

В последние годы нами разработана и внедрена в клиническую практику тактика поэтапного иммунологического обследования кардиохирургических больных, начиная с дооперационной подготовки и далее в послеоперационном периоде в динамике до и после кардиопульмональных обходов и ВАБК, а также коррекция иммунных дисфунк-

ций на основе индивидуального подбора иммуномодуляторов [12].

В настоящем исследовании анализируется возможность повышения эффективности лечения послеоперационных септических осложнений и ПОН за счет наиболее раннего выявления сопряженных клинико-иммунологических дисфункций в процессе подготовки к операции и в раннем послеоперационном периоде и своевременной коррекции иммунных нарушений при первых признаках осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ результатов проспективного контролируемого клинико-иммунологического обследования 280 кардиохирургических больных с ИБС, ревматическими пороками сердца (РПС) и сочетанной патологией (ИБС + РПС), поступивших на плановое хирургическое лечение в ФГУ «НИИТиИО Росмедтехнологий» в 2004–2008 гг., включал 170 больных, обследованных при подготовке к операции, и 110 больных в раннем послеоперационном периоде, осложненном развитием сепсиса и ПОН после ИК (табл. 1).

Как видно из табл. 1, группы больных с разной патологией сердца достоверно по возрасту, полу, степени сердечной недостаточности и функциональному классу стенокардии при обследовании до операции, а также по длительности ИК и развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде не отличались ($p > 0,05$).

Таблица 1

Общая характеристика кардиохирургических больных, составивших основную группу наблюдения

Показатели	ИБС M ± m (min–max)	РПС M ± m (min–max)	ИБС + РПС M ± m (min–max)	Всего M ± m (min–max)
Количество больных, n	67	80	23	170
Пол, n (%): муж. жен.	51 (76,9) 16 (23,1)	32 (40) 48 (60)	17 (72) 6 (28)	99 71
Возраст, лет	54 ± 5,7* (43–73)	56,3 ± 7,8* (30–80)	57,6 ± 6,8* (48–78)	56,1 ± 6,7* (30–78)
Степень сердечной недостаточности Функциональный класс стенокардии (по NYHA)	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*
Операция в условиях ИК, n	Реваскуляция миокарда (РМ) – 47	Протезирование клапанов (ПК) – 40	Сочетанная ПК+РМ операция – 23	110
Длительность ИК, мин	130 ± 9* (78–182)	123 ± 12* (67–162)	144 ± 15* (87–200)	132 ± 13* (67–200)
Осложнения (СПОН) – начало клинических проявлений п/о, сут – степень выраженности, сумм. бал SOFA	2,1 ± 0,3 11,7 ± 2,1	2,4 ± 0,3 10,5 ± 0,8	2,0 ± 0,8 12,0 ± 1,8	2,2 ± 0,4* 12,0 ± 1,6*

Примечание. * – $p > 0,05$

Объединяющим критерием для них стало развитие ПОН и/или гнойно-септических осложнений после операции в условиях искусственного кровообращения. Отдельную контрольную группу составили 30 здоровых доноров в возрасте 30–55 лет, а также группы сравнения (см. Результаты исследований).

Обследование больных включало проведение комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

- 1. Диагностика органной недостаточности** по балльной шкале SOFA [19]. Суммарный балл выше 10 свидетельствовал о наличии СПОН, менее 10 баллов – СПОД.
- 2. Диагноз сепсиса и септического шока** выставляли по критериям согласительной конференции American College of Chest physicians и Society of Critical Care Medicine [17].
- 3. Системный воспалительный ответ** оценивали по числу лейкоцитов, уровню С-реактивного белка методом турбометрии, полуколичественному тесту на прокальцитонин («BRAHMS PCT-Q», Германия) [13]. Рассчитывали лейкоцитарную формулу и лейкоцитарный индекс интоксикации [4].
- 4. Комплексное иммунологическое обследование** включало оценку клеточного, гуморального и фагоцитарного звена, цитокинового статуса, антимикробного и цитотоксического потенциала, поглотительной и оксидазной активности нейтрофилов. При оценке клеточного иммунитета проводили иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов с использованием МКАТ к дифференцировочным и активационным маркерам методом проточной лазерной цитофлюориметрии (Becton Coulter, Франция и «Сорбент», Россия) [8]. Состояние гуморального иммунитета оценивали по сывороточным уровням IgA, IgM, IgG, IgE, субклассов IgG₁₋₄ и ЦИК методом радиальной иммунодиффузии в геле и иммуноферментного анализа. Оценка функциональной активности фагоцитарно-макрофагальной системы проводили спектрофотометрическим методом и люминолзависимой хемилюминесценции в микропланшетном формате с использованием хемилуминометра LUCY2 (ANTHOS, Австрия). Сбор информации и ее обработку осуществляли с помощью пакета программ Lucy Soft и L2win. Оценка цитокинового статуса проводили методом иммуноферментного анализа (ООО «Цитокин», СПб.) и новой Bio-Plex-технологии (Bio-Rad, USA) с использованием коммерческих тест-систем 11-Plex для определения сывороточного уровня цитокинов (IL1 β , IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL10, IL12, TNF α , IFN γ) [7]. Всего было проведено 840 развернутых иммунологических анализов.

