

Роль цитокінів у прогнозуванні післяопераційних ускладнень у дітей після операцій зі штучним кровообігом

Мошківська Л.В., Хеміо Арнес С.Г., Беспалова О.Я., Настенко Є.А., Носовець О.К., Головенко О.С., Лазоришинець В.В.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» (Київ)

В роботі проаналізовано роль цитокінів у прогнозуванні тяжкості перебігу та кількості післяопераційних ускладнень у дітей після операцій зі штучним кровообігом (ШК). Вивчено зв'язок між рівнем цитокінів у розвитку післяопераційних ускладнень у кардіохірургічних хворих.

Ключові слова: цитокіни, ускладнення, вроджені вади серця, штучний кровообіг.

Впровадження штучного кровообігу в хірургічну практику зробило можливим проведення складних операцій із критичними вадами серця та дозволило розширити вікові межі хірургічного лікування, в тому числі серед новонароджених та дітей з комбінованими вадами серця [1].

В останні роки з'явилися нові дані про роль цитокін-опосередкованих механізмів у розвитку хірургічних інфекцій та поліорганної недостатності. Виявлено, що в результаті ушкодження або інфікування тканин в організмі розвивається складний багатокомпонентний каскад послідовних реакцій, невід'ємною ланкою якого є цитокіни імунної системи [2].

Цитокіни відіграють ключову роль як у розвитку захисної запальної відповіді, так і в регуляції прояву системного запалення. Порушення цитокінового балансу призводить до розвитку або інфекційно-токсичного шоку та дисфункції органів, що є причиною ранньої летальності хворих, або глибокої імуносупресії, що спричиняє формування пізньої поліорганної недостатності [3].

Характер перебігу і прогноз захворювання багато в чому визначає баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами [4]. В наш час визначення рівня цитокінів використовується для оцінки важкості перебігу патологічного процесу, ефективності проведення методів захисту та терапії, прогнозування розвитку тяжких інфекційно-запальних післяопераційних ускладнень [5].

Мета роботи – вивчення ролі цитокінів імунної системи для прогнозування розвитку та тяжкості перебігу післяопераційних ускладнень у кардіохірургічних хворих.

Матеріали і методи. В ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» з 2013 по 2015 роки у відділенні хірургії вроджених вад серця новонароджених та дітей молодшого віку були госпіталізовані та прооперовані 333 пацієнти з вродженими вадами серця (ВВС) в умовах штучного

кровообігу, з них у 35 пацієнтів проводився аналіз цитокінів з метою вивчення їх ролі у прогнозуванні післяопераційних ускладнень. Вік дітей становив від 2,0 до 37,0 місяців, медіана – 9,0 місяців, інтерквартильний розмах [Q25% ; Q 75%] від 5,75 до 16 міс. Вага дітей була від 3 до 15 кілограм, медіана – 7,8 кілограм, інтерквартильний розмах від 5,87 до 9,75. Група пацієнтів набиралася послідовно, складність за шкалою ризиків за “ARISTOTEL score “ становила від 3,0 до 10,0.

Для оцінки взаємозв'язку активності імунної системи та морфофункціональних дисфункцій найбільш інформативною стосовно функціональних параметрів імунної системи є оцінка цитокінів – ендогенних медіаторів міжклітинних взаємодій. Дослідження цитокінового статусу проводили у дітей в доопераційному (до розрізу) та інтраопераційному періоді (початок штучного кровообігу, кінець операції). Матеріалом для дослідження була сироватка крові, дослідження проводилися методом імуноферментного аналізу. Визначалися такі прозапальні цитокіни – IL-6 (норма 5,4 пг/мл), TNF-а (норма 6,2 пг/мл) і протизапальні – IL-10 (норма 5 пг/мл) для дослідження цитокін-опосередкованого зв'язку як наслідок операційної травми та впливу штучного кровообігу. З метою виключення інфекції у пацієнтів проводився аналіз бактеріального статусу на доопераційному етапі за допомогою прокальцитонінового тесту.

Нашим завданням стало вивчення ролі цитокінів імунної системи для прогнозування розвитку і тяжкості перебігу післяопераційних ускладнень у кардіохірургічних хворих.

