

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-4-51-59

ЦИТОКИНОВАЯ МОДУЛЯЦИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ

ШУКЕВИЧ Д.Л.^{1,2}, РАДИВИЛКО А.С.¹, САРДИН Е.С.¹, КОРНЕЛЮК Р.А.^{1,2}, РУБЦОВ М.С.¹, МАТВЕЕВА В.Г.¹,
ГРИГОРЬЕВ Е.В.^{1,2}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

CYTOKINE MODULATION IN CARDIAC SURGERY: CASE SERIES

DMITRIY L. SHUKEVICH^{1,2}, ARTEM S. RADIVILKO¹, EGOR S. SARDIN¹, ROMAN A. KORNELIYUK^{1,2},
MIKHAIL S. RUBTSOV¹, VERA G. MATVEEVA¹, EVGENIY V. GRIGORIEV^{1,2}¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian
Federation²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель. Искусственное кровообращение, временное пережатие аорты и создание кардиopleгического арреста, периоперационная сердечная недостаточность, коморбидная патология, возраст и пол являются лидирующими факторами инициации системного воспалительного ответа, который в наиболее тяжелых случаях достигает формирования полиорганной недостаточности. Модуляция медиаторов системного воспалительного ответа возможна с использованием селективных цитокиновых сорбентов. Мы приводим описание серии случаев пациентов с осложненным периодом после операций на сердце с искусственным кровообращением и развитием сепсиса (группа «Сепсис», n=9) и пациентов с превентивным выполнением сорбции в ходе перфузии (группа «ИК», n=3).

Материалы и методы. Мы подвергли анализу стандартные клинические и биохимические параметры и уровни интерлейкина 6 в крови пациентов до процедуры сорбции, после процедуры и спустя 24 часа с момента завершения сорбции.

Результаты. В обеих группах отмечено снижение уровня вазопрессорной поддержки норадреналином, регресс тяжести полиорганной недостаточности и концентрации ИЛ 6, одна-

ко наибольшая значимость регресса системного воспалительного ответа (СВО) и полиорганной недостаточности (ПОН) отмечена в группе «ИК».

Заключение. (1) Цитокиновая модуляция является перспективным методом коррекции системного воспалительного ответа и, вероятно, полиорганной недостаточности у критических пациентов.

(2) Наилучшая динамика провоспалительных маркеров и наибольшая возможность улучшения кинетики провоспалительных клеток наблюдается при использовании превентивного использования цитокиновой модуляции в ходе операций на сердце с искусственным кровообращением при наличии у пациентов факторов и событий, на основании которых может быть предсказан осложненный период после операции. Группа пациентов с сепсисом не показала столь выраженной динамики в отношении цитокиновой модуляции и ПОН.

(3) Требуются дальнейшие исследования для оценки показаний, противопоказаний и критериев эффективности данного метода.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, кардиохирургия, сорбция цитокинов, системный воспалительный ответ, сепсис, полиорганная недостаточность.

English ►

Abstract

Aim. Extracorporeal circulation, temporary aortic cross-clamping, cardioplegic arrest, perioperative heart failure, and comorbidities all are among the leading risk factors of a systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which in some cases progresses to multiple organ failure (MOF). It has been recently suggested that sorption of inflammatory mediators using selective cytokine sorbents can prevent the development of MOF. We tested the efficacy of interleukin-6 (IL-6) sorption in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery requiring extracorporeal circulation with the subsequent development of sepsis (n = 9) and patients who was subjected to preventive adsorption during perfusion (n = 3).

Materials and Methods. In addition to standard clinical and biochemical parameters, we measured levels of serum IL-6 prior to the procedure, after the procedure and 24 hours after the sorption.

Results. We noted a decrease in norepinephrine support and serum IL-6 as well as regression of MOF severity, particularly in patients with a preventive adsorption during the perfusion.

Conclusions. IL-6 sorption is a promising method for correcting SIRS and MOF in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery, particularly if applied in a preventive manner during the perfusion.

Keywords: extracorporeal circulation, cardiac surgery, cytokine adsorption, systemic inflammatory response, sepsis, multiorgan failure.

