

**Шкробот Світлана Іванівна**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: svitlana-2006@mail.ru

**Мисула Маріанна Сергіївна**, кандидат медичних наук, асистент, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: mariannamysula@gmail.com

**Ясній Оксана Романівна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

УДК 612.887:612.13.:615.47:615.451.1

## ВПЛИВ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПІД ЧАС КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ УЛЬТРАФІЛЬТРАЦІЇ КРОВІ ТА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ПЕРВИННОГО ЗАПОВНЕННЯ АПАРАТУ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ

© О. М. Клигуненко, В. В. Яровенко

*У 115 хворих, яким проводили операції на серці в умовах штучного кровообігу, досліджено вплив первинного заповнення контуру апарату штучного кровообігу різними синтетичними колоїдами та ультрафільтрації крові на маркери запалення. Встановлено, що ультрафільтрація крові підвищує видалення з циркуляції прозапальних цитокінів та забезпечує зростання протизапального IL 10. Це зменшує кількість ускладнень та тривалість лікування*

**Ключові слова:** штучний кровообіг, операції на серці, цитокіни, гідроксиетилкрохмаль 130/0,4, модифікований желатин, ультрафільтрація

***Aim of the given research** is to evaluate the influence of blood ultrafiltration during cardiopulmonary bypass (CPB) with primary circuit filling by various colloidal solutions on systemic inflammatory response markers in adult patients after heart valve replacement.*

***Materials and methods.** The study included 115 patients after heart valve replacement. They were randomly assigned into four groups depending on the type of fluid to fill the cardiopulmonary bypass (CPB) and blood ultrafiltration use. The first group (n=37) received modified gelatine 4 % solution for CPB filling. Hydroxyethylstarch 130/0,4 was administered in the original volume filling for the third group of patients (n=35). Blood ultrafiltration prior to CPB finishing was carried out in patients of second group (n=21) and fourth group (n=22). The inflammatory markers concentration (IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) were studied in serum samples before intubation (1), after CPB finishing (2) and on the first day after surgery (3). The levels measurement (IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) was carried out using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Diacclone). Statistical data analysis was carried out using Statistica 6.0 with Schapiro, Wilkie, Wilcoxon, Kruskal-Wallis criteria (ANOVA by rank test). The value of  $p < 0.05$  was considered as reliable.*

***Results.** Any significant differences between groups in distribution according to age, male and female ratio, patients preoperative clinical status, CPB duration, and aortic clamp were not detected. Results have shown, that the TNF  $\alpha$  and IL 6 levels in serum after CBP finishing and on the first day after surgery were considerably lower in the fourth group of patients. The IL-10 concentration in the fourth group was considerably higher after CBP and during the first day after surgery. The number of leukocytes increased in all groups, but it was considerably lower in the fourth group after CBP and during the first day after surgery. Besides, this group required shorter time of ventilation ( $p=0,0000$ ), inotropic agents administration ( $p=0,02$ ), intensive therapy unit ( $p=0,0018$ ) and hospitalization ( $p=0,016$ ), comparing with the other groups.*

***Conclusion.** It has been found, that ultrafiltration removes from the circulating inflammatory cytokines and increases anti-inflammatory IL 10 level. It reduces the treatment duration and the number of complications*

**Keywords:** cardiopulmonary bypass, heart surgery, cytokines, Hydroxyethylstarch 130/0,4, modified gelatine, ultrafiltration

### 1. Вступ

У загальній структурі поширеності хвороб досить гостро стоїть проблема набутих вад серця, їх

частота не зменшується і становить близько 25 % від усіх захворювань серцево-судинної системи, поступаючи лише артеріальної гіпертензії та ішемічної

хворобі серця [1, 2]. Дана патологія веде до стійкої інвалідності, суттєвого обмеження фізичної активності та зменшення тривалості життя [1, 2]. Єдиним ефективним методом, який рятує життя цих пацієнтів, є своєчасна корекція вади [3]. Тому протезування клапанів, все ширше застосовується у даний час при лікуванні хворих з набутими вадами серця [3].

Перші успішні операції на відкритому серці були виконані в середині ХХ сторіччя [4], з того часу розвиток кардіохірургії та перфузіології дозволив знизити госпітальну летальність в окремих групах пацієнтів до 3 % [5]. Однак, незважаючи на успіхи, не можна не визнати існування серйозних невирішених проблем. У даний час, як і раніше висока частота нефатальних ускладнень після операцій на серці, які традиційно пов'язують з використанням екстракорпоральної перфузії. Процедура проведення штучного кровообігу (ШК) включає в себе безліч нефізіологічних факторів, які можуть провокувати запуск цілого ряду патологічних процесів, результатом чого може стати розвиток системного запалення. Слід відзначити також, що, на жаль, в Україні на сьогоднішній день не існує юридично регламентованого стандарту проведення ШК. Кожна кардіохірургічна клініка використовує свій традиційний підхід у вигляді різних варіантів первинного заповнення контуру апарату ШК та екстракорпоральних методик. Сумісно з цим у вітчизняній та зарубіжній літературі зустрічається вкрай мало робіт присвячених цієї тематиці та рішення даних проблем є достатньо актуальним.

## 2. Обґрунтування дослідження

Доведено, що кардіохірургічні операції викликають розвиток каскаду патофізіологічних змін у організмі людини, які проявляються [6, 7] синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ). Штучний кровообіг посилює прояви ССЗВ, які вже були попередньо активовані основним захворюванням та хірургічним втручанням [8]. Контакт крові з чужорідною поверхнею екстракорпорального контуру викликає конфірмаційні зміни плазмових білків системи компліменту, під впливом яких відбувається збудження

клітин крові – нейтрофілів, моноцитів та тромбоцитів [7]. Активовані клітини продукують та вивільняють у позаклітинний простір широкий спектр вазоактивних та цитотоксичних речовин [6], циркуляція яких опосередковує прояви ССЗВ. При цьому частота розвитку ССЗВ у хворих кардіохірургічного профілю, коливається від 20 до 30 %, варіюючи в залежності від тяжкості вихідного стану пацієнта, обсягу та складності хірургічного втручання та інших факторів [9]. ССЗВ може стати причиною серцевої, дихальної, ниркової дисфункції та появлення неврологічної симптоматики у ранньому післяопераційному періоді [9, 10].

Для запобігання розвитку ССЗВ та ослаблення його тяжкості застосовуються різні стратегії: зменшення площі чужорідних поверхонь [11], з якими контактує кров пацієнта (принцип МЕСС, англ. «minimized extracorporeal circuit»), безпосереднє видалення з кровотоку лейкоцитів шляхом включення у перфузійний контур фільтру зі спеціальним екраном [12], елімінація з циркуляції медіаторів запалення за допомогою ультрафільтрації [13, 14], модуляція запальної відповіді шляхом змін препаратів для первинного заповнення контуру АШК [15, 16]. Але, на сьогодні відсутня єдина думка про те, яка з методик найбільш ефективно попереджує постперфузійні ускладнення у дорослих пацієнтів.

## 3. Мета дослідження

Оцінити вплив різних розчинів штучних колоїдів, що використовуються для заповнення АШК та ультрафільтрації, на рівень маркерів запалення у дорослих пацієнтів, яким проводилися кардіохірургічні операції зі ШК.

## 4. Матеріал та методи дослідження

У дослідження, яке проводилося за відкритим дизайном, було включено 115 хворих з патологією клапанів серця, які були оперовані у КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР. Обстежені статистично значимо не розрізнялися за віком, вихідним клінічним статусом, обсягом хірургічного втручання, тривалістю ШК та часом перетиску аорти (табл. 1).

