

**Постперикардотомный синдром: роль генетических факторов в патогенезе системной воспалительной реакции после операции на открытом сердце**Накацева Е. В.<sup>1,2</sup>, Рунов А. Л.<sup>1,3</sup>, Вонский М. С.<sup>1,3</sup>

**Цель.** Оценить предиктивное значение исследования полиморфных вариантов гена интерлейкина-6 *IL-6* у больных с постперикардотомным синдромом (ПКТС) при операциях на открытом сердце.

**Материал и методы.** В исследование включено 200 пациентов. Всем пациентам выполнено исследование острофазовых показателей в сыворотке крови, анализ выпотной жидкости и участка промоторной последовательности гена *IL-6*.

**Результаты.** При анализе выпотной жидкости у 15% пациентов с ранним ПКТС в соответствии с критериями Light RW диагностирован транссудат. Применение критериев Roth VJ увеличивало эту долю до 32%. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и активности аденозиндеамины (АДА) указывало на возникновение системного воспалительного ответа. Вирусный геном кардиотропных вирусов выявлялся в выпотной жидкости у 10-12% пациентов с ПКТС. При сканировании мутаций в промоторной зоне 500 бп *IL-6* выявлен один полиморфизм -174G>C. Частота ПКТС у пациентов с разными генотипами (-174GC, -174GG и -174CC) достоверно не различалась. Установлена ассоциация генотипа -174GG гена *IL-6* с высоким риском развития системного воспаления при операциях на открытом сердце и более частыми послеоперационными инфекционными осложнениями. Кроме того, генотип -174GG чаще выявлялся у пациентов с поздним ПКТС ( $p=0,017$ ). Не выявлено корреляции между встречаемостью генотипов, а также распределением аллелей гена *IL-6* и индексом коронарной обструкции. Однако носительство G аллели чаще выявлялось у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии.

**Заключение.** Наличие генотипа -174GG гена *IL-6* и присутствие кардиотропных вирусов способствуют возникновению системного воспаления при кардиохирургических вмешательствах в условиях экстракорпорального кровообращения, но не обладают предиктивным значением в отношении развития ПКТС.

**Ключевые слова:** постперикардотомный синдром, системный воспалительный ответ, операция на открытом сердце, полиморфизм гена *IL-6*.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ГБУЗ Республиканский кардиологический центр, Нальчик; <sup>3</sup>ФГУП Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева, Санкт-Петербург, Россия.

Накацева Е. В.\* — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2247-3541, Рунов А. Л. — н.м.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца<sup>1</sup>, инженер<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-9496-4414, Вонский М. С. — к.б.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца<sup>1</sup>, с.н.с.<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-4061-7411.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakatseva\_e@mail.ru

АДА — аденозиндеаминаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПКТС — постперикардотомный синдром, PCR — полимеразная цепная реакция, СРБ — С-реактивный белок, *IL-6* — интерлейкин-6, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

Рукопись получена 02.10.2019

Рецензия получена 25.10.2019

Принята к публикации 01.11.2019



**Для цитирования:** Накацева Е. В., Рунов А. Л., Вонский М. С. Постперикардотомный синдром: роль генетических факторов в патогенезе системной воспалительной реакции после операции на открытом сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):22–27  
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-22-27

**Postpericardiotomy syndrome: the role of genetic factors in the pathogenesis of a systemic inflammatory response after open-heart surgery**Nakatseva E. V.<sup>1,2</sup>, Runov A. L.<sup>1,3</sup>, Vonsky M. S.<sup>1,3</sup>

**Aim.** To assess the predictive value of polymorphic variants analyzing of interleukin-6 (*IL-6*) gene in patients with postpericardiotomy syndrome (PPS) during open-heart surgery.

**Material and methods.** The study included 200 patients. All patients were analyzed for acute phase parameters in serum, effusion fluid and region of *IL-6* gene promoter sequence.