5. Клиническая эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении гнойно-септических послеоперационных осложнений оценивалась после курса препаратов по шкале SOFA, срокам пребывания в ОАР, частоте инфекционных осложнений, уровню летальности.

6. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ Statistics 6 (StatSoft, USA). В случае нормального распределения количественных признаков подсчитывали среднее (M), ошибки средней (m) и среднеквадратические отклонения (δ). В случае качественных признаков подсчитывались относительные доли (%). В качестве статистических тестов при нормальном распределении количественных признаков с равными выборочными дисперсиями использовали t-критерий Стьюдента. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи количественных признаков использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона), для сопоставления пропорций – точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Факторы, повышающие риск развития ранних послеоперационных осложнений

При поступлении кардиологических больных на плановое хирургическое лечение на этапе подготовки к операции в условиях ИК особого внимания заслуживают такие факторы, как состояние иммунной системы, возраст и сопутствующие заболевания, сочетание которых повышает риск развития ранних послеоперационных осложнений, особенно сепсиса и ПОН.

Состояние иммунной системы кардиологических больных в период подготовки к операции

При оценке состояния иммунной системы 170 кардиологических больных с разной патологией сердца (табл. 1), обследованных в дооперационном периоде, у 53–82% больных независимо от диагноза выявлены иммунные нарушения (табл. 2), способствующие развитию ранних послеоперационных осложнений.

Проведенный анализ выявил группы больных с повышенными, сниженными и нормальными значениями иммунологических показателей. У 60–65% больных со сниженными показателями отмечалась вторичная иммунная недостаточность (ВИН) клеточного звена иммунитета, которая проявлялась достоверным снижением ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой здоровых доноров (N) следующих показателей: лимфоциты (ИБС – $18,9 \pm 4,3\%$; РПС – $14 \pm 5,2\%$; N – $32,5 \pm 4,8\%$); Т-лимфоциты,

Таблица 2

Распределение кардиологических больных (n=170) с нормальными и отклоненными иммунологическими показателями до операции

Показатель	А (повышенные значения)		Б (пониженные значения)		В (нормальные значения)	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
Нейтрофилы	107	63,2	36	21	27	15,8
Лимфоциты	14	7,9	107	63,1	49	29
Т-лимф. (CD3)	36	21	103	60,5	31	18,4
Т-хелперы (CD4)	13	7,9	112	65,8	45	26,3
ЦТЛ (CD8 ⁺ кл.)	18	10,5	103	60,5	49	29
ИРИ (CD4/CD8)	71	42,1	67	39,5	32	18,4
НК (СВ16 ⁺ кл.)	40	23,7	54	31,6	76	44,7
В-лимф. (CD19)	9	5,3	143	84,2	18	10,5
IgG	67	39,5	67	39,5	36	21
IgA	76	44,7	45	26,4	49	28,9
IgM	63	36,8	71	42,1	36	21
ЦИК	80	47,4	27	15,8	63	36,8
Фагоцитоз	25	13,2	140	84,2	5	2,6
Фаг. индекс	0	0	130	76,3	40	23,7
ИЛ2R ⁺ -клетки	58	34,3	49	28,9	63	36,8
HLA DR ⁺ -клетки	76	44,7	18	10,6	76	47,7