Таблиця 1

Основні характеристики обстежених пацієнтів

Показник	I група (n=37)	II група (n=22)	III група (n=35)	IV група (n=21)	p value
Стать, чол./жін.	19/18	14/8	18/17	15/6	p=0,38
Вік хворих, роки	56,8±7,4	57,1±6,1	56,05±7,1	54,9±6,7	p=0,48
Вага, кг	79,8±9	79,8±5,7	80±9,4	78,8±7,92	p=0,98
Зріст, см	170±5,93	170,5±5,2	170,7±6,13	173,05±5,1	p=0,38
ФВ лівого шлуночку, %	65,7±7,1	62,8±8,7	65,5±9,2	63,1±9,1	p=0,48
СН по NYHA					p=0,97
– II функціон. клас	9 (24,4 %)	6 (27,3 %)	7 (20 %)	4 (19 %)	
– III функціон. клас	28 (75,6 %)	16 (72,7 %)	28 (80 %)	17 (81 %)	
EuroSCORE, бал	3±1,28	3,3±1,17	2,72±1,64	2,7±1,45	p=0,44
Тип операції					p=0,16
Протезування клапанів серця	32 (86,4 %)	18 (81,8 %)	32 (91,4 %)	20 (95,2 %)	
Протезування клапанів серця+АКШ	5 (13,6 %)	4 (18,2 %)	3 (8,6 %)	1 (4,8 %)	
Тривалість операції, хв.	269±27,9	256,6±26,4	267,5±25,7	260±30,7	p=0,40
Тривалість ШК, хв.	123,4±16,2	117,3±9,3	117,2±12,8	119,9±13,1	p=0,28
Тривалість перетиску аорти, хв.	90±11,9	86±6,4	88±14,7	91,3±9,8	p=0,35

Всі пацієнти були оперовані в умовах ШК та однакового анестезіологічного забезпечення. ШК здійснювали апаратом Terumo Advanced Perfusion System 1 (Sarns Terumo, США) в непульсуючому режимі з об'ємною швидкістю перфузії 2,4 л/хв/м<sup>2</sup> у режимі помірної (30 °C) гіпотермії. Використовували оксигенатор для дорослих SKIPPER з біосумісним покриттям Agile (Eurosets, Італія). Розчин для первинного заповнення апарату ШК складався зі збалансованого кристалоїду (7,6±1,2 мл/кг), манітолу (2,5±1,07 мл/кг) та штучного колоїду. Після рандомізації за методом «закритих конвертів» у залежності від штучного колоїду, який використовувався для заповнювання АШК та наявності ультрафільтрації, хворі були розподілені на чотири групи. До I групи (n=35) увійшли пацієнти, у яких АШК заповнювали розчином модифікованого желатину. До II групи (n=22) віднесено хворих, яким у комплексі з попереднім заповненням АШК, під час зігрівання, проводили УФ крові. У пацієнтів III групи (n=35) в якості колоїдної складової при заповнюванні АШК використовували гідроксиетилкрохмаль 130/0,4. IV групу (n=21) склали хворі, яким на тлі заповнення АШК гідроксиетилкрохмалем 130/0,4 проводили УФ. УФ проводили у фазу зігрівання перед закінченням ШК за допомогою встановленого в екстракорпоральний контур гемоконцентратора DHF 0,6 (Sorin Groop, Італія) з загальною площею мембрани 0,6 м<sup>2</sup>. УФ починали з включення доступу крові до гемофільтру з артеріальної магістралі перфузійного контуру під тиском, створюваним основним насосом. Тільки після цього подавали вакуум до зовнішньої сторони мембрани. Вихід з ультрафільтру був приєднаний до венозного резервуару. УФ проводили до тих пір, поки об'єм видаленої рідини не перевищував 30 мл/кг.

На автоматичному гематологічному аналізаторі Swelab Alfa Basic (Boule Medical AB, Швеція) виконували кількісний підрахунок клітин крові. ЛПІ розраховували за формулою Кальф-Каліфа. Рівень цитокінів (IL-1α, IL-6, TNF-α, IL-10) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Humareder (HUMAN, Німеччина) з використанням наборів реагентів фірми «Diaclone» (Франція). Точки контролю: 1 етап – до операції; 2 етап – після закінчення ШК або проведення УФ (плаваюча точка); 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±4,3 років. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного пакету Statistica 6.0 з врахуванням критеріїв Шапіро-Уїлка, Вілкоксона, Манна-Уїтні, Крускалу-Уоліса (ANOVA by rank test), Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при p<0,05.

### 5. Результати дослідження

При порівняльному аналізі вихідних даних з показниками здорових осіб ми виявили наступні

достовірні зміни (табл. 2): кількість лейкоцитів у крові перевищувала норму на 19,8 % (p<0,001), рівні IL 6 – на 64,2 % (p<0,001), TNF α – на 61,5 % (p<0,001), IL 10 – на 58,4 % (p<0,001).

Таблиця 2  
Оцінка значущості різниці маркерів запалення за U критерієм Манна-Уїтні

Досліджуванний показник	Регіонарна норма (n=15)	Вибірка у цілому (n=115)	U критерій Манна-Уїтні
Лейкоцити, г 10 <sup>9</sup> л <sup>-1</sup>	5,5±1,06	6,59±1,47	Z=-2,57, p<0,001
IL 1 α, пг/мл	18,1±2,75	17,5±2,19	Z=0,65, p=0,51
TNF α, пг/мл	7,8±3,4	12,6±1,95	Z=-4,25, p<0,001
IL 6, пг/мл	1,4±0,28	2,3±0,71	Z=-4,15, p<0,001
IL 10, пг/мл	4,6±0,67	7,29±1,98	Z=-4,48, p<0,001

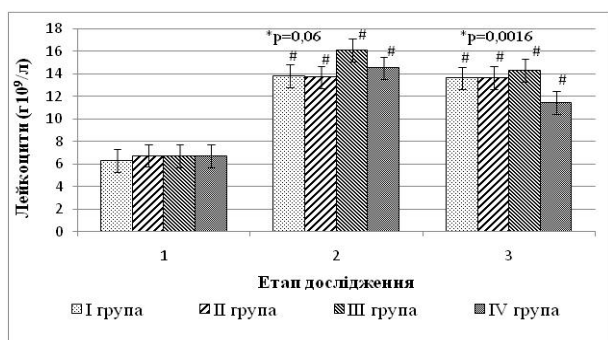
До операції кількість лейкоцитів, гранулоцитів та лімфоцитів у крові пацієнтів була подібною по групах (рис. 1). Після ШК відбувалося значуще збільшення кількості лейкоцитів (рис. 1, а) у хворих II групи – у 2 рази (p<sub>II-(1-2)}</sub><0,001), у I та IV групах – у 2,2 рази (p<sub>I-(1-2)}</sub><0,001 та p<sub>IV-(1-2)}</sub><0,001), у III групі – у 2,4 рази (p<sub>III-(1-2)}</sub><0,001). На 1 добу після операції кількість лейкоцитів знизилася проти попереднього етапу у пацієнтів III групи на 11,1 % (p<sub>III-(2-3)}</sub>=0,016), IV – на 21 % (p<sub>IV-(2-3)}</sub>=0,0006). При цьому аналіз виявив достовірну міжгрупову різницю за кількістю лейкоцитів (H=15,24, p=0,0016) через менші значення у хворих IV групи (11,45±2,44 Г/л) та підвищення – у III (14,3±2,81 Г/л).

