

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОМРАГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Шкорик Е.В.¹, Силаев А.А.², Гельцер Б.И.³, Турмова Е.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Владивосток.

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Иркутск.

³ ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства Образования и науки Российской Федерации, Владивосток.

CONDITION OF THE TSITOKINOV SYSTEM AT PATIENTS WITH HEMORRHAGIC COMPLICATIONS AFTER AORTOCORONARY SHUNTING

Shkorik E.V.¹, Silaev A.A.², Geltser B.I.³, Turmova E.P.¹

¹ FSFEI HE «The Pacific state medical university» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok.

² FSFEI HE «The Irkutsk state medical university» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk.

³ FSAEI HE «Far Eastern Federal University» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Vladivostok.

Кровотечение после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования (АКШ) является одним из самых серьезных осложнений сердечно-сосудистой хирургии и требует переливания крови и продуктов крови. Сильное кровотечение происходит в 10%-15% пациентов, перенесших хирургические процедуры [7]. А переливание крови и продуктов крови повышают риск развития послеоперационных осложнений [4] с увеличением заболеваемости и смертности [8; 9].

Пациенты, направленные на хирургическое лечение получают антиагреганты, что, по мнению одних авторов, значительно увеличивает риск пери- и послеоперационного кровотечения [6]. Другие авторы считают, что прием антиагрегантов пациентами не влияет на риск кровотечения [1, 2].

Высказано мнение, что сильное кровотечение связано с развитием именно провоспалительного состояния [5].

Цель исследования. Определить уровень и роль провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-6) цитокинов у пациентов с геморрагическими осложнениями после АКШ.

Материал и методы исследования. В исследование включены 75 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после АКШ, из них 40 мужчин и 35 женщин в возрасте от 45 до 74 лет. Пациенты после АКШ были разделены на три основные группы: I группа – 25 больных с геморрагическими осложнениями после АКШ (кровопотеря более 9 мл/кг за 12 часов послеоперационного периода), II группа - 25 больных с лабораторными нарушениями в системе гемостаза и III группа – пациенты с ИБС со стабильным течением послеоперационного периода (без осложнений).

Группу контроля составили 30 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу.

Всем исследуемым пациентам была выполнена отмена антиагрегантной терапии за 5 дней до АКШ (но не более 5 дней). Изменения в системе

гемостаза изучали на основе комплекса инструментальных и лабораторных методов: число тромбоцитов, концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), растворимый фибрин мономерный комплекс (РФМК), тромбиновое время (ТВ), уровень антитромбина III (АТ III). Дополнительно использовался метод определения агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом (АДФ). АДФ тест позволяет идентифицировать группу пациентов с повышенным риском развития послеоперационного кровотечения [10].

Забор крови осуществлялся за сутки до операции, в 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки после АКШ. Сыворотку крови получали после центрифугирования в течение 10 минут при 1500 об/мин, образцы разливали по 1,0 мл и хранили при -36°C . Определение уровня ФНО- α , ИЛ-6 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА, с использованием специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc.», USA. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me , Q_{25} , Q_{75}). Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и χ^2 критерия в рамках прикладной программы SPSS №16. Статистически достоверным считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Содержание провоспалительных цитокинов было повышено у всех пациентов на протяжении всего мониторинга исследования в сравнении с здоровыми людьми, что обусловлено наличием атеросклеротического поражения артерий и связанным с ним воспалением, так как известно, что воспаление является патогенетической основой атеросклероза от начала – появления липидных пятен, до конечного этапа – разрушения атеросклеротической бляшки [3], наличием ИБС и реакцией на операционную травму.