CD3⁺кл. (ИБС – 54,8 ± 8,2%; РПС – 53,4 ± 13%; N – 67,5 ± 10%); Т-хелперы, CD4⁺кл. (ИБС – 38 ± 6%; РПС – 34 ± 10%; N – 44,5 ± 5,5%); ЦТЛ, CD8⁺кл. (ИБС – 20,0 ± 3%; РПС – 17,8 ± 4,9%; N – 27 ± 8%); ИРИ, CD4/CD8 (ИБС – 2,9 ± 0,4%; РПС – 1,7 ± 0,2%; N – 1,9 ± 0,1%). Одновременно у 65–80% данной группы больных было выявлено достоверное снижение функциональной (p < 0,05) активности нейтрофилов: фагоцитоз (ИБС – 35,8 ± 5,4%; РПС – 50,5 ± 16,3%; N – 75 ± 5%); фагоцитарное число (ИБС – 2 ± 0,3 у. е.; РПС – 3,4 ± 0,5 у. е.; N – 5,5 ± 0,8 у. е.). На фоне снижения числа В-лимфоцитов у 82% больных отмечалась дисглобулинемия основных классов иммуноглобулинов. Дефицитный тип иммунопатологии более выражен (p < 0,05) у больных с сочетанной патологией сердца и диагностировался у 76% обследованных больных.

При анализе больных с повышенными иммунологическими показателями достоверное (p < 0,05) увеличение числа нейтрофилов (у 63%), сывороточных IgA, IgM, ЦИК и HLA DR⁺кл. (у 36–47%) свидетельствовало о выраженности СВР и позволяло на фоне сниженной фагоцитарной функции нейтрофилов отнести их к группе риска развития послеоперационных инфекционных осложнений. Кроме того, у 76% обследованных больных достоверно повышена частота выявления маркеров апоптоза (CD95⁺кл.) до 42 ± 6% при N – 13 ± 3%, что может служить показателем высокого риска развития ПОН в послеоперационном периоде.

Повышение оксидазной активности нейтрофилов наблюдалось у 22–30% обследованных больных и было сопряжено с возрастанием сывороточных

уровней IL6, TNFα (до 230 ± 40 и 133 ± 27 пкг/мл при норме 16 ± 5 и 33 ± 15 пкг/мл соответственно).

Таким образом, было показано, что более 60% обследованных больных, впоследствии оперированных в условиях ИК и ВАБК, уже при госпитализации имели сформировавшуюся в процессе основного заболевания дисфункцию иммунной системы, которая по МКБ 10 ВОЗ относится к вторичному иммунодефициту смешанного типа по клеточному звену и системе фагоцитов с дополнительными нарушениями гуморального звена или без них. Выявленная при дооперационной подготовке больных дисфункция иммунной системы является неблагоприятным прогностическим фактором, способствующим развитию ПОН и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Возрастные особенности иммунного реагирования у кардиологических больных до операции

Анализ особенностей иммунного реагирования кардиологических больных при подготовке к операции в зависимости от возраста проведен у 77 больных с ИБС ФК 3–4 (по NYHA), НК 2а–2б, из которых 35 больных в возрасте 65–78 лет составили основную группу и 42 больных в возрасте до 55 лет – группу сравнения. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров крови в возрасте 20–50 лет. В основной группе преобладали пациенты, у которых иммунные нарушения повторяли характер физиологического иммунодефицита при старении со снижением числа Т-лимфоцитов (52–57% при N – 70–75%) и нарушением соотношения иммунорегуляторных субпопуляций (CD4/CD8) лимфоцитов тимусного происхождения за счет снижения CD4⁺кл.

(23–30% при N – 40–50%), приводящие к дисбалансу иммунорегуляции у 47% – по аутоиммунному типу и 33% – по дефицитному типу (рис. 1).