Динаміка змін гранулоцитів мала подібний характер (рис. 1, б). Так, після ШК їх кількість збільшувалася понад вихідну в усіх групах. Достовірна міжгрупово розбіжність (H=8,69, p=0,03) формувалася за рахунок росту кількості гранулоцитів у III групі (10,6±4,3 Г/л) та зменшення – у II (7,89±3,19 Г/л). На 1 добу після операції абсолютна кількість гранулоцитів збільшилася у хворих I групи на 29,2 % (p<sub>I-(2-3)}</sub>=0,002), II – на 27,4 % (p<sub>II-(2-3)}</sub>=0,0045). Разом з тим, у пацієнтів III та IV груп кількість гранулоцитів не змінювалася проти попереднього етапу.

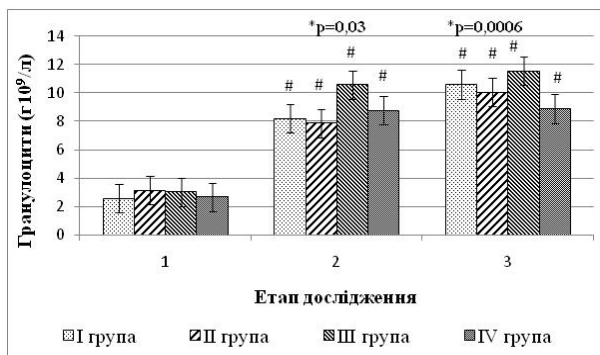
Середня кількість лімфоцитів не мала достовірних відмінностей між групами (рис. 1, в) на жодному етапі дослідження.

Зміни у кількості лейкоцитів підтверджувалися динамікою змін ЛПІ (рис. 2, б). На 1 добу після операції рівень його був достовірно нижчим (H=14,72, p=0,0021) на тлі використання ГЕКу з УФ (IV група) чим у пацієнтів I (p<sub>I-IV}</sub>=0,09), II (p<sub>II-IV}</sub><0,001) та III (p<sub>III-IV}</sub><0,001) груп.

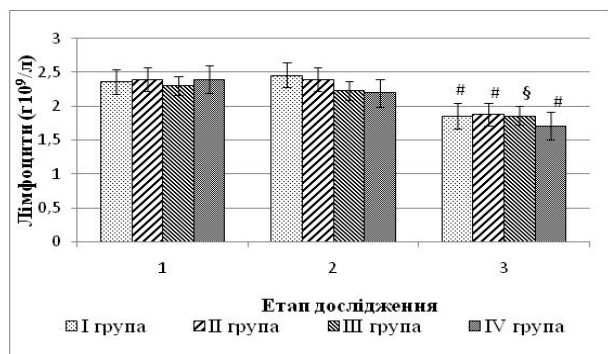




a



б

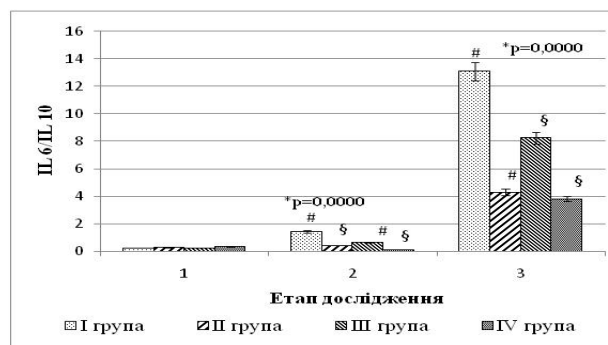


в

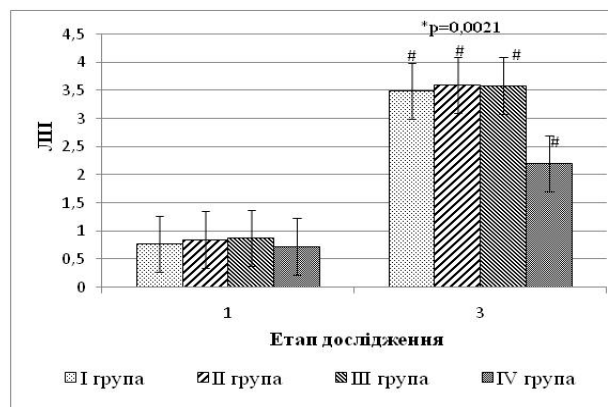
Рис. 1. Динаміка кількості клітин білої крові у досліджуваних групах хворих: а – лейкоцитів; б – гранулоцитів; в – лімфоцитів. Дані приведені, як середнє арифметичне (М) вертикальні смуги позначають 95 % довірчий інтервал  
Примітки: \* – Kruskal-Wallis ANOVA by rank test; # – відмінність вірогідна в порівнянні з вихідним рівнем ( $p < 0,01$ ); § – відмінність вірогідна в порівнянні з вихідним рівнем ( $p < 0,05$ )

Початкові рівні цитокінів (IL 6, IL 10, IL 1α та TNF α) були подібними по групах (рис. 3). Після ШК у сироватці крові хворих всіх груп відбувалося значуще збільшення концентрації IL 6 (рис. 3, а). Рівень його перевищував вихідний у 50,5 разів ( $p_{I(1-2)} < 0,01$ ) у хворих I групи, у 26,6 разів ( $p_{II(1-2)} < 0,01$ ) – у хворих II групи, у 40 разів ( $p_{III(1-2)} < 0,01$ ) – у хворих III групи та у 16,5 разів ( $p_{IV(1-2)} < 0,01$ ) – у пацієнтів IV групи. На цьому етапі концентрація IL 6 була достовірно нижчою ( $H=28,02$ ,  $p=0,0000$ ) при використанні під час ШК тетракрохмалу з УФ крові. На 1 добу після операції рівень IL 6 перевищував вихідний у хворих I групи у 30,7 разів

( $p_{I(1-3)} < 0,01$ ), у пацієнтів II групи – у 14,9 разів ( $p_{II(1-3)} < 0,01$ ), III групи – у 34 рази ( $p_{III(1-3)} < 0,01$ ), IV групи – у 15,6 раз ( $p_{IV(1-3)} < 0,01$ ). Множинне порівняння виявило міжгрупову відмінність за рівнем IL 6 ( $H=19,82$ ,  $p=0,0002$ ) через більші значення у III (71,4±26,1 пг/мл) та менші – у II (37,88±15,46 пг/мл) групах.



a



б

Рис. 2. Динаміка індексів у досліджуваних групах хворих: а – IL 6/IL 10; б – ЛПІ. Дані приведені як середнє арифметичне (М) вертикальні смуги позначають 95 % довірчий інтервал  
Примітки: \* – Kruskal-Wallis ANOVA by rank test; # – відмінність вірогідна в порівнянні з вихідним рівнем ( $p < 0,01$ ); § – відмінність вірогідна в порівнянні з вихідним рівнем ( $p < 0,05$ )

Зміни рівня IL 10 мали зворотній характер (рис. 3, б). Після ШК відбувалося збільшення понад вихідну концентрації IL 10 у пацієнтів IV групи у 54 рази ( $p_{IV(1-2)} < 0,01$ ), II групи – у 19,3 рази ( $p_{II(1-2)} < 0,01$ ), III групи – у 16,9 разів ( $p_{III(1-2)} < 0,01$ ), I групи – у 9,6 разів ( $p_{I(1-2)} < 0,01$ ). На 1 добу після операції концентрація IL 10 стрімко знижувалася проти попереднього етапу, проте рівень його у пацієнтів IV групи перевищував рівень I групи (11,13±5,73 пг/мл проти 5,81±2,31 пг/мл), що обумовлювало міжгрупову розбіжність ( $H=8,36$ ,  $p=0,04$ ). Вміст IL 10 у I, II та III групах ( $H=0,61$ ,  $p=0,73$ ) вірогідно не відрізнявся.

