

Вибір колоїдного розчину для первинного заповнення апарату штучного кровообігу

Яровенко В.В.

ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”

КЗ “Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії” ДОР

У дослідження включені 72 пацієнти, яким виконано протезування клапанів серця. Для первинного заповнення апарату штучного кровообігу використовували розчини модифікованого желатину та гідроксиетилкрохмалю 130/0,4. Методом імуноферментного аналізу у сироватці крові визначали рівень цитокінів (IL 1 α , IL 6, TNF α , IL 10). Ми отримали зменшення прозапальної реакції та підвищення антизапальної відповіді у групі пацієнтів із використанням гідроксиетилкрохмалю 130/0,4.

Ключові слова: штучний кровообіг, системна запальна відповідь, цитокіни, гідроксиетилкрохмаль 130/0,4, модифікований желатин.

Доведено, що кардіохірургічні операції спричиняють розвиток каскаду патофізіологічних змін в організмі людини, які проявляються синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ). Контакт крові з чужорідною поверхнею екстракорпорального контуру викликає конфірмаційні зміни плазмових білків системи комплементу, під впливом яких відбувається збудження клітин крові – нейтрофілів, моноцитів та тромбоцитів [2]. Активовані клітини продукують та вивільняють у позаклітинний простір широкий спектр вазоактивних та цитотоксичних речовин, циркуляція яких опосередковує прояви ССЗВ [2, 3]. Але ідеальної стратегії первинного заповнення для апарату штучного кровообігу (ШК) досі не існує. У багатьох клініках використовують розчини альбуміну або небілкові синтетичні колоїди, які додають до кристалоїдної основи [1, 4, 5]. Також на сьогодні відсутня єдина думка про те, як впливають синтетичні колоїдні розчини на запальну відповідь у пацієнтів після штучного кровообігу.

Метою даного дослідження було порівняти ефекти модифікованого желатину та гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 на рівні циркулюючих маркерів запалення у пацієнтів після кардіохірургічних операцій зі штучним кровообігом.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 72 хворих із патологією клапанів серця, які були оперовані у КЗ «ДОКЦКК» ДОР. Першу групу (n=37) склали пацієнти, у яких в якості колоїдної складової використовували розчин модифікованого желатину. До другої групи увійшло 35 хворих, у яких використовували розчин гідроксиетилкрохмалю 130/0,4. Обстежені статистично значуще не відрізнялися за віком, вихідним клінічним статусом, обсягом хірургічного втручання, тривалістю ШК та часом перетискування аорти (табл. 1).

Штучний кровообіг здійснювали апаратом Teguto System 1 в непультуючому режимі. В якості фізіологіч-

ного блоку використовували оксигенатор для дорослих SKIPPER з біосумісним покриттям Agile. Рівень цитокінів (IL 1 α , IL 6, TNF α , IL 10) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Humareder (HUMAN, Німеччина) з використанням наборів реагентів фірми «Diacolone» (Франція). Точки контролю: 1 етап – до операції; 2 етап – після закінчення ШК; 3 етап – 24 години після операції.

Для визначення регіональної норми було обстежено 15 добровольців без важких хронічних захворювань (8 чоловіків та 7 жінок). Середній вік їх склав 54,2 \pm 4,3 року. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою Statistica 6.0 з використанням критеріїв Шапіро-Уїлка, Вілкоксона, Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали p<0,05.

Результати. Вміст маркерів запалення в сироватці крові представлено на рис. 1 (a–e). Вихідний рівень

Таблиця 1

Основні характеристики обстежених пацієнтів

Показник	I група (n=37)	II група (n=35)	p value
Стать, чол./жін.	19/18	18/17	p=0,38
Вік хворих, роки	56,8 \pm 7,4	56,05 \pm 7,1	p=0,48
ФВ лівого шлуночка, %	65,7 \pm 7,1	65,5 \pm 9,2	p=0,48
СН по NYHA			p=0,97
– II функціон. клас	9 (24,4%)	7 (20%)	
– III функціон. клас	28 (75,6%)	28 (80%)	
EuroSCORE, бал	3 \pm 1,28	2,72 \pm 1,64	p=0,44
Тривалість операції, хв.	269 \pm 27,9	267,5 \pm 25,7	p=0,40
Тривалість ШК, хв.	123,4 \pm 16,2	117,2 \pm 12,8	p=0,28
Тривалість перетискування аорти, хв.	90 \pm 11,9	88 \pm 14,7	p=0,35