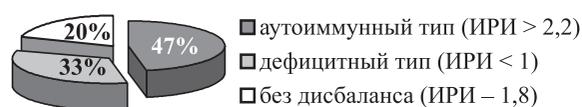


Рис. 1. Распределение больных ИБС старшего возраста с нарушением баланса иммунорегуляции

Отмечалось также снижение репаративных процессов в тимусе и связанное с этим появление компенсаторных незрелых Т-лимфоцитов с рецепторами CD4⁺8⁺, характерных для лиц старшего возраста. Прогрессивное снижение числа CD3⁺8⁺кл. – ранних тимоцитов (недавних мигрантов из тимуса), свидетельствовало о недостаточности функции тимуса, связанной с дифференцировкой и числом зрелых тимоцитов и может служить косвенным признаком снижения продукции тимических гормонов.

Снижение количественных показателей Т-звена сочеталось с нарушением активации Т-лимфоцитов, которое проявлялось снижением активационных маркеров в 2 раза (CD25⁺кл. и CD71⁺кл.) и повышением активационно-индуцированного апоптоза (CD95инд. – 51–64%, в контроле – 20–44%).

Анализ цитокинового статуса показал повышение продукции IL4 – фактора роста Th2 и IL6, и снижение продукции IFNγ и IL2, что указывает на дисбаланс Th1/Th2 субпопуляций Т-хелперов со снижением Th1 (клеточного) и преобладанием Th2 (гуморального) типа иммунного ответа у больных старшего возраста в период подготовки к операции (рис. 2).

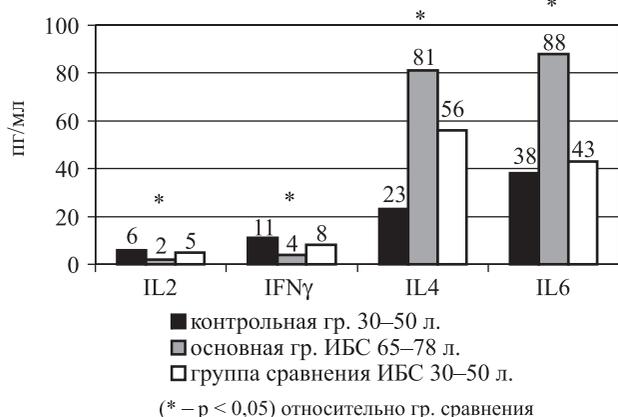


Рис. 2. Показатели цитокинового статуса у больных ИБС старшего возраста

При сравнении нарушений иммунного статуса больных ИБС среднего и старшего возраста отмечались различия в способности к активации клеточного звена: > CD25⁺, > CD8⁺DR⁺, > CD95⁺ и > CD38⁺кл.

более выражены у больных среднего возраста при одинаковом снижении числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

Таким образом, анализ дооперационного иммунологического обследования позволил оценить неблагоприятный прогноз возрастного иммунодефицита для развития послеоперационных септических осложнений и выявить группу больных старшего возраста, нуждающихся в превентивной заместительной коррекции иммунных нарушений с использованием препаратов гормонов тимуса и цитокинов.

Сопутствующие заболевания у кардиологических больных, такие как гипертоническая болезнь, бронхолегочная патология, циркуляторная энцефалопатия и др., являются не менее важным фактором для прогноза развития органной дисфункции и ПОН в раннем послеоперационном периоде независимо от возраста больных и помимо степени ВИД и функционального дисбаланса иммунной системы с анергией клеточного звена, оцениваемой по цитокиновому статусу. Обострение их после операции в условиях факторов, сопровождающих ИК и ВК, повышает риск развития органной дисфункции и ПОН в раннем послеоперационном периоде.

II. Ретроспективный анализ частоты органических дисфункций и иммунного дисбаланса у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде.

При клинико-иммунологическом обследовании 110 кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, было отобрано 38 больных, составивших основную группу наблюдения, у которых в послеоперационном периоде развились труднокорригируемые инфекционные осложнения, органная недостаточность или сочетание этих осложнений. Группу сравнения составили 10 больных без операции, получавших традиционную терапию. Лечение больных проводилось в соответствии с принятым протоколом. Применяемая терапия была эффективна у 30 (79%) больных основной группы; у 8 (21%) больных, несмотря на проведение интенсивной терапии, наступал летальный исход.

Ретроспективный анализ показал, что степень тяжести дисфункции отдельных органов и систем у оперированных больных при летальном исходе была выше, чем у выживших (табл. 3).