Введение

Кардиохирургическая операция и искусственное кровообращение является практически «идеальной моделью» формирования системного воспалительного ответа (СВО) первично неинфекционной этиологии не только за счет создания условия временной остановки естественного пульсирующего кровотока, кардиоплегического ареста, контактной активации форменных элементов и запуска каскада свертывания, но и за счет потенцирования вышеупомянутых условий наличием коморбидной патологии (возраст, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, хроническая болезнь почек) и факторов и событий, связанных с хирургической агрессией (острая массивная кровопотеря, массивный кардиолиз при операциях типа redo и т.д.) [1-4].

Активность и инициация СВО в условиях любого критического состояния является универсальным процессом, который связан с выбросом так называемых дистресс-ассоциированных паттернов (danger-associated molecular patterns - DAMP), теоретическое обоснование которых произошло от аналогичных молекулярных паттернов инфекционного (связанного с патогенами – бактериями, вирусами, грибами) генеза - патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns - PAMP). Толл-подобные рецепторы (TLR), RAGE-рецепторы, нуклеотид-связывающие домены олигомеризации (NOD) и NOD-содержащие богатые лейцином последовательности объединяются термином паттерн-распознающие рецепторы (PPR). Среди кандидат-

ных DAMP в разные годы были рассмотрены и доказана их роль в генезе ПОН митохондриальных и ядерных ДНК белки теплового шока, связанные с гистонами белки, компоненты внеклеточного матрикса. DAMP активируют паттерн-распознающие рецепторы (PPR) с дальнейшей активацией иммунного ответа, внеклеточные DAMP способны связываться с PRR после деструкции тканей и клеток в виде растворимой формы DAMP [5-7]

Имеются данные, что DAMP выбрасываются в организме хозяина в ходе ишемии и реперфузии, искусственного кровообращения и нефизиологического характера микроциркуляции [8,9]. Выброс DAMP в кровоток и распознавание ведет к инициации СВО, развитию «стерильной» ПОН и дальнейшему тяжелому состоянию с возможным выходом в отсроченную иммуносупрессию, катаболизм и персистенцию ПОН. Следовательно, нормализация уровня DAMP, восстановление нормального адаптивного для данного пациента и его фенотипа соотношения про- и противовоспалительных медиаторов является принципиальной позицией, которая позволяет профилактировать развитие или собственно ПОН, или нивелировать ее проявления в ходе развития таких осложнений, как сепсис [10].

Одним из вариантов активного воздействия на каскад медиаторов при СВО является изделие Цитосорб (CytoSorb, CytoSorbentsEuropeGMBH, Berlin, Germany), в котором реализован принцип концентрация-зависимой высокоселективной по отношению к цитокинам адсорбции молекул средней мас-

сы (10-60 кДа). Данное устройство состоит из биосовместимого полистерина и дивинилбензенового сополимера в качестве сорбента, который обладает эффективной сорбцией цитокинов при различных патологических состояниях, включая сепсис. На данный момент нарастающим итогом приводятся сообщения об эффективности данного сорбента в отношении пациентов с сепсисом и системным воспалением иного генеза, например, в ходе кардиохирургических операций с искусственным кровообращением [11,12,13,14].

Мы приводим серию случаев – использование цитокиновой сорбции в комплексе интенсивной терапии сепсиса у пациентов с осложненным течением послеоперационного

периода кардиохирургических операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения и в комплексной превентивной терапии пациентов для профилактики осложненного течения системной воспалительной реакции у пациентов с операциями на сердце типа redo.

Материалы и методы

Характеристики пациентов, включенных в описание серии случаев, даны отдельно по группам «Сепсис» и «Искусственное кровообращение (ИК)» в **таблицах 1 и 2.**

Решение о начале экстракорпоральной коррекции гомеостаза принималось на основании комплекса причин (объективная оценка тяжести состояния пациента по шкалам, высокие пока-