**Results.** When analyzing the effusion fluid, in 15% of patients with early PPS, in accordance with the Light RW criteria, transudate was detected. Application of the Roth BJ criteria increased this proportion to 32%. An increase in the level of C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and adenosine deaminase (ADA) activity indicated a systemic inflammatory response. The viral genome of cardiotropic viruses was detected in the effusion fluid in 10-12% of patients with PPS. Scanning mutations in the *IL-6* 500 bp region revealed one polymorphism of -174G>C. The frequency of PPS in patients with different genotypes (-174GC, -174GG and -174CC) did not significantly differ. An association of the -174GG genotype of the *IL-6* gene with a high risk of developing systemic inflammation in open-heart surgery and more frequent postoperative infectious complications has been established. In addition, the -174GG genotype was more often detected in patients with late PPS ( $p=0,017$ ). There was no

correlation between the occurrence of genotypes, as well as the distribution of *IL-6* gene and coronary obstruction index. However, carriage of the G allele was more often detected in patients with injury of left main coronary artery.

**Conclusion.** The presence of the -174GG genotype of the *IL-6* gene and cardiotropic viruses contribute to the systemic inflammation during cardiosurgical interventions in extracorporeal circulation, but do not have predictive value for the PPS development.

**Key words:** postpericardiotomy syndrome, systemic inflammatory response, open-heart surgery, *IL-6* gene polymorphism.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg; <sup>2</sup>Republican Cardiology Center, Nalchik; <sup>3</sup>Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia.

Nakatseva E. V. ORCID: 0000-0002-2247-3541, Runov A. L. ORCID: 0000-0001-9496-4414, Vonsky M. S. ORCID: 0000-0003-4061-7411.

Received: 02.10.2019 Revision Received: 25.10.2019 Accepted: 01.11.2019

For citation: Nakatseva E. V., Runov A. L., Vonsky M. S. Postpericardiotomy syndrome: the role of genetic factors in the pathogenesis of a systemic inflammatory

response after open-heart surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):22–27. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-22-27

Рост хирургической активности и сложности выполняемых операций на открытом сердце диктует необходимость выявления предикторов развития, совершенствования методов ранней диагностики и разработки новых подходов к профилактике одного из самых частых осложнений кардиохирургического вмешательства постперикардотомного синдрома (ПКТС), который регистрируется у 9-65% больных [1-3]. Наряду с операциями на открытом сердце, развитие ПКТС описано при эндоваскулярных вмешательствах, таких как чрескожная коронарная ангиопластика со стентированием, радиочастотная катетерная абляция сердца, имплантация внутрисердечных устройств [4, 5]. Кроме того, ПКТС встречается при закрытых травмах грудной клетки. Несмотря на широкую распространенность, механизмы развития ПКТС до сих пор мало изучены. Вероятно, поэтому согласованные алгоритмы диагностики и прогнозирования данного осложнения на сегодняшний день отсутствуют.

Существует гипотеза, что хирургическая травма и экстракорпоральное кровообращение приводят к появлению большого количества антигенов, тесно связанных с развитием аутоиммунного и/или аутовоспалительного процесса. Вместе с тем, выраженность системного воспалительного процесса определяется не только объемом травматического повреждения перикардальных и плевральных структур, но, прежде всего, адаптивными возможностями иммунной системы пациента и наличием у него генетической предрасположенности. Мониторинг степени тяжести системного воспалительного ответа осуществляется путем определения сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ), синтез которого контролируется интерлейкином-6 (IL-6) и фактором некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

В связи с этим особый интерес представляет работа, цель которой оценить предиктивное значение исследования полиморфных вариантов гена интерлейкина-6 *IL-6* у больных с ПКТС при операциях на открытом сердце.

### Материал и методы

Проведено обследование 200 пациентов, оперированных в ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Основную группу составили 116 пациентов с ПКТС после коронарного шунтирования ( $n=77$ ) и реконструктивных операциях на клапанах ( $n=39$ ). В контрольную группу вошли 84 пациента, у которых после коронарного шунтирования не зарегистрировано развития ПКТС (табл. 1). Исследова-

ние проведено в соответствии принципами Хельсинкской Декларации. Все пациенты перед включением в исследование подписали письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Центра.