TNF α (рис. 3a) у пацієнтів обох груп був підвищеним ($12,24 \pm 2,3$ та $12,1 \pm 1,97$ пг/мл при нормі $7,8 \pm 3,4$ пг/мл). Після ШК відбувалося достовірне зменшення його у хворих II групи – на 20% ($p_{II(1-2)} = 0,018$), а у пацієнтів I групи концентрація TNF

α вірогідно не відрізнялася від вихідної. На 1-у добу після операції рівень TNF α в усіх групах вірогідно не відрізнявся від норми ($p = 0,54$), але при міжгруповому порівнянні ми виявили достовірну відмінність між групами ($p = 0,004$). Це було пов'язано зі зниженням концентрації TNF α на 26,8% ($p < 0,05$) у хворих II групи.

Вихідна концентрація IL 1 α у хворих усіх груп значуще не відрізнялася від норми (рис. 1б). Після ШК відбувалося достовірне підвищення рівня IL 1 α на $26 \pm 1\%$ ($p_{I-II(1-2)} < 0,05$) в усіх групах хворих. На 1-у добу після операції у пацієнтів II групи рівень IL 1 α статистично значуще не відрізнявся від вихідного, а у хворих I групи, навпаки, відбувалося підвищення на 38,2% ($p = 0,04$) понад вихідну.

Вихідний рівень IL 6 також був спочатку підвищеним у групах желатину та ГЕКУ 130/0,4 (відповідно $2,13 \pm 0,59$ пг/мл та $2,08 \pm 0,67$ пг/мл) при нормі $1,4 \pm 0,28$ пг/мл (рис. 1в). Після ШК відбувалося значуще збільшення концентрації IL 6 у сироватці крові у хворих I групи – у 50,5 разів ($p_{I(1-2)} < 0,01$), у пацієнтів II групи – у 40 разів ($p_{II(1-2)} < 0,01$). На цьому етапі вміст IL 6 був нижче

($p = 0,06$) на граничному рівні значущості при використанні під час ШК тетракохмалю. На 1-у добу після операції рівень IL 6 перевищував вихідний у хворих I групи у 30,7 разів ($p_{I(1-3)} < 0,01$), II групи – у 34 рази ($p_{II(1-3)} < 0,01$).

Зміни рівня IL 10 мали подібний характер (рис. 3з). Після ШК відбувалося збільшення понад вихідну концентрації IL 10 у пацієнтів I групи – у 9,6 разів ($p_{I(1-2)} < 0,01$), II групи – у 16,9 разів ($p_{II(1-2)} < 0,01$). На 1-у добу після операції концентрація IL 10 стрімко знижувалася проти попереднього етапу, проте рівень його у пацієнтів II групи перевищував рівень I групи ($5,81 \pm 2,3$ пг/мл проти $9,76 \pm 4,35$ пг/мл), що зумовлювало міжгрупову розбіжність ($p = 0,03$).

Особливості перебігу раннього післяопераційного періоду представлені у табл. 2. Інотропну терапію отримувало 19 (51%) хворих I групи та 19 (54%) – II групи. У пацієнтів II групи скорочувалася тривалість ШВЛ на $30,1 \pm 2\%$ ($p = 0,0005$), зменшувався час перебування у ВАІТ на $15,5 \pm 3\%$ ($p = 0,0000$). Аналіз лікування за кінцевими точками показав, що у I групі летальність дорівнювала 8,1%, тоді як серед пацієнтів II групи летальних випадків не було.