Статистичний аналіз проводився із застосуванням пакету програмного забезпечення – версія SPSS 21.0. Після перевірки на нормальність розподілу за критерієм Колмогорова-Смірнова застосовано параметричні тести: t-критерій для залежних і незалежних вибірок, а також дисперсійний аналіз ANOVA.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведено аналіз 35 пацієнтів із ВВС, прооперованих у відділенні хірургії вроджених вад серця новонароджених та дітей молодшого віку ДУ “НІССХ імені М. М. Амосова” в умовах штучного кровообігу за період з 2013 по 2015 роки, і виявлено такі ускладнення: серцева недостатність, легеневі ускладнення, інфекційні ускладнення. Можливий ризик інфікування на доопераційному етапі був виключений за допомогою прокальцитонінового тесту, рівень прокальцитоніну не перевищував 0,25 мкг/л у всіх пацієнтів.

Динаміка рівня цитокінів на основних етапах відображена на рис. 1.

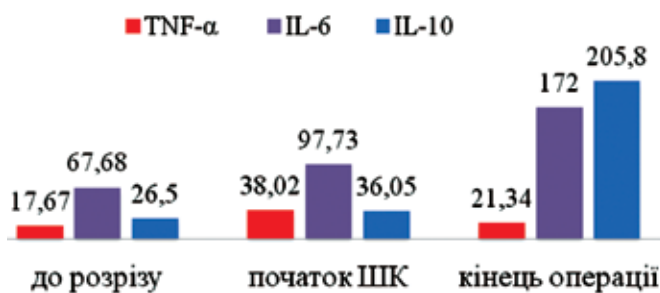


Рис. 1. Динаміка цитокінів на різних етапах у загальній когорти пацієнтів

Відмічається незначне підвищення прозапального цитокіна TNF-а і значуще збільшення протизапаль-

ного IL-10. Збільшення рівня цитокінів на початку операції не таке значуще, як наприкінці операції. Для подальшого вивчення проводився аналіз кожного цитокіна окремо, визначався рівень і динаміка під час кожного етапу.

Різниця TNF-α у всіх трьох досліджуваних групах (табл. 1) на початок ШК статистично значуща порівняно зі значенням до розрізу ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток запального процесу, зумовленого хірургічними чинниками (розрізом, розведенням грудини, підключенням апарату ШК). Проте рівень цього показника в кінці операції істотно не відрізнявся від початкового рівня.

Динаміка TNF-α на всіх трьох етапах була статистично значущою ($p = 0,03$) тільки у групі із серцевою недостатністю (табл. 1), що спричинено хірургічною корекцією вродженої вади.

При цьому TNF-α в обох групах з ускладненнями на всіх етапах суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$).

Різниця IL-6 у всіх трьох досліджуваних групах (табл. 2) на початок ШК статистично значуща порівняно зі значенням на кінець операції ($p < 0,05$), що свідчить про гостру фазу запальної відповіді, яку пов'язуємо з реакцією на оперативне втручання та ШК.

Динаміка IL-6 на всіх трьох етапах була більш статистично значущою у групі із серцевою недостатністю ($p = 0,001$), ніж у групі без ускладнень ($p = 0,022$) (табл. 2), що пов'язано з хірургічною корекцією вродженої вади.

Таблиця 1

Динаміка TNF-α на різних етапах операції

Ускладнення	TNF-α, пг/мл			P
	до розрізу	початок ШК	кінець операції	
Легеневі ускладнення***	14,2 [9,1; 24,6]	17,6 [9; 80,2]*	12,1 [4,7; 43,2]	0,06
Серцева недостатність***	12,3 [8,1; 25,5]	17,34 [9; 32,1]*	9,1 [5,3; 32,9]	0,03**
Без ускладнень	17,8 [9,5; 30,1]	15,95 [15,9; 20,6]	10,23 [7,9; 26,3]	0,247

* – різниця статистично значуща порівняно зі значеннями до розрізу

** – динаміка статистично значуща (на всіх трьох етапах)

*** – різниця статистично не значуща порівняно зі значеннями у хворих без ускладнень

Таблиця 2

Динаміка IL-6 на різних етапах операції

Ускладнення	IL-6, пг/мл			P
	до розрізу	початок ШК	кінець операції	
Легеневі ускладнення***	50,4 [15,3; 85,3]	101,3 [22,1; 120,1]	96,8 [9,04; 205,4]*	0,086
Серцева недостатність***	46,4 [19,9; 103,1]	57,9 [21,8; 123,9]	112,2 [43,6; 325,2]*	0,001**
Без ускладнень	6,2 [3,3; 84,5]	40,0 [17,9; 53,7]	101,7 [48,6; 189,9]*	0,022**