Концентрация прокальцитонина в плазме крови оценивалась с помощью высокочувствительного иммунолюминиметрического метода исследования РСТ KRYPTOR на автоматическом иммуноферментном анализаторе с применением технологии TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission). Активность аденозиндезаминазы (АДА) и 2-деоксиаденозиндезаминазы (2-deoАДА) в выпотной жидкости и сыворотке крови определяли с помощью колориметрического метода. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной/перикардальной жидкости и сыворотке крови, а также уровень общего белка и альбуминов оценивали с помощью стандартных наборов компании Roche Diagnostics GmbH на биохимическом анализаторе Hitachi 902.

Вирусный геном вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса и аденовируса в выпотной жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции (PCR), энтеровируса — PCR после обратной транскрипции с помощью наборов “АмплиСенс” (ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Метод плавления с высоким разрешением (HRM) использован для выявления полиморфизмов в промоторной области гена *IL-6*. С этой целью выбран участок промоторной области от минус 147 до минус 625, который содержит не только 3 уже известных полиморфизма, но также А и Т богатые участки с вариативной длиной. Для идентификации релевантных полиморфизмов исследуемый участок амплифицировался как совокупность перекрывающихся PCR продуктов, размером не более 200 п.о., что позволяло провести анализ HRM. Оригинальная панель праймеров разработана для амплификации выбранных фрагментов и синтезирована в ЗАО НПФ “Литех”. Для подтверждения выявленных полиморфизмов гена *IL-6* выполнено секвенирование ДНК с помощью капиллярного анализатора ABI PRISM® (Applied Biosystems, Германия). В случае гетерозиготы анализ хроматограммы показывал присутствие пиков, соответствующих двум нуклеотидам (рис. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 7.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения ( $M$ ) и арифметической ошибки ( $m$ ), а также количества признаков в группе ( $n$ ). Достовер-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Больные с ПКТС n=116 M±m	Больные без ПКТС n=84 M±m
Возраст, лет	57,8±11*	60,9±0,9
Мужчины : женщины, %	69 : 31	77 : 23
Курение, %	24,1	35,7
EuroSCORE, %	6,6±0,6	6,2±0,8
ИБС, %	73,3*	100
Индекс коронарной обструкции, %	103,5±10,7	109,8±9,0
Хроническая ревматическая болезнь сердца, %	18,1	0
Врожденные пороки сердца, %	6,03	0
Дегенеративные пороки клапанов сердца, %	11,2	0
Артериальная гипертензия, %	78,5*	92,9
Легочная гипертензия, %	31,9*	11,9
ХСН II-III ФК, %	62,9	69,1

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , достоверность различий.

Сокращения: EuroSCORE — шкала оценки риска при кардиохирургических вмешательствах, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

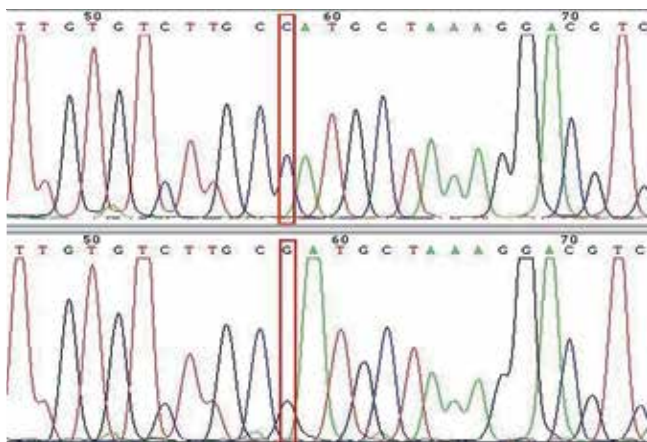


Рис. 1. Хроматограмма последовательности нуклеотидов.

ными считались различия с вероятностью справедливости нулевой гипотезы ( $p$ ), не превышающей 0,05. Для выявления связи между количественными переменными использовали непараметрический ранговый критерий Спирмена. Для выявления связей между качественными показателями использован критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Для оценки независимого влияния качественных факторов на количественные показатели использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

**Результаты**

Анализ плевральной и/или перикардиальной жидкости у пациентов с ПКТС по данным абсолютных и относительных по сравнению с сывороткой крови значений ЛДГ свидетельствовал в пользу экссудативного характера выпота. Вместе с тем, анализ общего

белка в выпотной жидкости у 15% пациентов с ранним ПКТС указывал на наличие трансудата. Применение относительных показателей, предложенных Roth VJ, позволило повысить диагностическую ценность исследования и выявить трансудат у 32% больных с ранним плевральным выпотом, который развился в рамках ПКТС (табл. 2).