Обговорення. Наше дослідження підтвердило факт активації системних запальних реакцій після кардіохірургічних операцій [1, 4, 5]. Але у пацієнтів з використанням ГЕКУ 130/0,4 для заповнення екстракорпорального контуру ми отримали менш виражену прозапальну

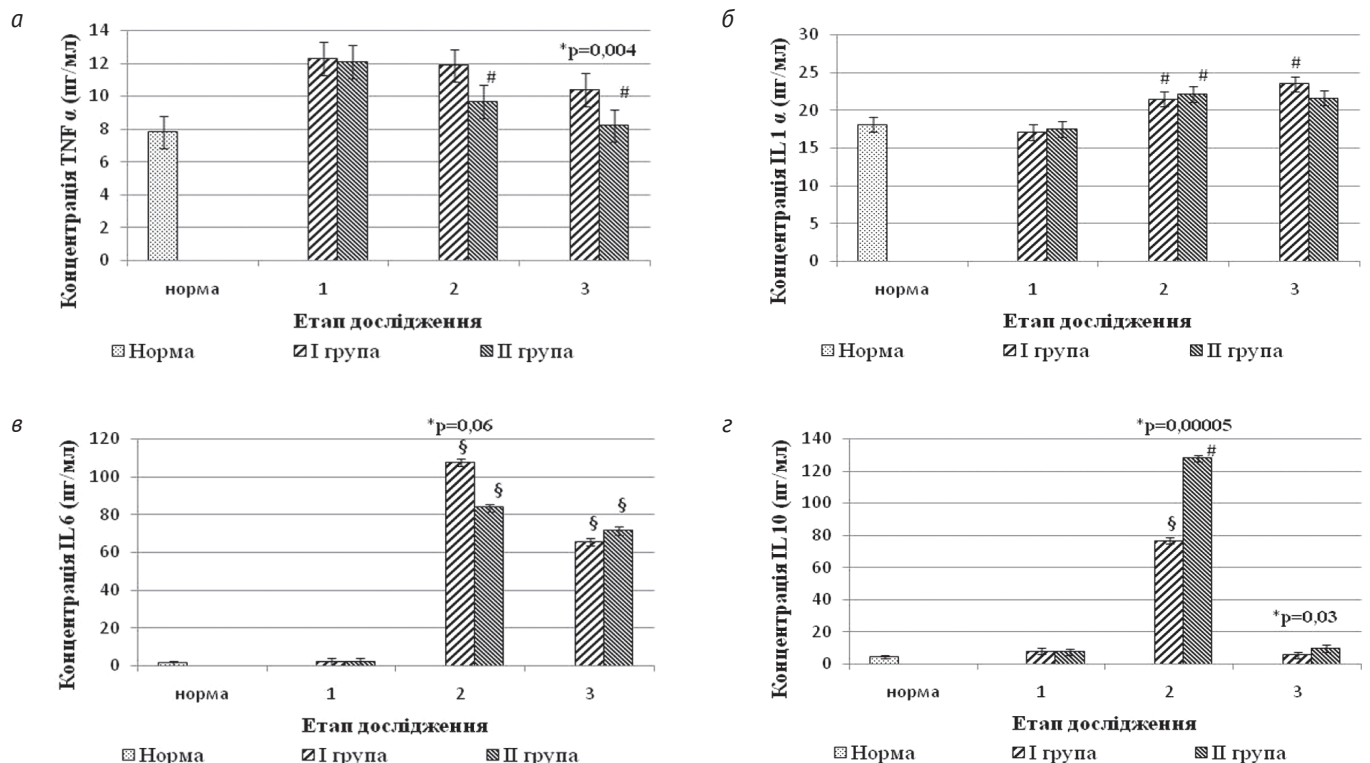


Рис. 1. Динаміка цитокінів у досліджуваних групах хворих: а – TNF α , б – IL 1 α , в – IL 6, г – IL 10. Дані приведені як $M \pm S$. * – Mann-Whitney U-test. § – відмінність вірогідна порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,01$), # – відмінність вірогідна порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Особливості післяопераційного періоду

Показник	I група	II група	p value
Інотропна терапія, кількість хворих	19 (51%)	19 (54%)	p=0,80
Тривалість ШВЛ після операції, хв.	665,2±187,6	464,5±99,2	p=0,005
Тривалість перебування у ВІТ, діб	5,8±1,18	4,95±1,05	p=0,0001
Тривалість перебування у КХ відділенні, діб	9±3,29	8,96±3,16	p=0,93
Летальність, n/%	3 (8,1%)	-	p=0,08

реакцію. Так, після ШК рівень ІЛ 6 був нижче ($p=0,06$) на граничному рівні значущості. Також відзначався достовірно низький вміст TNF α на 1-у добу післяопераційного періоду ($p=0,004$). Разом із тим у групі тетракрохмалю вища антизапальна відповідь, яка визначалося концентрацією ІЛ 10, рівень якого протягом усього дослідження достовірно перевищував аналогічний показник у пацієнтів із використанням желатину.