Пациент Patient ID	Характеристики Features								
	Основной диагноз Diagnosis	SAP S II	SAPS II предсказанная летальность, % SAPS II predicted case fatality rate, %	APACHE II, исходно APACHE II, baseline	APACHE II предсказанная летальность, % APACHE II predicted case fatality rate, %	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Факторы сепсиса Sepsis factors	Источник сепсиса Sepsis source
№1	ИБС CAD	45	40	22	31	65	М Male	СМСВ LCOS	Пульмо Pulmonary
№2	Аорта Aorta	43	46	15	26	67	М Male	СМСВ LCOS	Медиа Mediastinal
№3	Клапан Valve	43	46	20	26	73	Ж Female	ОМК MBL	Ангио Angiogenic
№4	Клапан Valve	49	43	22	30	74	Ж Female	И/Р I/R	Пульмо Pulmonary
№5	ИБС CAD	37	38	22	27	75	М Male	ОМК MBL	Пульмо Pulmonary
№6	ИБС CAD	45	37	15	24	69	М Male	И/Р I/R	Ангио Angiogenic
№7	ИБС CAD	44	36	16	26	80	М Male	И/Р I/R	Абдом Abdominal
№8	ИБС CAD	49	39	19	30	67	М Male	СМСВ LCOS	Пульмо Pulmonary
№9	Аорта Aorta	56	45	27	40	59	М Male	СМСВ LCOS	Медиа Mediastinal

Таблица 1. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМНПС) и лизоцима на индекс адгезии бифидобактерий. Me (LQ; UQ)

Table 1. Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) and lysozyme on the adhesion index of bifidobacteria, median with interquartile range

Примечание: ОМК – острая массивная кровопотеря, СМСВ – синдром малого сердечного выброса (после основного этапа), И/Р – длительная ишемия и реперфузия (факторы, запускающие ПОН и сепсис)
 Пульмо – пульмогенный, ангио – ангиогенный, абдом – абдоминальный, медиа – медиастинит.
 Значения шкал объективной оценки тяжести приводятся на момент принятия решения о сорбции.

CAD – coronary artery disease, MBL – massive blood loss, LCOS – low cardiac output syndrome, I/R – prolonged ischemia and reperfusion, values of SAPS and APACHE scales are defined at the decision to perform sorption

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов (группа «ИК»)

Table 2. Clinicopathological features of the patients with extracorporeal circulation

Пациент <i>Patient ID</i>	Характеристики <i>Features</i>							
	Основной Диагноз <i>Diagnosis</i>	SAPS II	SAPS II предсказанная летальность, % <i>SAPS II predicted case fatality rate, %</i>	APACHE II шкала, исходно <i>APACHE II, baseline</i>	APACHE II предсказанная летальность, % <i>APACHE II predicted case fatality rate, %</i>	Возраст, лет <i>Age, years</i>	Пол <i>Gender</i>	Обоснование интраоперационной сорбции <i>Sorption justification</i>
№1	ИБС CAD	27	20	12	11	65	M Male	Repeated surgery
№2	ИБС CAD	20	11	19	12	66	M Male	Repeated surgery
№3	Клапан Valve	24	18	21	16	55	M Male	Repeated surgery

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца. Значения шкал объективной оценки тяжести приводятся на момент до операции.

CAD – coronary artery disease, values of SAPS and APACHE scales are as immediately before the surgery

затели расчётной летальности, прогрессирующее сепсиса и ПОН). На фоне проведения гемофильтрации (PrismaFlex, Gambro, Sweden, режим продленной вено-венозной гемофильтрации, при 100% предилюции, бикарбонатным субститутом «Primasol 2», доза диализа на более 30 мл/кг/час, со стартовой ультрафильтрацией 50 мл/час при дозированной гепаринизации на уровне активированного времени свертывания крови 180-200 сек, при кровотоке 100-150 мл/час мл/мин) девяти пациентам проведен сеанс цитокиновой сорбции с использованием сорбционной колонки CytoSorb (CytoSorb, CytoSorbentsEuropeGMBH, Berlin, Germany) с интеграцией сорбционного картриджа в позицию после гемофильтра и перед венозной ловушкой. Длительность перфузии составила 24 часа.

Использовали интеграцию сорбционного картриджа объемом 300 мл в контур магистральной искусственного кровообращения, перфузия картриджа осуществлялась отводкой венозной магистральной и возвратом крови в венозный резервуар, контроль за перфузией осуществлялся использованием отдельного роликового насоса с объемной скоростью 200 мл/мин, для первичного заполнения контура картриджа сорбента использовался сбалансированный электролитный раствор. Искусственное кровообращение проводили по стандарту, принятому в клинике, использовали непугсирующий кровоток, защита сердца путем кардиopleгии зависела от типа оперативного вмешательства.