Под влиянием неспецифического воспаления, возникающего на ранних стадиях повреждения перикарда, происходит усиление процессов фильтрации жидкости париетальным листком плевры и/или перикарда, что приводит к формированию трансудата при ПКТС. Подтверждением данного факта служит выявленная нами ассоциация между содержанием альбуминов в плевральной/перикардиальной жидкости и маркерами системного воспалительного ответа при операциях на открытом сердце ( $r = -0,517$ ;  $p = 0,01$ ).

При исследовании клеточного состава выпотной жидкости отмечен повышенный уровень лейкоцитов, преимущественно лимфоцитов (>90%). Важной характеристикой иммуновоспалительного процесса с преобладанием Т-лимфоцитарных реакций по-прежнему остается активность АДА. При ПКТС активность АДА в сыворотке крови составила  $11,75 \pm 5,01$  Ед/л, тогда как в плевральной и/или перикардиальной жидкости —  $12,2 \pm 4,21$  Ед/л. В пользу представления о формировании системной воспалительной реакции при ПКТС свидетельствует также выявленное нами повышение уровня прокальцитонина как в сроки, характерные для раннего ПКТС (<7 сут.), так и в более поздние сроки ( $\geq 8$  сут.):  $0,18 \pm 0,04$  нг/мл и  $0,22 \pm 0,12$  нг/мл по сравнению с  $0,05 \pm 0,01$  нг/мл в контрольной группе,  $p = 0,026$ ,

Таблица 2

## Характеристика выпотной жидкости при ПКТС

Показатели	Экссудат	Транссудат
Общий белок в сыворотке крови, г/л	64,15±8,3	64,7±10,4
Альбумины в сыворотке крови, г/л	32,4±6,6	34,2±4,8
Общий белок в плевральной/перикардиальной жидкости, г/л	34,8±6,5	27,7±6,9*
Альбумины в плевральной/перикардиальной жидкости, г/л	22,3±4,4	14,5±3,9*
Альбумино-глобулиновый коэффициент в плевральной/перикардиальной жидкости	2,7±2,5	1,6±1,4
Соотношение общего белка в плевральной/перикардиальной жидкости и сыворотке крови	0,55±0,11	0,43±0,09*
Соотношение альбуминов в плевральной/перикардиальной жидкости и сыворотке крови	0,70±0,16	0,42±0,09*
Градиент альбуминов в сыворотке крови и плевральной/перикардиальной жидкости, г/л	10,2±5,8	19,7±3,6*
Активность ЛДГ в сыворотке крови, Ед/л	601,2±156,1	715,8±218,8
Активность ЛДГ в выпотной жидкости, Ед/л	1193±844	1124±558
Отношение ЛДГ в плевральной/перикардиальной жидкости и сыворотке крови	1,85±1,0	1,82±1,0
Лейкоциты в плевральной/перикардиальной жидкости, 10 <sup>3</sup> /л	1,2±1,09	1,3±1,4
Активность аденозиндезаминазы в плевральной/ перикардиальной жидкости, Ед/л	13,8±4,7	12,4±2,97
Активность 2-деоксиаденозиндезаминазы в плевральной/ перикардиальной жидкости, Ед/л	5,8±2,5	4,99±1,4
Соотношение 2-деоАДА к АДА	0,41±0,068	0,40±0,078

Примечание: \* —  $p < 0,01$ , достоверность различий.

Сокращения: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АДА — аденозиндезаминаза, 2-деоАДА — 2-деоксиаденозиндезаминаза.

Таблица 3

Распределение генотипов и частоты встречаемости аллелей гена *IL-6* у обследованных пациентов

Группы	Количество пациентов		Генотип гена <i>IL-6</i>			Частота встречаемости аллеля, %	
			GG	GC	CC	G	C
Ранний ПКТС	n	73	17	41	15	32,08	38,1
	%	100	23,3	56,2	20,5		
Поздний ПКТС	n	44	16	21	7	30,2	19,05
	%	100	36,4	47,7	15,9		
Пациенты без ПКТС	n	83	20	45	18	37,72	42,85
	%	100	24,1	54,2	21,7		

Сокращение: ПКТС — постперикардиотомный синдром.