В III группе уровень ФНО- α до АКШ был увеличен трехкратно (9,46 (4,86; 10,98) пг/мл против 2,8 (0,8; 10,9) пг/мл, $p < 0,05$), как и в других исследуемых группах, далее его значение продолжало повышаться и на 7-е сутки зарегистрирован пик концентрации ФНО- α (повышение в 7 раз) в данной группе больных (21,57 (11,1; 51,7) пг/мл

против 2,8 (0,8; 10,9) пг/мл, $p < 0,01$), на 12-е сутки его уровень оставался повышенным в 6 раз (16,02 (9,45; 29,7) пг/мл, $p < 0,01$) по сравнению с здоровыми людьми. ИЛ-6 был также повышен на протяжении всех исследуемых дней, максимальное его значение зарегистрировано в 1-е сутки после операции – десятикратное увеличение (22,54 (19,9; 33,9) нг/мл против 2,32 (0,5; 9,4) нг/мл, $p < 0,001$), далее уровень ИЛ-6 снижался и на 12-е сутки (15,75 (10,14; 65,4) нг/мл) статистически не отличался от предоперационного показателя (9,28 (7,05; 50,05) нг/мл).

Во II группе содержание ФНО- α было увеличено в 4-6 раз в сравнении с группой контроля на протяжении всего мониторинга ($p < 0,05-0,01$). Уровень ИЛ-6 был также повышен на протяжении всего мониторинга по сравнению с здоровыми людьми, но в 1-е сутки зарегистрирована его увеличение в 16 раз (38,78 (25,6; 63,36) нг/мл против 2,32 (0,5; 9,4) нг/мл, $p < 0,001$) и на 3-и сутки сохранялся повышенным в 9 раз (21,86 (21,37; 39,63) нг/мл против 2,32 (0,5; 9,4) нг/мл, $p < 0,01$), а далее снижался до трехкратно увеличенного значения (9,28 (8,57; 10,8) нг/мл и 10,04 (7,8; 16,02) нг/мл, $p < 0,05$).

В I группе концентрация ФНО- α в 1-е сутки после операции была максимально повышена (в 13 раз) по сравнению с референсной величиной (37,6 (13,4; 92,8) пг/мл против 2,8 (0,8; 10,9) пг/мл, $p < 0,001$) и был выше (в 2-3,5 раза, $p < 0,05$), чем в других исследуемых группах (18,4 (8,9; 33,1) пг/мл во II и 10,8 (7,3; 24,5) пг/мл в III группах), далее его концентрация сохранялась повышенной в 7 раз ($p < 0,01$) и на 12-е сутки после операции была выше, чем до АКШ (23,0 (17,5; 38,5) пг/мл против 9,5 (9,1; 32,13) пг/мл, $p < 0,05$). ИЛ-6 в I группе на протяжении всего мониторинга исследования был повышен в 5-9 раз с максимальным его значением в 1-е и 3-и сутки после АКШ (19,5 (13,46; 30,7) нг/мл и 21,86 (16,48; 38,3) нг/мл против 2,32 (0,5; 9,4) нг/мл) и на 12-е сутки соответствовал предоперационному содержанию (13,2 (10,4; 53,4) нг/мл до АКШ и 13,6 (11,7; 28,5) нг/мл на 12-е сутки).

Выводы:

1. У пациентов с геморрагическими осложнениями в п/о периоде (I группа) уровень ФНО- α был максимально высоким с 1-х по 12-е иссле-

двумя сутками (увеличение до 13 раз), что свидетельствует о активном воспалительном ответе в связи с развившимся кровотечением в послеоперационном периоде ($\chi^2 = 4,24, p < 0,05$) и может являться показателем неблагоприятного прогноза в вышеуказанной группе больных. До операции концентрация ФНО- α в I группе не отличалась от ее содержания в других исследуемых группах.

2. Во II (лабораторные нарушения в системе гемостаза) и III (стабильное течение после операции) группах концентрация ФНО- α была повышена в 4-7 раз по сравнению с референсным показателем.

3. Уровень ИЛ-6 во всех исследуемых группах максимально повышался в 1-е и 3-и сутки после АКШ, далее его уровень снижался, достигнув на 12-е сутки после АКШ предоперационной концентрации. Полученные данные подтверждают мнения авторов, согласно которым, ИЛ-6 увеличивается сразу после операции АКШ и должен снижаться на 3 день после операции, что обусловлено реакцией на хирургическую травму.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алтарев С.С., Кривошапова К.Е., Малышенко Е.С., Плотников Г.П., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Безопасность проведения операций коронарного шунтирования на фоне продолжающегося приема аспирина. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014; 13, №5 (79): С. 278-286.