Для анализа интерлейкинов использовался метод иммуноферментного анализа, наборы ELISA (BenderMedSystems, Австрия). Кро-

ме забора крови на выполнение иммуноферментных методов, использовали стандартные результаты клинической лабораторной диагностики, полученные в ходе планового обследования пациентов в периоперационном периоде.

В группе «Сепсис» проведена статистическая обработка полученных результатов, использовали точный критерия Фишера, данные представлены как медиана и интерквартильный интервал, данные в группе «ИК» статистической обработке не подвергнуты из-за малого числа выборки.

Результаты

Основные показатели гомеостаза и их динамика в ходе перипроцедурального периода в группах исследуемых пациентов представлена в **таблицах 3 и 4**, уровни цитокинов представлены на **рисунках 1 и 2**.

В группе «Сепсис» (**таблица 3**) достигнуто снижение уровня лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов в точке исследования после завершения процедуры сорбции, достоверное снижение дозирования потребности в норадреналине, отметили также снижение значений выраженности ПОН по данным шкалы SOFA. Через 24 часа количество лейкоцитов увеличилось и достигало исходных значений до начала процедуры, дозировка норадреналина как косвенного свидетеля потребности в вазопрессорной поддержке и характеристики специфического для сепсиса паттерна гемодинамики значительно не менялась по сравнению с показателем непосредственно после завершения процедуры. Аналогичная динамика наблюдалась в отношении тяжести ПОН, что свидетельствует об от-

Показатель Indicator	До сорбции Me; IQ Before the sorption Median with interquartile range	После сорбции Me; IQ After the sorption Median with interquartile range	24 часа после сорбции Me; IQ 24 h after sorption Median with interquartile range
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	9,5 [4,5, 19,5]	4,7 [4; 12,3]	9,9 [7,8; 13,2]
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$	1,4 [0,6; 1,9]	0,7 [0,4; 1,2]	0,8 [0,4; 1,5]
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	6,7 [6,0; 9,6]	3,4 [3,1; 8,8]	4,5 [4; 11,2]
Доза норадреналина, мкг/кг/мин Noradrenalin dose, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	1,2 [0,5; 1,7]	0,3 [0,2; 1,2]	0,6 [0,4; 1,1]
SOFA	17,3 [13,8; 21,5]	12 [11,6; 19,6]	11,4 [10,1; 18,5]

носительной стабилизации течения полиорганной недостаточности и гемодинамики.

На рисунке 1 приведены данные о кинетике интерлейкина 6 как ведущего провоспалительного цитокина, в ходе процедуры наблюдается отчетливое и достоверное снижение концентрации ИЛ-6 с незначительным увеличением показателя на следующие сутки после сорбции, уровень цитокина на второй и третьей контрольных точках сравним с референсными значениями.

В группе «ИК» (таблица 4) достигнуто значительное и стойкое снижение числа лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов сразу же после процедуры сорбции, достоверное снижение дозировок норадреналина, снижение значений выраженности ПОН по данным шкалы SOFA. Через 24 часа количество лейкоцитов не менялось, оставаясь в пределах физиологического значения, дозировка норадреналина снижалась до уровня терапевтической. Проявления ПОН нивелировались, что свидетельствует о четком регрессе составляющих органной недостаточности.

Наиболее значимым лабораторным подтверждением эффективности сорбции цитокинов является стойкая элиминация ИЛ 6 в группе «ИК» (рисунок 2) с исходных показателей, которые в 6 раз превышали референсные значения до уровня 1760 пг/мл через сутки наблюдения, что соответствует ранее приведенным исследо-

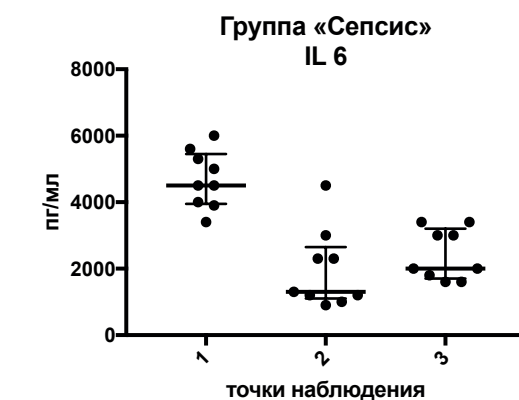


Рисунок 1. Динамика уровня интерлейкина 6, группа «Сепсис»