До операції індекс запалення (IL 6/IL 10) статистично достовірно не відрізнявся між групами (рис. 2, а). Після закінчення ШК індекс склав у пацієнтів I групи – 1,44±0,52 (од.), II – 0,46±0,15 (од.), III – 0,66±0,3 (од.) та IV – 0,16±0,06 (од.) На 1 добу

спостереження індекс зміщувався у бік прозапальних цитокінів у хворих усіх груп. Так, у пацієнтів I групи він підвищувався у 46,8 разів ( $p_{I-(1-3)} < 0,01$ ) проти вихідного, II групи – у 14,4 рази ( $p_{II-(1-3)} < 0,01$ ), III групи – у 30,6 разів ( $p_{III-(1-3)} < 0,01$ ), IV групи – у 11 разів ( $p_{IV-(1-3)} < 0,01$ ). Таким чином, достовірно менші значення коефіцієнту запалення спостерігалися на 2 та 3 етапах у хворих IV групи, а більші – у пацієнтів I.

Вихідний рівень TNF  $\alpha$  у пацієнтів всіх груп був підвищеним (рис. 3, в). Після ШК відбувалося достовірне зменшення його у хворих IV групи – на 29,5 % ( $p_{IV(1-2)} = 0,017$ ), III – на 20 % ( $p_{III(1-2)} = 0,018$ ), II – на 15,3 % ( $p_{II(1-2)} = 0,012$ ). У пацієнтів I групи концентрація TNF  $\alpha$  вірогідно не відрізнялася від вихідної. На 1 добу після операції рівень TNF  $\alpha$  в усіх групах вірогідно не відрізнявся від норми ( $p = 0,54$ ), але при міжгруповому порівнянні ми виявили достовірну відмінність між групами ( $H = 18,44$ ,  $p = 0,0004$ ). Це було пов'язано зі зниженням концентрації TNF  $\alpha$  на 21 % ( $p_{I-IV} < 0,01$ ) у хворих IV групи.

Вихідна концентрація IL 1 $\alpha$  у хворих всіх груп значимо не відрізнялася від норми (рис. 3, г). Після ШК відбувалося достовірне підвищення рівня IL 1 $\alpha$  на  $26 \pm 1$  % ( $p_{I-IV(1-2)} < 0,01$ ) в усіх групах хворих. На 1 добу після операції рівень його статистично значуще не

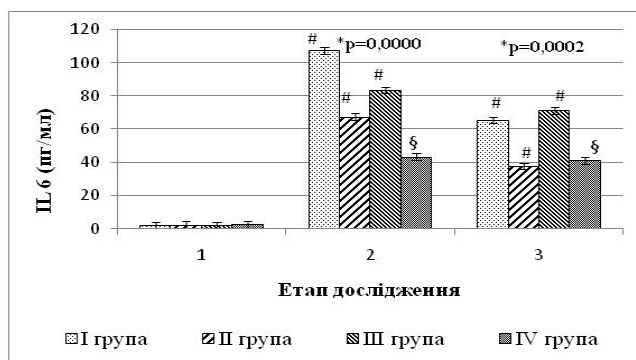
відрізнявся від попереднього етапу ( $p_{(I-IV)-(2-3)} = 0,62$ ) в усіх групах ( $H = 6,65$ ,  $p = 0,08$ ).

Особливості перебігу раннього післяопераційного періоду представлені у табл. 3. На 1 добу після операції ступінь тяжкості за шкалою SOFA у хворих I групи склав  $3,2 \pm 2,04$  (бали), II –  $2,14 \pm 1,4$  (бали), III –  $2,9 \pm 1,76$  (бали) та IV –  $1,85 \pm 1,15$  (бали), що обумовило достовірну міжгрупову відмінність ( $H = 10,14$ ,  $p = 0,02$ ). Інотропну терапію отримувало 19 (51 %) хворих I групи, 8 (38 %) – II групи, 19 (54 %) – III групи та тільки 3 (14 %) – IV групи. Це обумовлювало достовірну розбіжність груп ( $H = 9,85$ ,  $p = 0,02$ ). Також, у пацієнтів II та IV груп скорочувалася тривалість ШВЛ на  $43,6 \pm 2$  % ( $H = 26,18$ ,  $p = 0,0000$ ), зменшувався час перебування у ВАІТ – на  $20,8 \pm 3$  % ( $H = 15,06$ ,  $p = 0,002$ ) та середня тривалість перебування у відділенні кардіохірургії після операції – на  $36,5 \pm 3$  % ( $H = 10,26$ ,  $p = 0,016$ ). Аналіз лікування за кінцевими точками показав, що у I групі летальність дорівнювала 8,1 %, у II групі – 4,5 %, тоді, як серед пацієнтів III та IV груп летальних випадків не було.

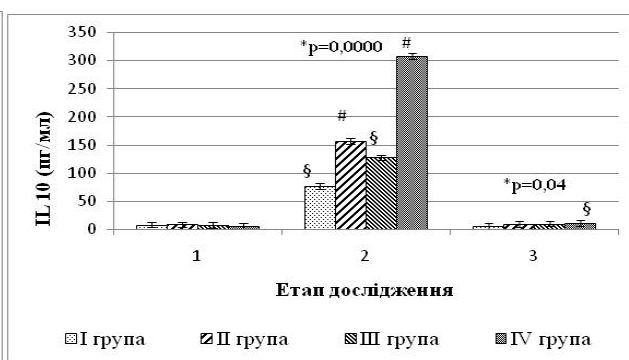
Таблиця 3

Особливості післяопераційного періоду

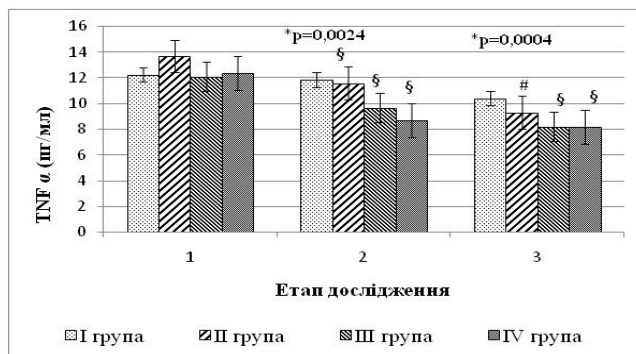
Показник	I група	II група	III група	IV група	p value
Шкала SOFA після операції, бал	$3,2 \pm 2,04$	$2,14 \pm 1,4$	$2,9 \pm 1,76$	$1,85 \pm 1,15$	$p = 0,02$
Інотропна терапія, кількість хворих	19 (51 %)	8 (38 %)	19 (54 %)	3 (14 %)	$p = 0,02$
Тривалість ШВЛ після операції, хв.	$665,2 \pm 187,6$	$464,5 \pm 99,2$	$603,5 \pm 172$	$463,1 \pm 100$	$p = 0,0000$
Тривалість перебування у ВАІТ, діб	$5,8 \pm 1,18$	$4,95 \pm 1,05$	$5,88 \pm 1,5$	$4,8 \pm 1,1$	$p = 0,0018$
Тривалість перебування у КХ відділенні, діб	$9 \pm 3,29$	$7,18 \pm 2,04$	$8,96 \pm 3,16$	$6,42 \pm 2,6$	$p = 0,016$
Летальність, n/%	3(8,1 %)	1(4,5 %)	–	–	$p = 0,21$