а также повышение уровня СРБ:  $66,2 \pm 8,1$  мг/л и  $66,7 \pm 12,2$  мг/л против  $38,8 \pm 14,5$  мг/л, соответственно,  $p = 0,038$ . Установлена связь между концентрацией прокальцитонина и величиной соотношения 2-деоАДА к АДА в выпотной жидкости ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, уровень прокальцитонина в плазме крови у больных с ПКТС коррелировал с периферическим лейкоцитозом ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем СРБ ( $r = 0,408$ ;  $p < 0,01$ ), а также с уровнем ЛДГ в сыворотке крови ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,01$ ).

Исследование выпотной жидкости у больных ПКТС на наличие вирусного генома позволило выявить энтеровирус у 12% пациентов, вирус Эпштейна-Барр — у 10%, у трёх пациентов зарегистрировано носительство обоих вирусов. Положительный серологический тест на гепатит С выявлен у двух пациентов. В позднем послеоперационном периоде носительство вирусной инфекции было тесно связано с увеличением риска образования большого выпота в полости перикарда и/или плевры ( $\chi^2 = 8,9$ ;  $p = 0,01$ ),

тогда как в раннем послеоперационном периоде сопровождалось более частыми респираторными осложнениями ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p < 0,05$ ). У тех больных, у которых при обследовании выявлено вирусоносительство, в послеоперационном периоде отмечен более высокий уровень лейкоцитов ( $13,2 \pm 1,7 \times 10^3$ /л по сравнению с группой больных без вирусного генома  $8,6 \pm 0,6 \times 10^3$ /л;  $p < 0,01$ ) и СРБ ( $105,8 \pm 14,8$  мг/л и  $67,6 \pm 5,97$  мг/л, соответственно,  $p < 0,05$ ) в периферической крови. Существует мнение, что латентная вирусная инфекция может потенцировать возникновение системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде, а также способствовать развитию респираторных осложнений.

В ходе сканирования мутаций в промоторной зоне 500 bp *IL-6* у обследованных нами больных ПКТС выявлен полиморфизм -174G>C, распределение генотипов которого достоверно не различалось в исследуемых подгруппах с и без ПКТС (табл. 3). Показано, что носительство генотипа -174GG тесно

связано с уровнем повышения СРБ ( $192,8 \pm 50,7$  мг/л против  $85,2 \pm 10,3$  мг/л у пациентов -174СС генотипом,  $p < 0,05$ ), частотой развития послеоперационных инфекционных осложнений (52,2% против 10,5%, соответственно,  $p < 0,05$ ) и более поздним развитием ПКТС ( $9,7 \pm 6$  дней против  $5 \pm 3,5$  дней, соответственно,  $p = 0,017$ ).

Ранее установлена ассоциация полиморфизма гена *IL-6* -572G>C с риском развития ишемической болезни сердца, а генотип 174СС *IL-6* рассматривался в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [6, 7]. Анализ частоты встречаемости генотипов и распределения аллелей гена *IL-6* не выявил достоверных связей с показателем коронарной обструкции по шкале Gensini. Однако у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии преобладала аллель G ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,04$ ).

### Обсуждение

Возникновение системного воспаления в послеоперационном периоде определяется объемом кардиохирургического вмешательства, длительностью периода искусственного кровообращения и аноксии. Эти параметры также влияют на продолжительность системной воспалительной реакции организма. В качестве пусковых механизмов, способствующих формированию системного воспаления, следует рассматривать прямую травматизацию листков перикарда, травматическое, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, а также активацию компонентов крови при контакте с аппаратом искусственного кровообращения и высвобождение эндотоксинов вследствие транслокации бактериальной флоры кишечника во время операции [8]. Кроме того, в первые часы послеоперационного периода существует высокая вероятность кровотечения в полость перикарда, что также служит пусковым механизмом воспалительного процесса [9]. Действие повреждающих факторов приводит к активации иммунокомпетентных клеток, а также высвобождению медиаторов воспаления в системный кровоток, что способствует развитию местных и системных воспалительных реакций. Поступление в системный кровоток многочисленных провоспалительных цито- и хемокинов усиливает сосудистую проницаемость и нарушает процессы реабсорбции. Соприкосновение клеточных элементов крови с поверхностью аппарата искусственного кровообращения, ишемические в периоде аноксии и реперфузионные после снятия зажима с аорты повреждения кардиомиоцитов служат дополнительной причиной повышения уровня провоспалительных цитокинов. По мнению большинства исследователей, листки плевры вовлекаются вторично по отношению к воспалительному процессу в перикардиальной зоне.