Figure 1. Changes in level of interleukin-6 over time, patients with sepsis

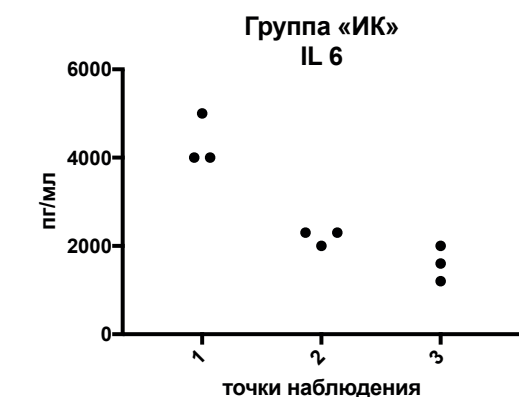


Рисунок 2. Динамика уровня интерлейкина 6, группа «Искусственное кровообращение»

Figure 2. Changes in level of interleukin-6 over time, patients with extracorporeal circulation

ваниям. По сравнению с группой «Сепсис» эффект по снижению уровня ИЛ 6 стойкий в течение 24 часов с момента завершения процедуры.

Показатель Indicator	До сорбции Me; IQ Before the sorption Median with interquartile range	После сорбции Me; IQ After the sorption Median with interquartile range	24 часа после сорбции Me; IQ 24 h after sorption Median with interquartile range
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	6,5 [4,3, 11,5]	4,7 [4,0; 11,7]	7,9 [4,8; 9,1]
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$	2,4 [0,9; 2,9]	0,8 [0,3; 0,9]	0,9 [0,6; 1,7]
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	5,1 [4,0; 10,6]	3,4 [3,6; 9,8]	7,5 [4; 10,2]
Доза норадреналина, мкг/кг/мин Noradrenalin dose, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	0,9 [0,2; 1,2]	0,2 [0; 1,1]
SOFA	11 [4,5; 12,1]	19 [7,8; 20,1]	3 [2,3; 4,1]

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей (группа «ИК», медиана и межквартильный размах)

Table 4. Laboratory measurements in the patients with extracorporeal circulation

Обсуждение

Сепсис и системный воспалительный ответ вследствие неинфекционной этиологии (примеры – сочетанная травма, ишемия и реперфузия) являются довольно гетерогенными патологическими процессами, в которых тяжесть, выраженность и адаптивность обусловлены множеством взаимодействующих между собой факторов (микробная нагрузка, инвазивность и вирулентность инфекционного агента, экспрессия факторов вирулентности, транслокация липополисахаридов (ЛПС) из эндогенных источников, факторы «хозяина» – возраст, пол, генетика и коморбидность, время, прошедшее с момента воздействия инициирующего фактора). Подобная комплексность формирует довольно необычный паттерн постоянно меняющегося взаимодействия факторов хозяина и факторов инициации СВО путем нестабильного фазного соотношения в цепочке «лиганды паттерн-распознающих рецепторов (DAMP и PAMP), исходя из концепции danger модели как основы критического состояния – про- и противовоспалительные цитокины и хемокины – системное эндотелиальное повреждение – нарушение иммунного гомеостаза» [15,16].

Распознавание большого числа участников этой цепочки позволило высказать мнение о возможности селективного вмешательства, в том числе и методами экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ЭКГ) в отношении конкретного участника СВО. Тем не менее, по ряду причин модальность методов ЭКГ постоянно ставится под сомнение. Так, стандартные методы фильтрации и конвекции показали ограниченность и лимитированную избирательность в отношении удаления широкого спектра медиаторов СВО и сепсиса. Методы высокообъемной гемофильтрации ограничились высокой стоимостью, значительными нарушениями водно-электролитного гомеостаза и проблемами с гемодинамической стабильностью пациентов [17].

Гемоадсорбционные методы за счет селективности и большой адсорбционной поверхности являются перспективными для нивелирования вышеупомянутых проблем конвекционно-фильтрационных методов с сохранением своей эффективности в отношении элиминации медиаторов СВО за счет аффинности, межмолекулярных взаимоотношений, полярности и прочих свойств. Наряду с использованием сорбционных свойств диализных мембран, созданных

на основе полиметилметакрилата, использование цитокиновой сорбции весьма перспективно для коррекции компонентов СВО [18,19].