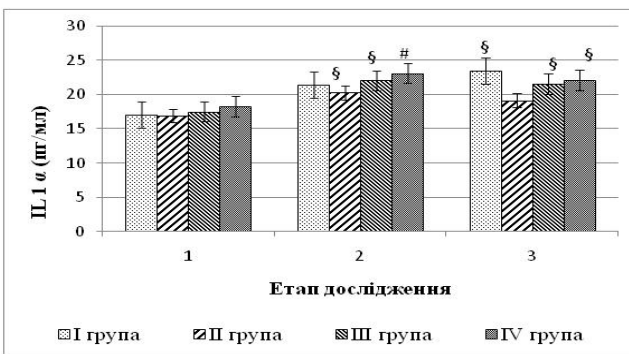
а



б



в



г

Рис.3. Динаміка цитокінів у досліджуваних групах хворих: а – IL 6; б – IL 10; в – TNF  $\alpha$ ; г – IL 1  $\alpha$ . Дані приведені як середнє арифметичне (M) вертикальні смуги позначають 95 % довірчий інтервал  
Примітки: \* – Kruskal–Wallis ANOVA by rank test; # – відмінність вірогідна в порівнянні з вихідним рівнем ( $p < 0,01$ ); § – відмінність вірогідна в порівнянні з вихідним рівнем ( $p < 0,05$ )

## 6. Обговорення результатів дослідження

У теперішній час, факт активації системних запальних реакцій після кардіохірургічних операцій був описаний у багатьох дослідженнях [6, 7, 12, 14–16]. Деякі автори [9, 10, 17] повідомили, що порушення балансу між запальними та протизапальними медіаторами корелює з летальністю та частотою ускладнень. Для попередження постперфузійних ускладнень та поліпшення перебігу післяопераційного періоду, особливо в дитячій кардіохірургії, використовують різні методики УФ крові [18, 19]. Сприятливий ефект даного методу слід розглядати, як наслідок прямого видалення потенційно шкідливих сполук через синтетичну пористу мембрану, у результаті чого утворюється ультрафільтрат, який складається з речовин з молекулярною масою менше 50 000 [14, 18–20]. Але у дорослих пацієнтів вплив УФ на зниження медіаторів запалення вивчено недостатньо. В опублікованих результатах є суперечливі дані.

Так, кілька досліджень впливу УФ крові під час ШК показали здатність даної методики знижувати IL 6, IL 8, TNF- $\alpha$  та молекули адгезії лейкоцитів, але не було помітних клінічних відмінностей [14, 20]. У іншому дослідженні також було продемонстровано зниження вмісту цитокінів (IL 1, IL 6 та TNF- $\alpha$ ) через 6 годин після УФ, але не було впливу на плазмовий рівень IL 8 [21]. Інші автори [18, 22] не виявили впливу УФ на плазмові маркери запалення у ранньому післяопераційному періоді.

У нашому дослідженні у пацієнтів, яким під час ШК проводили УФ, в ранньому післяопераційному періоді спостерігалось менш виражена активація запальної відповіді, вони також показали збільшення частки протизапального IL 10, що позитивно впливало на клінічний перебіг післяопераційного періоду у даної групи хворих.

Численні автори стверджують, що ШК асоціюється з появою у циркуляції високих концентрацій IL 6 [6, 7, 12, 14–16], а міокард розглядається, як один з головних продуцентів даного цитокіну після ішемії/реперфузії [23]. Результати нашого дослідження показали, що концентрації IL 6 у ранньому післяопераційному періоді збільшувалась у всіх чотирьох групах ( $p < 0,01$  для всіх груп на 2 та 3 етапах, при порівнянні з вихідною), але рівні цього медіатору були достовірно нижче у хворих з використанням УФ після ШК та на 1 добу після операції.

Серед цитокінів, які беруть участь у запальній реакції, TNF- $\alpha$  є одним з головних. Показано, що TNF- $\alpha$  здатен знижувати функцію міокарду після ШК [23, 24] та індукувати синтез інших кардіодепресивних цитокінів (IL 1 та IL 6) [23, 24]. Вміст у сироватці TNF- $\alpha$ , у нашому дослідженні, істотно не змінювався у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів I групи, зменшувався у хворих II, III та IV груп ( $p < 0,05$ ), але при міжгруповому порівнянні ми виявили достовірну відмінність, що було пов'язано зі зниженням концентрації TNF  $\alpha$  на 2 та 3 етапах спостереження (відповідно,

$p = 0,0024$  та  $p = 0,0004$ ) у пацієнтів з поєднаним використанням тетраоксидом та УФ.

Відомо, що продукція IL 1 $\alpha$  та IL 1 $\beta$  збільшується під час ішемії [23], а основним тригерним кроком до запуску запального каскаду є індукована гіпоксією клітина загибель [25]. При цьому даний механізм реалізується через активацію нейтрофілів [26]. У наших спостереженнях рівні IL 1 $\alpha$  збільшувалися у ранньому післяопераційному періоді в усіх групах ( $p < 0,05$ ), найбільш високий рівень відзначався у хворих I групи, однак міжгрупові відмінності статистично не значущі.

Протизапальним цитокінам у кардіохірургії приділено менше уваги, хоча баланс між прозапальними та протизапальними медіаторами є важливим для подальшого клінічного перебігу [17]. IL-10 є універсальним інгібітором усіх прозапальних цитокінів [23, 27] та індукційної NO-синтази [28], що пов'язано з його здатністю блокувати активність NF- $\kappa$ B [23]. Також він виконує кардіопротективну функцію шляхом пригнічення адгезії циркулюючих нейтрофілів, та посилює їх селективне видалення після ШК [23, 27]. Нещодавно у літературі було описано, що проведення УФ під час ШК призводить до зниження рівня IL 10, оскільки він видалається при фільтрації [19, 28]. Інші дослідники [29, 30] повідомляли, що УФ не впливає на концентрацію даного цитокіну.

У нашому дослідженні після ШК відбувалося значне збільшення рівнів IL 10 у пацієнтів усіх груп, але всупереч літературним даним ми зареєстрували підвищення протизапального IL 10 на тлі поєданого використання ГЕКу з УФ. На 1 добу після операції концентрація IL 10 стрімко знижувалася у хворих усіх груп, проте рівень його у пацієнтів IV групи перевищував рівень I групи, що обумовлювало міжгрупову розбіжність ( $p = 0,04$ ). Ми не знайшли літературних пояснень цього феномену у кардіохірургічних пацієнтів. Проте у пацієнтів з сепсисом, яким виконувалася гемофільтрація, у зразках ультрафільтрату антизапального IL-10 виявлено не було, незважаючи на високі рівні у плазмі [31]. Автори зробили висновок, що швидкість видалення медіатору залежить від коефіцієнту «просіювання» фільтру.