Как видно, частота декомпенсированной недостаточности и несостоятельности была наиболее частой в иммунной системе при летальном исходе по сравнению с выжившими больными (92% против 16% соответственно, p = 0,0001). Отмечена также статистически значимая тенденция развития дисфункции ЖКТ (p = 0,078), который по сути (70%) является лимфоидным органом, что дополнительно подчеркивает ведущее значение дисфункции им-

Таблица 3

Частота развития декомпенсированных дисфункций отдельных органов и систем организма в группах выживших и умерших больных (%) в раннем послеоперационном периоде

Система (орган)	Частота развития дисфункций		Уровень значимости, р
	Выжившие (n = 25)	Умершие (n = 13)	
Сердце	60	77	0,302
Сосудистая	56	77	0,211
Дыхательная	60	84	0,141
Почки	40	54	0,416
Печень	4	15	0,237
Свертывание крови	36	62	0,254
ЦНС	28	46	0,274
Желудочно-кишечный тракт	4	23	0,078
Иммунная	16	92	0,0001*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой выживших больных (критерий Фишера; $p < 0,05$)

мунной системы в развитии критических состояний и гибели больных [6, 12, 15]. Отмечено достоверное нарастание органной дисфункции по мере увеличения степени недостаточности иммунной системы, что подтверждалось высокой корреляционной зависимостью между функциональным состоянием органов и систем и степенью дисбаланса иммунной системы ($r = 0,64, p = 0,001$).

В раннем послеоперационном периоде у обследованных больных выявлена четкая зависимость восстановительного периода после операций в условиях ИК от исходного состояния иммунной системы. При исходном иммунодефиците к 10 ч после ИК – критическому сроку лимфопении – отмечается двукратное снижение тимоцитов ($CD3^+$ и $CD38^+$ кл.) при одновременном повышении готовности клеток к апоптозу ($CD95^+$ кл. – до 22% при $N = 10–16\%$); к двум суткам после ИК количество $CD38^+$ кл., за счет которых идет нарастание числа зрелых тимоцитов периферической крови, остается низким (до 8–10% при N до 19–27%), что может служить прогнозом медленного восстановления клеточного иммунитета и показанием к заместительной иммунокоррекции в ранние сроки после ИК.

При развитии септических осложнений отмечалась лимфопения на фоне лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево, нарушение функции презентации антигенов со снижением экспрессии активационного маркера HLA DR на моноцитах/макрофагах, формирование дефектов иммунорегуляции со снижением доли зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$ кл.), Т-хелперов ($CD4^+$ кл.), активированных

лимфоцитов ($CD25^+$ кл.). Развитию полиорганной недостаточности способствовало нарастание иммуносупрессии и анергии, а также нарастание цитокинового дисбаланса за счет преобладания противовоспалительных цитокинов IL1RA, IL10 [2, 7, 14].

Таким образом, проведенные исследования подтвердили необходимость разработки и применения механических и биологических методов для снижения СВР, сопровождающих ИК, за счет понижения уровня суперантигенной нагрузки [16], а также подтверждают необходимость раннего применения иммуномодуляторов для восстановления клеточных взаимодействий.

III. В качестве заместительной иммунокоррекции при супрессии иммунного ответа и клеточной анергии с цитокиновым дисбалансом, развившихся на фоне дооперационного иммунодефицита, у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК и ВАБК, целесообразно применение иммуномодуляторов цитокиновой природы в комплексной терапии послеоперационных осложнений. В настоящее время опубликованы данные об эффективном применении ронколейкина (рекомбинантного IL2) для снижения развития ранних послеоперационных осложнений при введении его накануне операции [5]. Применение цитокиновых иммуномодуляторов приводило к нормализации количественных показателей лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их иммунорегуляторных субпопуляций ($CD4^+$ и $CD8^+$), повышало цитотоксический и антимикробный потенциал.

Ретроспективный анализ показал, что летальный исход среди больных с ранним (с 1–6-х суток после операции) назначением заместительной терапии цитокиновыми иммуномодуляторами при анергии и преобладании супрессии иммунного ответа был в 3 раза меньше по сравнению с ее назначением в позднем (с 10–21-х суток после операции) периоде [5, 6, 9].

Аналогичные данные были получены при применении габриглобина – иммуноглобулина G для внутривенного введения у кардиохирургических больных с развившейся ПОН в раннем послеоперационном периоде.