Работы группы Peng и Kellum показали, что цитокиновая сорбция позволила снизить уровни цитокинов (как провоспалительных ФНО-альфа, ИЛ-16, ИЛ-6, так и противовоспалительных – ИЛ-10 и других), нормализовать гемодинамику и улучшить выживаемость в эксперименте. Клинические исследования продемонстрировали эффективность процедуры не только при сепсисе, но и для модуляции СВО после кардиохирургических операций [20, 21, 22].

Исследование *in vitro* сопоставления сорбционной эффективности различных сорбентов показывает значительное снижение ряда DAMP, PAMP и микотоксинов из цельной крови с лимитированием адсорбции субстанций с молекулярной массой более 65-150 кДа, важным выводом авторов является факт, что степень адсорбции имеет линейный характер в отношении концентрации белков в растворе, то есть наблюдается большая интенсивность сорбции при большей концентрации, тогда как адсорбционность снижается при низких концентрациях белков, что позволяет авторам сделать предположение о «модуляционном» характере подобного вида терапии [23].

Вторым важным выводом авторов является тот факт, что именно удаление лигандов паттерн-распознающих рецепторов в ходе сорбции позволяет блокировать гиперреакцию организма и СВО, непосредственно снижая интенсивность повреждения тканей и уровень цитокинов, которые, в свою очередь, способны вести к барьерной недостаточности [24, 25]. Мы в своих наблюдениях установили, что наибольшая значимость в снижении уровня ведущего провоспалительного интерлейкина ИЛ 6 наблюдалась в ходе превентивного применения сорбции у кардиохирургических пациентов, что позволило с позиции клинических и лабораторных показателей ограничить проявления СВО и предотвратить развитие полиорганной недостаточности (ПОН). Отсутствие аналогичного значительного и однозначного воздействия на уровень ИЛ 6 в группе «Сепсис» сопоставимо с данными ряда исследований, что может быть обусловлено реализацией теории цитокинового сдвига из интерстиция в кровоток именно у пациентов с сепсисом [26, 27, 28]. ИЛ-6 известен как медиатор сигнальных путей, который участвует в реализации синдрома капиллярной

утечки (leakage syndrome), а также своей связью с эндотелиальным гликокаликсом, что может обуславливать терапевтический эффект цитокиновой сорбции [29, 30].

Клетки врожденного и приобретенного иммунитета играют ведущую роль в ходе реализации ответа хозяина при СВО. Лейкоциты (гранулоциты и моноциты) находятся в центре патофизиологической цепочки СВО, клетки вовлекаются в процесс фагоцитоза, продукцию и выброс свободных радикалов и адгезию клеток к эндотелию в органах и инфильтрацию лейкоцитами тканей, гиперактивация клеток ведет к повреждению эндотелия и органной недостаточности [31]. Ряд авторов демонстрируют возможности активного воздействия на подобную активность клеток путем блокады экстравазации и адгезии гранулоцитов и макрофагов, блокады выброса этими клетками цитокинов и антиоксидантный тип терапии [32]. В ходе оценки уровня клеток (лейкоциты, моноциты и нейтрофилы) у наших пациентов мы отметили тенденцию к снижению их числа в ходе проведения процедур в обеих группах пациентов и пассажа крови через картриджи сорбентов, что, разумеется, требует дальнейшего исследования, однако может быть весьма перспективным в отношении активного влияния сорбции цитокинов на активность клеток. Данная находка стыкуется с мнением и результатами ряда авторов о возможности воздействия на клетки, задействованные в каскаде системного воспаления с активным ограничением повреждения органов-мишеней ПОН [33, 34, 35, 36].

Ограничение исследования – небольшое число наблюдений.

Заключение

Цитокиновая модуляция является перспективным методом коррекции системного воспалительного ответа и, вероятно, полиорганной недостаточности у критических пациентов.

Наилучшая динамика провоспалительных маркеров и наибольшая возможность улучшения кинетики провоспалительных клеток наблюдается при использовании превентивного использования цитокиновой модуляции в ходе операций на сердце с искусственным кровообращением при наличии у пациентов факторов и событий, на основании которых может быть предсказан осложненный период после операции. Группа пациентов с сепсисом не показала столь выраженной динамики в отношении цитокиновой модуляции и ПОН.

Требуются дальнейшие исследования для оценки показаний, противопоказаний и критериев эффективности данного метода.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках государственного задания НИИ КПССЗ по фундаментальным научным темам и при поддержке гранта для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (Конкурс НШ-2018, НШ 2696.2018.7).