Надзвичайно важливим моментом є співвідношення між рівнями IL 6 та IL 10. З літературних джерел відомо [17], що у кардіохірургічних хворих з проліорганними дисфункціями викид прозапальних цитокінів переважає над протизапальними факторами. У нашому дослідженні на 2 етапі спостереження у пацієнтів I групи відбувалося зміщення індексу (IL 6/IL 10) у бік «прозапальних» цитокінів. У хворих II та III груп спостерігалось «компенсоване» збільшення індексу. У пацієнтів IV групи домінував протизапальний IL 10. На 3 етапі спостереження значення індексу запалення у хворих всіх груп підтверджувало переважання «прозапальної» активності, але достовірно менші значення коефіцієнту запалення спостерігалися у



хворих з поєднаним використанням ГЕКу та УФ на усіх етапах дослідження.

Поєднання УФ з заповненням АШК ГЕК 130/0,4 позитивно впливало на перебіг раннього післяопераційного періоду. У пацієнтів даної групи тривалість ШВЛ скорочувалася на  $43,6 \pm 2$  % ( $p=0,0000$ ), час перебування у ВАІТ зменшувався – на  $20,8 \pm 3$  % ( $p=0,002$ ), середня тривалість перебування у відділенні кардіохірургії після операції – на  $36,5 \pm 3$  % ( $p=0,016$ ).

Є роботи [19, 31], що показують позитивний вплив УФ після ШК на легеневу функцію. Скорочувалась тривалість ШВЛ та час перебування у блоці інтенсивної терапії у кардіохірургічних пацієнтів різних вікових груп. Однак в ряді інших досліджень [29, 33, 33] позитивного впливу даної методики на клінічні показники виявлено не було.

## 7. Висновки

1. Застосування ультрафільтрації під час проведення ШК забезпечує достовірне видалення з циркуляції прозапальних цитокінів (IL 6 і TNF $\alpha$ ) та підвищення протизапального IL 10.

2. Ультрафільтрація поліпшує перебіг післяопераційного періоду, що підтверджується зменшенням числа хворих, яким використовували ізотропну терапію на 39 %, скороченням тривалості ШВЛ на 30,3 % та тривалості перебування пацієнтів, як у ВАІТ (на 17,3 %), так і у відділенні кардіохірургії (на 29 %).

3. Позитивний вплив методики сумісного використання ультрафільтрації з первинним заповненням контуру АШК ГЕК 130/0,4 на рівень маркерів запалення та перебіг післяопераційного періоду дозволяє рекомендувати застосування її при операціях по протезуванню клапанів серця.

## Література

1. Гандзюк, В. А. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу серед населення України на сучасному етапі: національний та регіональний аспекти [Текст] / В. А. Гандзюк // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 2. – С. 74–78.

2. Коваленко, В. М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України [Текст]: аналіт.-стат. пос. / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К.: 2011. – 166 с.

3. Nishimura, R. A. AHA/ACC 2014 Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary [Text] / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, R. A. Guyton et. al // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, Issue 22. – P. 2438–2488. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.537

4. Stoney, W. S. Evolution of cardiopulmonary bypass [Text] / W. S. Stoney // Circulation. – 2009. – Vol. 119, Issue 21. – P. 2844–2853. doi: 10.1161/circulationaha.108.830174

5. DiSesa, V. J. Contemporary Impact of State Certificate-of-Need Regulations for Cardiac Surgery An Analysis Using the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Surgery Database [Text] / V. J. DiSesa, S. M. O'Brien, K. F. Welke, S. M. Beland, C. K. Haan, M. S. Vaughan-Sarrazin, E. D. Peter-

son // Circulation. – 2006. – Vol. 114, Issue 20. – P. 2122–2129. doi: 10.1161/circulationaha.105.591214

6. Hall, R. Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery [Text] / R. Hall // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2013. – Vol. 27, Issue 5. – P. 983–1033. doi: 10.1053/j.jvca.2012.09.013

7. Warren, O. J. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1- mechanisms of pathogenesis [Text] / O. J. Warren, A. J. Smith, C. Alexiou, P. L. B. Rogers, N. Jawad, C. Vincent et. al // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2009. – Vol. 23, Issue 2. – P. 223–231. doi: 10.1053/j.jvca.2008.08.007

8. Oikonomou, E. The Role of Inflammation in Heart Failure: New Therapeutic Approaches [Text] / E. Oikonomou, D. Tousoulis, G. Siasos, M. Zaromitidou, A. G. Papavassiliou, C. Stefanadis // Hellenic J Cardiol. – 2011. – Vol. 52, Issue 1. – P. 30–40.

9. Nearman, H. Perioperative Complications of Cardiac Surgery and Postoperative Care [Text] / H. Nearman, J. Klick, P. Eisenberg, N. Pesa // Critical Care Clinics. – 2014. – Vol. 30, Issue 3. – P. 527–555. doi: 10.1016/j.ccc.2014.03.008

10. Bruggemans, E. F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies [Text] / E. F. Bruggemans // Netherlands Heart Journal. – 2013. – Vol. 21, Issue 2. – P. 70–73. doi: 10.1007/s12471-012-0347-x

11. Zamora, E. Coronary artery bypass surgery using the mini-extracorporeal circulation system: a Spanish unit's experience [Text] / E. Zamora, L. Delgado, M. A. Castro, M. Fernández, J. Orrit, B. Romero et. al // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2008. – Vol. 61, Issue 4. – P. 376–381. doi: 10.1016/s1885-5857(08)60138-3

12. Warren, O. J. Systemic leukofiltration does not attenuate pulmonary injury after cardiopulmonary bypass [Text] / O. J. Warren, C. R. Tunnicliffe, R. M. Massey, S. Wallace, A. J. Smith, E. M. H. Alcock et. al // ASAIO Journal. – 2008. – Vol. 54, Issue 1. – P. 78–88. doi: 10.1097/mat.0b013e3181618e9b

13. Koike, T. Protective mechanism of ultrafiltration against cardiopulmonary bypass-induced lung injury [Text] / T. Koike, M. Tsuchida, M. Saitoh, M. Haga, K. Satoh, T. Aoki et. al // Transplantation Proceedings. – 2009. – Vol. 41, Issue 9. – P. 3845–3848. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.04.010

14. Papadopoulos, N. The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients [Text] / N. Papadopoulos, F. Bakhtiary, V. Grün, C.F. Weber, C. Strasser, A. Moritz // Perfusion. – 2013. – Vol. 28, Issue 4. – P. 306–314. doi: 10.1177/0267659113478450

15. 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 [Text] / Y. S. Choi, J. K. Shim, S. W. Hong, J. K. Kim, Y. Kwak // Minerva Anesthesiol. – 2010. – Vol. 76, Issue 8. – P. 584–591.