Воспаление, возникающее как следствие повреждения органов и тканей, всегда сопровождается продукцией провоспалительных цито- и хемокинов, определение которых позволяет говорить о характере патологического процесса и степени его тяжести. Большинство из этих биологически активных веществ не являются специфичными. Вместе с тем, показано, что высокий дооперационный уровень провоспалительных цитокинов, таких как *IL-6*, *IL-8*, *IL-1 $\beta$* , *IL-12p70*, *TNF- $\alpha$* , и противовоспалительного цитокина *IL-10*, ассоциирован с развитием ПКТС [10]. Кроме того, *IL-6* обладает высокой прогностической ценностью в отношении 30-дневной и общей смертности больных после кардиохирургического вмешательства [11].

*IL-6* играет значительную роль в патогенезе системного воспалительного ответа. В настоящее время описаны три полиморфизма гена *IL-6* (-572G>C, -597G>A и -174G>C), которые могут влиять на продукцию провоспалительного цитокина [6]. Существуют данные о связи полиморфизма провоспалительных цитокинов с риском послеоперационного инфаркта миокарда, тяжестью медионекроза, нарушениями ритма сердца, острого нарушения мозгового кровообращения после кардиохирургического вмешательства, а также с выраженностью системного воспаления и частотой развития септических осложнений. Известно, что полиморфизм гена *IL-6* в промоторной зоне -174G>C, который описан в настоящем исследовании, ассоциируется с повышенным уровнем *IL-6* в периферической крови у пациентов после кардиохирургических операций. Вместе с тем, частота развития ПКТС в проводимом нами исследовании у пациентов с генотипами -174GC, -174GG и -174CC не различалась, что, вероятно, связано с ограниченным числом пациентов в исследуемой выборке. Однако у пациентов с генотипом -174GG зарегистрированы более высокий уровень СРБ, более частое развитие системного воспалительного ответа и повышенный риск инфекционных осложнений. Следует также отметить, что перикардиальный выпот у пациентов с генотипом -174GG ПКТС формировался в более поздние сроки после операции.

Эти данные говорят о том, что ранний и поздний ПКТС различаются по своим патофизиологическим механизмам. Наиболее популярной в последние десятилетия была иммунная теория патогенеза позднего ПКТС. В пользу этой теории свидетельствует повышение титра антител к сократительным белкам кардиомиоцитов перед вмешательством и в послеоперационном периоде, наличие латентного периода между повреждением тканей и развитием клинических проявлений, эффективность иммуносупрессивной терапии и появление рецидивов (до 2% всех клинических случаев) при ее отмене, а также невысокая частота выявления вирусного генома в перикардиальной

жидкости как самостоятельной причины развития ПКТС [12]. Вместе с тем, четкой связи между объемом повреждения тканей в ходе операции и уровнем специфических миокардиальных аутоантител на сегодняшний день не установлено. Не получено и убедительных данных в пользу аутовоспалительной природы ПКТС, за исключением превентивной эффективности колхицина. Напротив, показано, что снижение уровня интерлейкина-8, источником которого служат клетки врожденного иммунитета: нейтрофилы и макрофаги, ассоциировано с риском развития ПКТС [10], а мутации в гене *MEFV* (MEDITERRANEAN FEVER), который кодирует белок пирина, участвующего в регуляции процессов апоптоза и воспаления, несут в основном защитную функцию [13].

Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе воспалительного и аутоиммунного процессов формирования плеврального и/или перикардиального выпота в послеоперационном периоде, может существенно повлиять на терапевтическую тактику ведения пациентов. В настоящее время проведены масштабные исследования по изучению превентивного лечения пациентов кардиохирургического профиля с использованием препаратов с противовоспалительным действием, оказывающих влияние на различные этапы формирования ПКТС.