Acknowledgements: the study was supported by Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases and by the State Grant to Support Leading Research Groups of the Russian Federation (SS-2018, SS 2696.2018.7).

Литература / References:

1. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8 (1): 32-43. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70265-7.
2. Tomic V, Russwurm S, Möller E, Claus RA, Blaess M, Brunkhorst F, et al. Transcriptomic and proteomic patterns of systemic inflammation in on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005; 112 (19): 2912-2920. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531152.
3. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology.* 2001; 94 (5): 745-753.
4. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517-528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
5. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464 (7285): 104-107. doi: 10.1038/nature08780.
6. Harris HE, Raucchi A. Alarmin(g) news about danger : Workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep.* 2006; 7 (8): 774-778. doi:10.1038/sj.embor.7400759.
7. Schaefer L. Complexity of danger: The diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J Biol Chem.* 2014; 289 (51): 35237-35245. doi: 10.1074/jbc.R114.619304.
8. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007; 81 (1): 1-5. Doi: 10.1189/jlb.0306164.
9. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 36-44. Doi: 10.4161/viru.25436.
10. de Lange DW, Bonten MJM. Can we predict septic shock in patients with hospital-acquired pneumonia? *Crit Care.* 2005; 9 (6): 640-641. doi: 10.1186/cc3919.
11. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care.* 2011; 15 (1): 205. doi: 10.1186/cc9411.
12. Hinz B, Jauch O, Noky T, Friesecke S, Abel P, Kaiser R. CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report. *Int J Artif Organs.* 2015; 38 (8): 461-464. doi: 10.5301/ijao.5000429.

13. Born F, Pichlamier M, Peter S. Systemic inflammatory response syndrome in heart surgery: New possibilities for treatment through the use of a cytokine adsorber during ECC? *Kardiotechnik*. 2014; 2: 1-10.
14. Träger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, et al. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs*. 2016; 39 (3): 141-146. doi: 10.5301/ijao.5000492.
15. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J Intensive Care*. 2014; 2 (1): 67. doi: 10.1186/s40560-014-0065-0.
16. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (15): 1655-1663. doi: 10.1001/archinte.167.15.1655.
17. Putzu A, Fang MX, Boscolo BM, Belletti A, Cabrini L, Cassina T, et al. Blood purification with continuous veno-venous hemofiltration in patients with sepsis or ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2017; 83 (8): 867-877. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11946-2.
18. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, De Gaudio AR, Ronco C. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature. *Blood Purif*. 2014; 38 (3-4): 167-173. doi: 10.1159/000369155.
19. Shum HP, Yan WW, Chan TM. Extracorporeal blood purification for sepsis. *Hong Kong Med J*. 2016; 22 (5): 478-485. doi: 10.12809/hkmj164876.
20. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappa B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med*. 2004; 32 (3): 801-805.
21. Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Crit Care Med*. 2008; 36 (5): 1573-1577. doi: 10.1097/CCM.0b013e318170b9a7.
22. Peng Z-Y, Wang H-Z, Carter MJ, Dileo MV, Bishop JV, Zhou F-H, et al. Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis. *Kidney Int*. 2012; 81 (4): 363-369. doi: 10.1038/ki.2011.320.
23. Gruda MC, Ruggeberg K-G, O'Sullivan P, Guliashvili T, Scheirer AR, Golobish TD, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0191676. doi: 10.1371/journal.pone.0191676.
24. David S, Ghosh CC, Mukherjee A, Parikh SM. Angiopoietin-1 requires IQ domain GTPase-activating protein 1 to activate Rac1 and promote endothelial barrier defense. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31 (11): 2643-2652. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.233189.
25. Friesecke S, Träger K, Schittek GA, Molnar Z, Bach F, Kogelmann K, et al. International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients. Study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00063-017-0342-5.
26. Rimmel T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*. 2011; 15 (1): 205. doi: 10.1186/cc9411.
27. Tarakcioglu M, Erbagci AB, Usalan C, Deveci R, Kocabas R. Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm*. 2003; 12 (1): 15-19. doi: 10.1080/0962935031000096935.
28. Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (9): 1535-1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
29. Kruttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *J Interferon Cytokine Res*. 2012; 32 (2): 60-65. doi: 10.1089/jir.2011.0062.
30. David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care*. 2017; 5: 12. doi: 10.1186/s40560-017-0208-1.
31. Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25 (3): 321-327. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283528c9b.
32. Antonopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective. *Immunotherapy*. 2011; 3 (1): 117-128. doi: 10.2217/imt.10.82.
33. Hara Y, Shimomura Y, Nakamura T, Kuriyama N, Yamashita C, Kato Y, et al. Novel blood purification system for regulating excessive immune reactions in severe sepsis and septic shock: an ex vivo pilot study. *Ther Apher Dial*. 2015; 19 (4): 308-315. doi: 10.1111/1744-9987.12338.
34. Ma S, Xu Q, Deng B, Zheng Y, Tian H, Wang L, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis ameliorates sepsis in rats. *Intensive Care Med Exp*. 2017; 5 (1): 18. doi: 10.1186/s40635-017-0129-2.
35. Barbarash LS, Shukevich DL, Plotnikov GP, Hayes BL, Stasev AN, Kokorin SG, et al. Patient-centered care: perfusion and anesthetic management in patients undergoing repeat heart valve replacement. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017; 10 (3): 4-10. Russian (Барбараш Л.С., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Хаес Б.Л., Стасев А.Н., Кокорин С.Г. и др. Концепция пациент-ориентированного перфузионно-анестезиологического обеспечения при репротезировании клапанов сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 10 (3): 4-10).
36. Barbarash LS, Grigoryev EV, Plotnikov GP, Shukevich DL, Shukevich LE. Hemodynamics and hydrodynamic status during renal replacement therapy in systemic inflammatory response of infectious and non-infectious etiology. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012; 2: 39-44. Russian (Барбараш Л.С., Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Шукевич Л.Е. Гемодинамика и гидродинамический статус в течение заместительной почечной терапии при системном воспалительном ответе инфекционной и неинфекционной этиологии // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 2: 39-44).