16. Liou, H.-L. Inflammatory response to colloids compared to crystalloid priming in cardiac surgery patients with cardiopulmonary bypass [Text] / H.-L. Liou // The Chinese Journal of Physiology. – 2012. – Vol. 55, Issue 3. – P. 210–218. doi: 10.4077/cjp.2012.baa028

17. Бабаев, М. А. Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения [Текст] / М. А. Бабаев, А. А. Еременко, Л. И. Винницкий, К. А. Буянтян // *Общая реаниматология*. – 2010. – № VI (3). – С. 76–81.
18. Liu, J. Comparative effectiveness of methylprednisolone and zero-balance ultrafiltration on inflammatory response after pediatric cardiopulmonary bypass [Text] / J. Liu, B. Ji, C. Long, C. Li, Z. Feng // *Artificial Organs*. – 2007. – Vol. 31, Issue 7. – P. 571–557. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00423.x
19. Berdat, P. Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type [Text] / P. Berdat // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2004. – Vol. 127, Issue 6. – P. 1688–1696. doi: 10.1016/s0022-5223(04)00254-5
20. Torina, A. G. Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study [Text] / A. G. Torina, L. M. Silveira-Filho, K. A. S. Vilarinho, P. Egthesady, P. P. M. Oliveira, A. C. Sposito, O. Petrucci // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 144, Issue 3. – P. 663–670. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.012
21. Емельянова, Т. В. Способы снижения системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения [Текст] / Т. В. Емельянова, Ю. С. Свирко, Ю. К. Подоксенев; под ред. В. М. Шипулина, П. С. Карпова // *Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии*. – Томск: STT, 2009. – С. 12–28.
22. Grünenfelder, J. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults [Text] / J. Grünenfelder // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 17, Issue 1. – P. 77–83. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00355-3
23. Jaffer, U. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review [Text] / U. Jaffer, R. G. Wade // *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. – 2010. – Vol. 2, Issue 3. – P. 161–175.
24. Boehm, J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  -863 C/A promoter polymorphism affects the inflammatory response after cardiac surgery [Text] / J. Boehm, K. Hauner, J. Grammer, W. Dietrich, S. Wagenpfeil, S. Braun et. al // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 40, Issue 1. P. e50–e54. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.084
25. Chen, C.-J. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells [Text] / C.-J. Chen, H. Kono, D. Golenbock, G. Reed, S. Akira, K. L. Rock // *Nature Medicine*. – 2007. – Vol. 13, Issue 7. – P. 851–856. doi: 10.1038/nm1603
26. Basran, A. Roles of neutrophils in the regulation of the extent of human inflammation through delivery of IL-1 and clearance of chemokines [Text] / A. Basran, M. Jabeen, L. Bingle, C. A. Stokes, D. H. Dockrell, M. K. B. Whyte et. al. // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2012. – Vol. 93, Issue 1. – P. 7–19. doi: 10.1189/jlb.0512250
27. Sabata, R. Biology of interleukin-10 [Text] / R. Sabata, G. Grütze, K. Warszawskaa, S. Kirscha, E. Wittea, K. Wolka // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. – 2010. – Vol. 21, Issue 5. – P. 331–344. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002
28. Elahi, M. M. Significance of oxidants and inflammatory mediators in blood of patients undergoing cardiac surgery [Text] / M. M. Elahi, M. Yui, B. M. Matata // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2008. – Vol. 22, Issue 3. – P. 455–467. doi: 10.1053/j.jvca.2007.12.022
29. Tallman, R. Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass [Text] / R. Tallman, M. Dumond, D. Brown // *Perfusion*. – 2002. – Vol. 17, Issue 2. – P. 111–115. doi: 10.1191/0267659102pf540oa
30. Zakkar, M. Modified ultrafiltration in adult patients undergoing cardiac surgery [Text] / M. Zakkar, G. Guida, G. D. Angelini // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 20, Issue 3. – P. 415–421. doi: 10.1093/icvts/ivu388
31. De Vriese, A. S. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients [Text] / A. S. De Vriese, F. A. Colardyn, J. J. Philippé, R. C. Vanholder, J. H. De Sutter, N. H. Lameire // *J Am Soc Nephrol*. – 1999. – Vol. 10, Issue 4. – P. 846–853.
32. Song, L. Effects of zero-balanced ultrafiltration on procalcitonin and respiratory function after cardiopulmonary bypass [Text] / L. Song, L. Yinglong, L. Jinping // *Perfusion*. – 2007. – Vol. 22, Issue 5. – P. 339–343. doi: 10.1177/0267659107086726
33. Tao, Z. Effect of subzero-balanced ultrafiltration on postoperative outcome of patients after cardiopulmonary bypass [Text] / Tao Z., C.-q. Gao, J.-c. Li, J.-l. Wang, L.-b. Li, C.-S. Xiao // *Perfusion*. – 2009. – Vol. 24, Issue 6. – P. 401–408. doi: 10.1177/0267659109357977

## References

1. Handzyuk, V. A. (2014). Dynamika zahvorjuvanosti ta poshyrenosti hvorob systemy krovoobigu sered naselennja Ukrai'ny na suchasnomu etapi: nacional'nyj ta regional'nyj aspekt. *Journal of Social Hygiene and Health Organization Ukraine*, 2 (60), 74–78.
2. Kovalenko, V. N., Kornatsky, V. N. (2011). Regional features of health of the people of Ukraine. *Kiev*, 166.
3. Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A. et. al (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (22), 2438–2488. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.537
4. Stoney, W. S. (2009). Evolution of Cardiopulmonary Bypass. *Circulation*, 119 (21), 2844–2853. doi: 10.1161/circulationaha.108.830174
5. DiSesa, V. J., O'Brien, S. M., Welke, K. F., Beland, S. M., Haan, C. K., Vaughan-Sarrazin, M. S., Peterson, E. D. (2006). Contemporary Impact of State Certificate-of-Need Regulations for Cardiac Surgery An Analysis Using the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Surgery Database. *Circulation*, 114 (20), 2122–2129. doi: 10.1161/circulationaha.105.591214
6. Hall, R. (2013). Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27 (5), 983–1033. doi: 10.1053/j.jvca.2012.09.013
7. Warren, O. J., Smith, A. J., Alexiou, C., Rogers, P. L. B., Jawad, N., Vincent, C. et. al (2009). The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1–Mechanisms of Pathogen-



esis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 23 (2), 223–231. doi: 10.1053/j.jvca.2008.08.007

8. Oikonomou, E., Tousoulis, D., Siasos, G., Zaromitidou, M., Papavassiliou, A. G., Stefanadis, C. (2011). The Role of Inflammation in Heart Failure: New Therapeutic Approaches. *Hellenic J Cardiol*, 52 (1), 30–40.

9. Nearman, H., Klick, J. C., Eisenberg, P., Pesa, N. (2014). Perioperative Complications of Cardiac Surgery and Postoperative Care. *Critical Care Clinics*, 30 (3), 527–555. doi: 10.1016/j.ccc.2014.03.008

10. Bruggemans, E. F. (2012). Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Netherlands Heart Journal*, 21 (2), 70–73. doi: 10.1007/s12471-012-0347-x

11. Zamora, E., Delgado, L., Castro, M. A., Fernández, M., Orrit, J., Romero, B. et al (2008). Coronary artery bypass surgery using the mini-extracorporeal circulation system: a Spanish unit's experience. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 61 (4), 376–381. doi: 10.1016/s1885-5857(08)60138-3

12. Warren, O. J., Tunnicliffe, C. R., Massey, R. M., Wallace, S., Smith, A. J., Alcock, E. M. H. et al. (2008). Systemic Leukofiltration Does Not Attenuate Pulmonary Injury after Cardiopulmonary Bypass. *ASAIO Journal*, 54 (1), 78–88. doi: 10.1097/mat.0b013e3181618e9b

13. Koike, T., Tsuchida, M., Saitoh, M., Haga, M., Saitoh, K., Aoki, T. et al. (2009). Protective Mechanism of Ultrafiltration Against Cardiopulmonary Bypass-Induced Lung Injury. *Transplantation Proceedings*, 41 (9), 3845–3848. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.04.010

14. Papadopoulos, N., Bakhtiary, F., Grun, V., Weber, C., Strasser, C., Moritz, A. (2013). The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients. *Perfusion*, 28 (4), 306–314. doi: 10.1177/0267659113478450

15. Choi, Y. S., Shim, J. K., Hong, S. W., Kim, J. K., Kwak, Y. (2010). 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. *Minerva Anestesiologica*, 76 (8), 584–591.