* – різниця статистично значуща порівняно зі значеннями до розрізу

** – динаміка статистично значуща (на всіх трьох етапах)

*** – різниця статистично не значуща порівняно зі значеннями у хворих без ускладнень

Таблиця 3

Динаміка ІЛ-10 на різних етапах операції

Ускладнення	до розрізу	ІЛ-10, пг/мл		р
		початок ШК	кінець операції	
Легеневі ускладнення***	6,2 [3,1; 38,9]	32,4 [5,4; 74,4]	263,97 [40,1; 280,4]*	0,001**
Серцева недостатність***	6,9 [3,7; 23,3]	15,7 [6; 44,1]	208,33 [44,8; 277,1]*	0,001**
Без ускладнень	3,1 [0,5; 14,0]	26,0 [15,3; 57]*	67,21 [47,5; 163,7]*	0,001**

* – різниця статистично значуща порівняно зі значеннями до розрізу

** – динаміка статистично значуща (на всіх трьох етапах)

*** – різниця статистично не значуща порівняно зі значеннями у хворих без ускладнень

Підвищений рівень ІЛ-6 до розрізу свідчить про доопераційну тяжкість стану, пов'язану з ВВС.

Різниця ІЛ-10 у всіх трьох досліджуваних групах (табл. 3) на початок ШК статистично значуща порівняно зі значенням на кінець операції ($p < 0,05$), що пов'язано із запальною реакцією на ШК. Відмічається більш значуще підвищення ІЛ-10 у групах зі легеневи ми ускладненнями та серцевою недостатністю порівняно із групою без ускладнень.

Аналіз рівнів цитокінів на різних етапах операції у дітей з ускладненнями показав значне підвищення рівня ІЛ-10 під кінець операції, також незначне підвищення рівня TNF- α під час штучного кровообігу, що свідчить про дисбаланс між цитокінами та імуносупресією, що проявляється у більшій динаміці у групі з післяопераційними ускладненнями.

З метою аналізу зв'язку показників цитокінів під час операції та окремих видів лейкоцитів до і після операції статистично підраховано можливе виникнення інфекційного ускладнення за показниками лейко-

цити, паличкоядерні нейтрофіли, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Різниця паличкоядерних нейтрофілів статистично значуща порівняно зі значеннями до операції (табл. 5), що пояснює запальну відповідь унаслідок травматизації тканин та забезпечує боротьбу з бактерійною інфекцією. Різниця ШОЕ значуща порівняно зі значенням до операції ($p < 0,05$), що свідчить про запальний процес (табл. 6).

Таким чином, найбільш важливим діагностичним і прогностичним критерієм є дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами: при наростанні ступеня тяжкості стану хворого в післяопераційному періоді та поширеності запального процесу збільшується рівень ІЛ-10 на кінець операції по відношенню до низького рівня TNF- α , що свідчить про розвиток глибокого дефекту клітинно-опосередкованого імунного захисту та розвиток у ранньому післяопераційному періоді ускладнень.

Висновки

1. Прогнозування виникнення та тяжкості перебігу післяопераційних ускладнень здійснюється завдя-

Таблиця 4

Рівень лейкоцитів у доопераційному і ранньому післяопераційному періоді

Ускладнення	Лейкоцити, 10 ⁹ /л			р
	до операції	1 доба після операції	3 доба після операції	
Інфекційні ускладнення	10,4 [8,5; 11,5]	14,0 [11,1; 19,1]*	10,6 [8,0; 13,4]	0,001**

* – різниця статистично значуща порівняно зі значеннями до операції

** – динаміка статистично значуща (на всіх трьох етапах)

Таблиця 5

Рівень паличкоядерних нейтрофілів в доопераційному і ранньому післяопераційному періоді

Ускладнення	Паличкоядерні, %			Р
	до операції	1-а доба після операції	3-тя доба після операції	
Інфекційні ускладнення	3,0 [2,0; 9,0]	16,0 [11,0; 21,0]*	8,0 [2,0; 17,0]*	0,001**