Сведения об авторах

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0001-5708-2463

Authors

Prof. Dmitry L. Shukevich, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Critical Care Medicine, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5708-2463

Радивилко Артем Сергеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ полученных результатов.

ORCID: 0000-0001-8743-4466

Сардин Егор Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: набор первичного материала, ведение регистра пациентов.

ORCID: 0000-0003-4572-6385

Корнелюк Роман Александрович, младший научный сотрудник лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: набор первичного материала, ведение регистра пациентов.

ORCID: 0000-0002-2654-2727

Рубцов Михаил Сергеевич, аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: набор первичного материала.

ORCID: 0000-0001-5527-7494

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: лабораторное тестирование.

ORCID: 0000-0002-4146-3373

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: идея и дизайн исследования, окончательное одобрение рукописи.

ORCID: 0000-0002-3898-0740

Корреспонденцию адресовать:

Григорьев Евгений Валерьевич,
650002, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6
E-mail: grigev@kemcardio.ru

Для цитирования:

Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Сардин Е.С., Корнелюк Р.А., Рубцов М.С., Матвеева В.Г., Григорьев Е.В. Цитокиновая модуляция в кардиохирургии: серия случаев. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018. Т. 3, № 4. С. 51–59.

Статья поступила: 29.08.2018

Принята в печать: 30.11.2018

Dr. Artem S. Radivilko, MD, PhD, Researcher, Laboratory for Critical Care Medicine, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0001-8743-4466

Dr. Egor S. Sardin, MD, Junior Researcher, Laboratory for Critical Care Medicine, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the laboratory measurements.

ORCID: 0000-0003-4572-6385

Dr. Roman A. Kornelyuk, MD, Junior Researcher, Laboratory for Critical Care Medicine, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-2654-2727

Dr. Mikhail S. Rubtsov, MD, PhD Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0001-5527-7494

Dr. Vera G. Matveeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the laboratory measurements.

ORCID: 0000-0002-4146-3373

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD, Professor, Deputy Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-3898-0740

Corresponding author:

Prof. Evgeniy V. Grigoriev,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: grigev@kemcardio.ru

For citation:

Dmitriy L Shukevich, Artem S Radivilko, Egor S Sardin, Roman A Kornelyuk, Mikhail S Rubtsov, Vera G Matveeva, Evgeniy V Grigoriev. Cytokine modulation in cardiac surgery: case series. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (4): P 51–59.