2. Мухамедова У.М., Карпенко М.А., Солнцев В.Н. Свертывающая система крови и объем кровопотери при коронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с различной чувствительностью к аспирину. Артериальная гипертензия. 2011; 17, (5): С. 474-477.

3. Павлунина Т. О., Шувалова Ю. А., Каминная В. И. Ассоциация уровней интерлейкина-6 и холестерина липопротеинов высокой плотности с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 4: 57-62.

4. Biancari F, Brascia D, Onorati F, Reichart D, et al. Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score. *Thromb. Haemost.* 2016. DOI: 10.1160/TH16-09-0721.

5. Campbell C.L., Steinhubl S.R., Hooper W.C., Jozic J., Smyth S.S., et al. Bleeding events are associated with an increase in markers of inflammation in acute coronary syndromes: an ACRYL trial substudy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 31(2): 139-45. doi: 10.1007/s11239-010-0513-1.

6. Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl J. Med.* 2014; 370 (16): 1494-503.

7. Dyke C., Aronson S., Dietrich W., Hofmann

A., Karkouti K., Levi M., et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147: 1458-63.

8. Horvath K.A., Acker M.A., Chang H., et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac. Surg.* 2013; 95: 2194-201.

9. Loor G., Rajeswaran J., Li L., et al. The least of 3 evils: Exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146: 1480-87.

10. Woźniak S., Woźniak K., Hryniewiecki T., Kruk M., Róžański J., Kuśmierczyk M. The predictive value of multiple electrode platelet aggregometry for postoperative bleeding complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016; 13(1): 3-9. doi: 10.5114/kitp.2016.58957.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИКОПИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ

Шоазизов Н.Н., Хасанов Н.А.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан

THE EFFICACY OF LICOPID IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN SUFFERING FROM CHRONIC RHINOSINUSITIS

Shoazizov N.N., Khasanov N.A.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

В последние годы наблюдается тенденция увеличения числа длительно и часто болеющих детей (ЧБД). Данная группа включает детей с эпизодическим повышением заболеваемости, в частности ОРЗ в течение года, так и детей страдающих повторными респираторными заболеваниями в течение длительного периода жизни. Рецидивирующие респираторные инфекции приводят к нарушению функционального состояния организма, могут обуславливать срыв адаптации основных функциональных систем детского организма и приводить к развитию хронической патологии [1,3,4]. Патогенетическую основу часто болеющих детей составляют механизмы, связанные с нарушениями эффективности функционирования различных этапов иммунного ответа, причем как специфических иммунных реакций, так и неспецифических. Основная роль в межклеточной кооперации принадлежит цитокинам, которые регулируют процессы активации, пролиферации и дифференцировки клеток в ходе иммуногенеза [2,5,6].

Применение современных клинко-иммунологических методов позволяет глубже изучить нарушения иммунной системы, способствующие развитию повторных инфекций носоглотки и респираторного тракта и разработать адекватные методы лечения данной категории больных.

Ликопид - синтетический препарат, главной мишенью его в организме человека являются

клетки моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. Под влиянием Ликопида усиливается фагоцитоз микроорганизмов: стимулируются цитотоксические свойства макрофагов по отношению к бактериальным и инфицированным вирусом клеткам [2,5,6].

Цель: определение клинко-иммунологической эффективности лечения с использованием иммуномодулятора, с учетом его влияния на показатели гуморальных и секреторных факторов иммунной системы часто болеющих детей.

Методы: Под нашим наблюдением находились 57 часто и длительно болеющих детей в возрасте 3-6 лет, которые были поделены на 2 группы: 28 детей, у которых к комплексной терапии был подключен ликопид, составили 1-ю группу, а 27 детей получали общепринятое лечение - 2-я группа. 20 практически здоровых детей служили контрольной группой. Группы идентичны по полу, возрасту, характеру сопутствующих заболеваний и программе лечения. Ликопид («Пептек», Россия) назначали внутрь, по 1 мг (1 таблетка) в один прием, утром, натощак, в течение 10 дней. Иммунологические исследования были выполнены в Институте Иммунологии АН РУз. Основные параметры клеточного иммунитета определяли по идентификации на поверхности клеток кластеров дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25 и CD95 с использованием моноклональных антител серии LT (ТОО «Сорбент»,