* – різниця статистично значуща порівняно зі значеннями до операції

** – динаміка статистично значуща

Таблиця 6

Рівень ШОЕ в доопераційному і ранньому післяопераційному періоді

Ускладнення	ШОЕ, мм/год.			P
	до операції	1-а доба після операції	3-тя доба після операції	
Інфекційні ускладнення	3,0 [2,0; 8,0]	11,0 [5,0; 15,0]*	10,5 [6,0; 15,0] *	0,001**

* – різниця статистично значуща порівняно зі значеннями до операції

** – динаміка статистично значуща

ки інтраопераційному визначенню рівня цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-10).

- У хворих з ускладненнями рівень протизапальних цитокінів вищий при зниженому рівні прозапальних цитокінів, що свідчить про їх дисбаланс із переважанням імуносупресії.
- При наростанні ступеня тяжкості стану хворого в післяопераційному періоді та поширеності запального процесу зростає рівень IL-10, що свідчить про розвиток глибокого дефекту клітинно-опосередкованого імунного захисту.
- Підвищений рівень IL-6 до розрізу свідчить про доопераційну тяжкість стану, що значно збільшує ймовірність розвитку післяопераційних ускладнень.
- Використання показників загального аналізу крові для прогнозування ускладнень у комбінації з цитокінами може підвищити точність прогнозу, оскільки рівень змін показників периферичної крові не завжди є достатньо значущим.

Література

- 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 трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 4. – С. 55–61.
- Чернышев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. Мед. иммунология. – 2001. – № 3(3). – С. 361–368.
- Косякова Н. И., Прохоренко С. В., Прохоренко И. Р. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом // Иммунология. – 2005. – Т. 26. – № 5. – С. 319–321.
- Eppinger M. J., Ward P. A., Boiling S. F., Deeb G. M. Regulatory effects of interleukin-10 on lung ischemia-reperfusion injury // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – Vol. 112. – P. 1301–1305.
- Бережная Н. И. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26–36.
- Caruso, Raffaele; Trunfio, Salvatore; Milazzo, Filippo; et al. Early Expression of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Left Ventricular Assist Device Recipients With Multiple Organ Failure Syndrome // ASAIO Journal. – 2010. – Vol. 56 (4). – P. 313–318.

- Casey L.C. Immunologic response to infection and its role in septic shock // Crit. Care Clin. – 2000. – Vol. 16. – P. 193–213.
- Cinel Ismail, Steven M. Opal, Molecular Biology of Inflammation and Sepsis // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37(1). – P. 291–304. Lippincott Williams & Wilkins.
- Raychaudhuri B., Fisher C. J., Farver C. F., Malur A., Drazba J., Kavuru M. S., Thomassen M. J. Interleukin 10 (IL-10)-mediated Inhibition of inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages // Cytokine. – 2000. – Vol. 12. – P. 1348–1355.

Роль цитокинов в прогнозировании послеоперационных осложнений у детей после операций с искусственным кровообращением

Мошковская Л.В., Хемио Арнес С.Г., Беспалова Е.Я., Настенко Е.А., Носовец Е.К., Головенко А.С., Лазоришинец В.В.

В работе проанализирована роль цитокинов в прогнозировании тяжести протекания и количества послеоперационных осложнений у детей после операций с искусственным кровообращением (ИК). Посчитана частота осложнений и прослежена связь между уровнем цитокинов в развитии осложнений у кардиохирургических больных.

Ключевые слова: цитокины, осложнения, врожденные пороки сердца, искусственное кровообращение.

Effects of Cytokines on Prognosis of Postoperative Complications in Children after Cardiopulmonary Bypass Surgery

Moshkivska L.V., Khemio Arnes S.G., Bepalova O.Ya., Nastenka E.A., Nosovets O.K., Golovenko A.S., Lazorishinets V.V.

The current work is dedicated to the analysis of cytokines effects on the prognosis of the severity and the amount of postoperative complications in children after cardiopulmonary bypass surgery (CPB). The frequency of complications was calculated and a direct correlation between the level of cytokines and the development of postoperative complications was established for patients undergoing cardiac surgery.

Key words: cytokines, complications, congenital heart diseases, cardiopulmonary bypass.