Динаміка змін сироваткової концентрації цитокінів у нашому дослідженні була подібною до результатів інших авторів. Наприклад, Choi Y. S. et al. [1] повідомляли, що вміст цитокінів (TNF α , ІЛ 6 та ІЛ 8) максимально збільшувався через 30 хв. після ШК та поступово знижувався в ранньому післяопераційному періоді, але на першу добу концентрація все ще не досягала вихідної та зміни були подібними у пацієнтів в групах ГЕКу та альбуміну. Liou H. L. et al. [4] визначили низькі рівні прозапальних цитокінів у групах ГЕКу та альбуміну по відношенню до рінгеру лактату, але відмінності не були статистично значущими. Хворі з використанням рінгеру лактату мали більш високі концентрації TNF α , ІЛ 1 β та ІЛ 6 через 1 та 6 годин після ШК, ніж пацієнти, яким для ПОЗ використовували альбумін та ГЕК. У дослідженні Цзтьрк Т. et al. [5] повідомлялося, що група ГЕКу мала менше прозапального ІЛ 8 та більше ІЛ 10 при порівнянні з желатином та менше TNF α через 2 години після ШК, ніж пацієнти з використанням фізіологічного розчину.

Висновки

- ШК та операційна травма спричиняють активацію ССЗВ у хворих після кардіохірургічних операцій.
- Використання тетракрохмалю зменшує концентрацію прозапальних цитокінів (TNF α та ІЛ 6) та підвищує вміст протизапального ІЛ 10.
- Гідроксиетилкрохмаль 130/0,4 покращує перебіг післяопераційного періоду, що підтверджується скороченням тривалості ШВЛ на 30,1% та тривалості перебування пацієнтів у ВАІТ на 15,5%.
- З метою зниження активації запальної відповіді доцільно використовувати при заповненні ШК гідроксиетилкрохмаль 130/0,4.

Література

1. Choi, Y. S. Comparing the effects of 5% albumin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on coagulation and inflammatory response when used as priming solutions for cardiopulmonary bypass / Y. S. Choi, J. K. Shim, S. W. Hong, J. K. Kim, Y. Kwak // *Minerva Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 76, Issue 8. – P. 584–591.
2. Hall, R. Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery / R. Hall // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2013. – Vol. 27, Issue 5. – P. 983–1033.
3. Jaffer, U. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review / U. Jaffer, R. G. Wade // *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* – 2011. – Vol. 2, Issue 3. – P. 161–175.
4. Liou, H. L. Inflammatory response to colloids compared to crystalloid priming in cardiac surgery patients with cardiopulmonary bypass / H. L. Liou // *The Chinese Journal of Physiology.* – 2012. – Vol. 55, Issue 3. – P. 210–218.
5. Öztürk, T. Immune and inflammatory role of hydroxyethyl starch 130/0.4 and fluid gelatin in patients undergoing coronary surgery / T. Öztürk, E. Onur, M. Cerrahog, M. Çalgan, F. Nizamoglu // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 74, Issue 1. – P. 69–75.

Выбор коллоидного раствора для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения

Яровенко В.В.

В исследование включены 72 пациента, которым выполнено протезирование клапанов сердца. Для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения использовали растворы модифицированного желатина и гидроксиэтилкрахмала 130/0,4. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровень цитокинов (IL 1 α , IL 6, TNF α , IL 10). Мы получили уменьшение провоспалительной реакции и повышение противовоспалительного ответа в группе пациентов с использованием гидроксиэтилкрахмала 130/0,4.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, системный воспалительный ответ, цитокины, гидроксиэтилкрахмал 130/0,4, модифицированный желатин.

Selection of the Colloid for Priming of Cardipulmonary Bypass

Yarovenko V.

The study included 72 patients after heart valve replacement. For priming cardiopulmonary bypass machine used solutions of the modified gelatin and hydroxyethyl starch (HES). Serum cytokine levels were determined by ELISA (IL 1 α , IL 6, TNF α , IL 10). We have obtained a reduction in the inflammatory response and increase anti inflammatory response in patients with HES.

Key words: cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response, cytokines, hydroxyethyl starch 130/0.4, modified gelatin.