Наличие полиорганной дисфункции, и особенно полиорганной недостаточности, при нарушенных приспособительно-адаптационных реакциях с недостаточностью гуморального иммунитета, антимикробного потенциала и дисбалансом иммунорегуляции явилось обоснованием применения габриглобина у данной категории больных с ранними послеоперационными осложнениями после кардиохирургических операций в условиях ИК.

После курса габриглобина в основной группе ($n = 43$) наблюдался регресс общей воспалительной реакции и эндотоксикоза с восстановлением количес-



Рис. 3. Количественные показатели общей воспалительной реакции у кардиохирургических больных до и после лечения габриглобином. Основная группа – с габриглобином, группа сравнения – без габриглобина

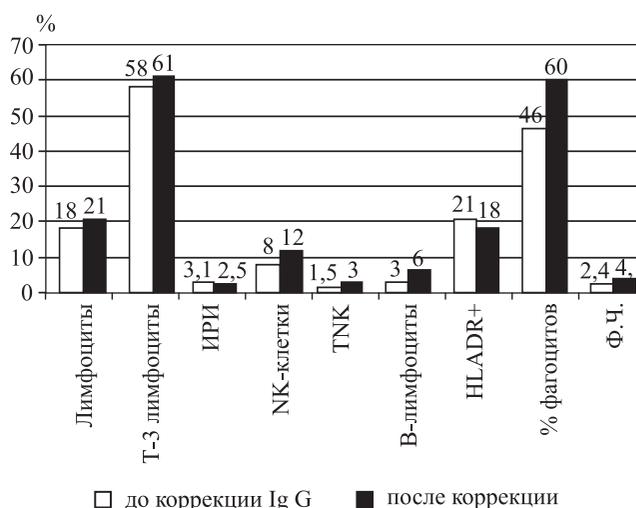


Рис. 4. Показатели иммунного статуса у больных после курса габриглобина в раннем периоде после операций в условиях ИК

Таблица 4

Показатели индивидуальной чувствительности к иммуномодуляторам у больных с ИБС и при осложненном раннем послеоперационном периоде (M ± m)

Препарат	Контроль без препарата	Спленипид	Полиоксидоний	Имунофан	Габриглобин
ЛЗХЛ	23,18 ± 3,4	27,33 ± 4,1	24,12 ± 3,6	25,01 ± 3,75	28,18 ± 4,2
ИС	1,1	1,17	1,04	1,08	1,28

тва лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, снижением ЛИИ и С-реактивного белка в 2 раза ($p < 0,05$) от исходных значений (рис. 3). При этом уровень прокальцитонина составил $< 0,5$ нг/мл, тогда как в группе сравнения выраженность системной воспалительной реакции не изменялась. Во время лечения кардиохирургических больных габриглобином не было зарегистрировано ни одного случая развития побочных реакций на введение препарата.

Перед назначением препарата больным было проведено индивидуальное тестирование на чувствительность к иммуномодуляторам *in vitro* (табл. 4.), результаты которого подтвердили иммунокоррирующий эффект габриглобина (ИС – 1,28, N – 1,1) с восстановлением иммунных нарушений (рис. 4) после операций.

Раннее применение габриглобина (с первых признаков развития ПОН, что соответствовало 2–3-м суткам после операции) у кардиохирургических больных привело к достоверному повышению исходно низких показателей гуморального звена иммунитета, антимикробного и цитотоксического потенциала, с восстановлением резервных бактерицидных возможностей нейтрофилов и нормализацией антителзависимой цитотоксичности.

Летальность, оцениваемая на 28-е сутки после операции в основной группе, получавшей габриглобин, составила 7 (16%) из 43 больных, а в груп-

пе сравнения (без габриглобина) – 10 (40%) из 25 больных.

Таким образом, своевременное применение габриглобина при лечении гнойно-септических осложнений и синдрома полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде позволило уменьшить их частоту, сократить сроки пребывания пациентов в ОАР и в конечном счете снизить уровень летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ иммунологического обследования 170 кардиологических больных при подготовке к операции независимо от диагноза показал, что более чем у 60% из них выявлялась дисфункция иммунной системы, сформировавшаяся в процессе основного заболевания, которая по МКБ 10 ВОЗ относится к вторичному иммунодефициту смешанного типа по клеточному звену и системе фагоцитов с дополнительными нарушениями гуморального звена или без них, что является неблагоприятным прогностическим фактором развития осложненного послеоперационного периода.