Вместе с тем, достоверных данных об эффективности назначения стероидных препаратов (дексаметазон в дозе 1 мг/кг) в предоперационном периоде не получено [2, 14]. Наряду с этим, назначение колхицина приводило к снижению вероятности развития рецидивирующего перикардита в послеоперационном периоде [1, 9]. Появившиеся в последние годы публикации об эффективности биологических препаратов, блокирующих интерлейкин-1 или его рецепторы у больных с рецидивирующим перикардитом, открывают новые перспективы для подобных исследований у больных с ПКТС [1, 8, 9].

### Заключение

В заключение следует отметить, что развитие ПКТС при операциях на открытом сердце обусловлено многочисленными факторами, среди которых полиморфные варианты гена *IL-6* не имеют предиктивного значения. Однако наличие генотипа -174GG гена *IL-6* ассоциировано с более выраженными клиническими проявлениями системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Van Osch D, Nathoe HM, Jacob KA, et al. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: a systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2017;47:456-467 doi:10.1111/eci.12764.
2. Wamboldt R, Bisleri G, Glover B, et al. Primary prevention of post-pericardiotomy syndrome using corticosteroids: a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16:405-12. doi:10.1080/14779072.2018.1475231.
3. Lehto J, Kiviniemi TO, Gunn J, et al. Occurrence of postpericardiotomy syndrome admissions: A population-based registry study. *Ann Med.* 2015;48:1-6. doi:10.3109/07853890.2015.1122223.
4. Tamarappoo BK, Klein AL. Post-pericardiotomy Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:116. doi:10.1007/s11886-016-0791-0.
5. Bucekova E, Simkova I, Hulman M. Postpericardiotomy syndrome — post-cardiac injury syndrome. *Bratisl Lek Listy.* 2012;113:481-5. doi:10.4149/BLL\_2012\_106.
6. Zhang T, Wang Zh, Xiao W. A meta-analysis of interleukin-6 -572G>C polymorphism and coronary heart disease susceptibility. *Cardiology Journal.* 2017;24:107-110. doi:10.5603/CJ.2017.0008.
7. Reichert S, Schliitt A, Benten A-Ch, et al. The interleukin 6 c.-174 CC genotype is a predictor for new cardiovascular events in patients with coronary heart disease within three years follow-up. *Cytokine.* 2016;83:136-8. doi:10.1016/j.cyto.2016.04.011.
8. Alraies MC, AlJaroudi W, Shabrang C, et al. Clinical features associated with adverse events in patients with post-pericardiotomy syndrome following cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2014;114:1426-30. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.078.
9. Xu B, Harb SC, Cremer PC. New Insights into Pericarditis: Mechanisms of Injury and Therapeutic Targets. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19:60. doi:10.1007/s11886-017-0866-6.
10. Jaworska-Wilczyńska M, Magalska A, Piwocka K, et al. Low interleukin-8 level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome. *PLoS One.* 2014;9:e108822. doi:10.1371/journal.pone.0108822.
11. Brocca A, Virzi GM, de Cal M, et al. Elevated Levels of Procalcitonin and Interleukin-6 are Linked with Postoperative Complications in Cardiac Surgery. *Scand J Surg.* 2017;106:318-24. doi:10.1177/1457496916683096.
12. Schichter-Konfino V, Vadasz Z, Toubi E. Recurrent Pericarditis: An Autoinflammatory Disease? *Isr Med Assoc J.* 2015;17:783-4.
13. Dechtman ID, Grossman C, Shinar Y, et al. Carriage of Mediterranean Fever (MEFV) Mutations in Patients with Postpericardiotomy Syndrome (PPS). *Isr Med Assoc J.* 2017;19:562-5.
14. Agarwal ShK, Vallurupalli S, Uretsky BF, et al. Effectiveness of colchicine for the prevention of recurrent pericarditis and post-pericardiotomy syndrome: an updated meta-analysis of randomized clinical data. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy.* 2015;1:117-25. doi:10.1093/ehjcvp/pvv001.