16. Liou, H.-L. (2012). Inflammatory Response to Colloids Compared to Crystalloid Priming in Cardiac Surgery Patients with Cardiopulmonary Bypass. *The Chinese Journal of Physiology*, 55 (3), 210–218. doi: 10.4077/cjp.2012.baa028

17. Babayev, M. A., Eremenko, A. A., Vinnitskiy, L. I., Bunyatyan, K. A. (2010). Causes of multiple organ failure in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *General resuscitation*, VI (3), 76–81.

18. Liu, J., Ji, B., Long, C., Li, C., Feng, Z. (2007). Comparative Effectiveness of Methylprednisolone and Zero-balance Ultrafiltration on Inflammatory Response After Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Artificial Organs*, 31 (7), 571–575. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00423.x

19. Berdat, P. (2004). Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 127 (6), 1688–1696. doi: 10.1016/s0022-5223(04)00254-5

20. Torina, A. G., Silveira-Filho, L. M., Vilarinho, K. A. S., Eghtesady, P., Oliveira, P. P. M., Sposito, A. C., Petrucci, O. (2012). Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: A randomized and controlled study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144 (3), 663–670. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.012

21. Emelyanova, T. V., Svirko, Y. S., Podoksenov, J. K. (2009). Methods for reducing systemic inflammation in cardiac surgical patients undergoing surgery with cardiopulmonary bypass. *Fundamental aspects of the treatment of heart failure in cardiac surgery*. Tomsk, 12–28.

22. Grünenfelder, J. (2000). Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 17 (1), 77–83. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00355-3

23. Jaffer, U., Wade, R. G. (2010). Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 2 (3), 161–175.

24. Boehm, J., Hauner, K., Grammer, J., Dietrich, W., Wagenpfeil, S., Braun, S. et al (2011). Tumor necrosis factor- $\alpha$  -863 C/A promoter polymorphism affects the inflammatory response after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 40 (1), e50–e54. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.084

25. Chen, C.-J., Kono, H., Golenbock, D., Reed, G., Akira, S., Rock, K. L. (2007). Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nature Medicine*, 13 (7), 851–856. doi: 10.1038/nm1603

26. Basran, A., Jabeen, M., Bingle, L., Stokes, C. A., Dockrell, D. H., Whyte, M. K. B. et al (2012). Roles of neutrophils in the regulation of the extent of human inflammation through delivery of IL-1 and clearance of chemokines. *Journal of Leukocyte Biology*, 93 (1), 7–19. doi: 10.1189/jlb.0512250

27. Sabata, R., Grützc, G., Warszawskaa, K., Kirscha, S., Wittea, E., Wolk, K. (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21 (5), 331–344. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002

28. Elahi, M. M., Yii, M., Matata, B. M. (2008). Significance of Oxidants and Inflammatory Mediators in Blood of Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(3), 455–467. doi: 10.1053/j.jvca.2007.12.022

29. Tallman, R. D., Dumond, M., Brown, D. (2002). Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 17 (2), 111–115. doi: 10.1191/0267659102pf5400a

30. Zakkar, M., Guida, G., Angelini, G. D. (2014). Modified ultrafiltration in adult patients undergoing cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 20 (3), 415–421. doi: 10.1093/icvts/ivu388

31. De Vriese, A. S., Colardyn, F. A., Philippé, J. J., Vanholder, R. C., De Sutter, J. H., Lameire, N. H. (1999). Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol*, 10 (4), 846–853.

32. Song, L., Yinglong, L., Jinping, L. (2007). Effects of zero-balanced ultrafiltration on procalcitonin and respiratory function after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 22 (5), 339–343. doi: 10.1177/0267659107086726

33. Tao, Z., Gao, C.-Q., Li, J.-C., Wang, J.-l., Li, L.-B., Xiao, C.-S. (2009). Effect of subzero-balanced ultrafiltration on postoperative outcome of patients after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 24 (6), 401–408. doi: 10.1177/0267659109357977

Дата надходження рукопису 12.05.2016

**Клигуненко Олена Миколаївна**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України, вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044  
E-mail: kligunenko@yandex.ua

**Яровенко Володимир Володимирович**, анестезіолог, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР, вул. Плеханова, 28, м. Дніпропетровськ, Україна, 49070  
E-mail: vovayar@yandex.ua

УДК: 616.831-001-036:11-073.756.8:681.31

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

© З. В. Салій

У 103 хворих з наслідками черепно-мозкової травми (ЧМТ) методом капіляроскопії з програмним забезпеченням *Angio Pro* проведено оцінку структурних характеристик мікроциркуляторного русла. Встановлено, що для хворих з наслідками ЧМТ притаманний застійний тип мікроциркуляції з формуванням ознак помірного периваскулярного набряку. Підвищення концентрації активних форм кисню негативно впливало на довжину капіляра та сприяло зростанню периваскулярного набряку. Частка лейкоцитів в стадії некрозу та апоптозу помірно корелювала з коефіцієнтом звивистості артеріол та венул

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, наслідки, мікроциркуляція, капіляр, апоптоз, активні форми кисню

The aim of the given research was to analyze peculiarities of microvasculature condition in patients with traumatic brain injury (TBI) consequences and to determine its influence on traumatic brain disease course.

**Methods.** The assessment of the microvasculature structural characteristics (total capillary length; the arterial and venous links length, caliber, tortuosity factor and tone; perivascular edema value) was carried out in 103 patients with TBI consequences using capillaroscopy method with *Angio Pro* software. Neurological status was evaluated by Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), cognitive condition – by Montreal Cognitive Assessment (MoCA), level of anxiety and depression – by HADS scale. The percentage of peripheral blood leukocytes in the apoptosis (AnV+) and necrosis (PI+) stages, as well as reactive oxygen species (ROS+) level were studied using flow cytometry method.

**Results.** Increased tortuosity coefficient of arterioles and venules, increased arteriolar tone, and a tendency for venules lumen to expand with formation of venous stasis phenomena and moderately pronounced signs of perivascular edema were diagnosed in patients with different severity of TBI consequences. The relationship between morphological and clinical parameters intensified in older age groups. Thus, in adult patients the cognitive functioning level (by MoCA test) depended on the capillary total length ( $r=0,416$ ,  $p=0,002$ ), and tortuosity coefficient of arterioles was higher under conditions of progressing disease ( $r=0,301$ ,  $p=0,027$ ) and several syndromes combination in the clinical picture ( $r=0,317$ ,  $p=0,019$ ).

**Conclusion.** Stagnant microcirculation type with moderate perivascular edema signs formation is inherent in patients with TBI consequences. ROS+ concentration increasing adversely affected the capillary length and contributed to perivascular edema growth. The share of leukocytes in necrosis and apoptosis stages correlated moderately with tortuosity coefficient of arterioles and venules

**Keywords:** traumatic brain injury, consequences, microvasculature, capillary, apoptosis

### 1. Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є основною причиною смертності та інвалідності серед молодих людей в сучасних західних суспільствах. В Європі

щорічно 1,6 мільйона пацієнтів госпіталізують з гострою ЧМТ, з них 66 тисяч помирають. Прямі витрати на охорону здоров'я, пов'язані з ЧМТ, оцінюються в 2,9 млрд. €. Після перенесеної травми 8 млн. чоло-