Наличие у этих больных возрастного иммунодефицита и полиморбидности с хроническим течением сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунной природы, повышает риск развития ПОН

и септических осложнений, что служит обоснованием проведения превентивной коррекции иммунных нарушений у данной категории больных.

Операционный стресс в сочетании с ИК и ВАБК приводит к декомпенсации функции жизненно важных органов, и прежде всего к срыву регуляторных и защитных механизмов иммунной системы, уже находящихся в состоянии дисфункции. Развитию полиорганной недостаточности способствует нарастание анергии и супрессии иммунного ответа, цитокинового дисбаланса за счет преобладания противовоспалительных цитокинов IL1RA, IL10 и истощение антибактериальной защиты, что является обоснованием для назначения заместительной иммунотерапии сопровождения вместе с антибактериальной терапией в раннем послеоперационном периоде. Особенно это необходимо лицам пожилого возраста, у которых восстановление иммунной системы происходит медленнее. Показана возможность использования для заместительной терапии цитокиновых иммуномодуляторов и иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексном лечении септических осложнений с предварительной оценкой индивидуальной чувствительности к ним.

Ранняя диагностика иммунных нарушений у кардиохирургических больных и своевременная их коррекция позволяют повысить эффективность лечения послеоперационных осложнений и снизить летальность при операциях в условиях искусственного и вспомогательного кровообращения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алешкин В.А., Лютов А.Г.* Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения // Габриглобин: Пособие для врачей. М., 2006. 20 с.
2. *Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н.* Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса // Анест. и реаним. 2000. № 1. С. 59–66.
3. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анест. и реаним. 2000. № 3. С. 29–33.
4. *Кальф-Калиф Я.Я.* О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. 1941. № 1. С. 31–33.
5. *Козлов В.К.* Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5. № 2. С. 15–29.
6. *Латышева Т.В.* Принципы заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 3. С. 58–62.
7. *Онищенко Н.А., Цыпин А.Б.* Пептидная биорегуляция восстановительных процессов в поврежденных органах // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2001. № 3–4. С. 87–93.
8. *Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др.* Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной цитофлуориметрии (ВЮ-Рлех анализа) // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 1. С. 20–27.
9. *Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов / Под ред. Б.В. Пинегиной, А.А. Ярилина и др. М., 2001. С. 103.*
10. *Сускова В.С., Ермакова Л.П., Шумаков Д.В. и др.* Особенности нарушений иммунной системы при прогрессирующей сердечной недостаточности и предпосылки для иммунокоррекции // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2000. № 3. С. 35–40.
11. *Шмерко Н.П.* Вторичная иммунная недостаточность у кардиохирургических больных и возможности ее коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 150 с.
12. *Шумаков В.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В.* Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение. М.: Янус-К, 2003. 376 с.
13. *Шумаков В.И., Сускова В.С., Емец В.И. и др.* Тактика иммунодиагностики и иммунокоррекции на разных этапах лечения больных при операциях на сердце // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2006. № 4. С. 55–61.
14. *Aouifi A. et al.* Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations // Brit. J. Anaesth. 1999. Vol. 83 (4). P. 602–607.
15. *Balk R.A. (Ed.).* Advances in the diagnosis and management of the patients with sever sepsis. The trinity Worcester Press; 2002.
16. *Hotchkiss R.C., Swanson P.E., Freeman B.D.* Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. Crit. Care Med. 1999. Vol. 27. P. 1230–1250.
17. *Fraser J., Arcus V., Baker E., Proft T.* Superantigens – powerful modifiers of the immune system. Mol. Med. Today. 2000. № 6 (2). P. 125–132.
18. *Members of the American Association of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20 (6). P. 864–874.*
19. *Van der Poll T., van Deventer S.J.H.* Bacterial Sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Inf. Dis. Clinics of North America 1993 (2). P. 413–426.
20. *Vincent J.-L.* Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score // Sepsis. 1997. Vol. 1 (1). P. 53–54.