

УДК 616.11-003.217-008.8:616.11-089

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКА ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНОГО СИНДРОМА (ОБЗОР)

© 2013 г. А.А. Булгакова

Булгакова Александра Андреевна – аспирант, кафедра биохимии и микробиологии, факультет биологических наук, Южный федеральный университет, ул. Большая Садовая, 105/42, г. Ростов н/Д, 344006, e-mail: bullet867@rambler.ru.

Bulgakova Alexandra Andreevna – Post-Graduate Student, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Southern Federal University, B. Sadovaya St., 105/42, Rostov-on-Don, Russia, 344006, e-mail: bullet867@rambler.ru.

Приводится информация о постперикардотомном синдроме (ППС) как патологическом процессе, сопровождающемся системной воспалительной реакцией на кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения. Описаны основные клинические проявления, факторы риска и патогенетический механизм данного синдрома. Перечислены основные современные теории развития данного заболевания. Основное внимание уделяется методам инструментальной и лабораторной диагностики ППС. Также рассмотрены возможности использования ряда биохимических маркеров для прогнозирования осложнения данного синдрома.

Ключевые слова: постперикардотомный синдром, системная воспалительная реакция, перикардальный выпот, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, конечные продукты гликирования.

The paper provides information about postpericardiotomic syndrome (PPS) as a pathological process that accompanied systemic inflammation reaction on cardiosurgery which is carried out in conditions of artificial circulation. The main clinical manifestations, risk factors and pathogenetic mechanism of this syndrome are described. The main current theories of development of this disease are recounted. The focus of the article is given to methods of instrumental and laboratory diagnosis of PPS. The number of biochemical markers for predicting complications of this syndrome are considered.

Keywords: postpericardiotomic syndrome, systemic inflammation response, pericardial effusion, proinflammatory cytokines, C-reactive protein, glycation end products.

В настоящее время наблюдается лавинообразный рост числа кардиохирургических операций на открытом сердце с применением искусственного кровообращения, включающих в себя операции по аортокоронарному шунтированию, на клапанах сердца, лечение врожденных пороков сердца, имплантацию электрокардиостимулирующих устройств, а также ряд других оперативных вмешательств. Но, несмотря на значительные успехи в хирургии сердечно-сосудистых заболеваний, существует ряд послеоперационных осложнений, вызывающих ухудшение состояния больного и приводящих к серьезным последствиям при отсутствии своевременной диагностики и терапии.

Постперикардотомный синдром (ППС) является одним из наиболее часто встречающихся и тяжелых осложнений после кардиохирургических вмешательств. Он представляет собой отсроченную перикардальную/плевральную реакцию, характеризующуюся лихорадкой, болью, связанной с вовлечением в процесс плевры, шумом трения перикарда и лейкоцитозом. После выполнения коронарного шунтирования и операций на клапанах сердца частота возникновения перикардальных выпотов достигает 58÷64 %, при этом развитие тампонады более характерно для вмешательств на клапанах сердца, что, возможно, связано с применением антикоагулянтов. В 21 % случаев перикардальный выпот формируется после ортотопической трансплантации сердца [1].

ППС относится к аутоиммунному процессу II типа [2], который сопровождается неспецифической системной воспалительной реакцией организма с возможным формированием выпота в плевральной или перикардальной полости [3].

Клинические проявления. Клиническая картина ППС носит неспецифический характер и представлена симптомами общей интоксикации. Течение ППС может быть бессимптомным, однако диагноз может быть установлен при наличии не менее двух из нижеперечисленных клинических признаков: плевральный выпот, повышение температуры тела в первые 7 дней после операции, шум трения перикарда, перикардальный выпот, одышка [4]. Отдаленный прогноз – благоприятный, но при отсутствии своевременной диагностики и терапии возможно рецидивирующее течение, которое может приводить к окклюзии шунта и летальной тампонаде сердца [1].

Этиология и патогенез. На выраженность проявления ППС оказывают влияние объем оперативного вмешательства, длительность пережатия аорты, контакт крови с оксигенатором и аппаратом искусственного кровообращения, повреждение кардиомиоцитов и транслокация бактериальной флоры кишечника во время искусственного кровообращения. Риск развития ППС значительно увеличивается при наличии в анамнезе перенесенного в течение последних 6 месяцев острого инфаркта миокарда. Инфекционный эн-

докардит, хроническая ревматическая болезнь сердца, гипергликемия, сопутствующее аутоиммунное заболевание являются дополнительными факторами риска развития ППС. Также формированию выпота в перикардальную/плевральную полости может способствовать высокая легочная гипертензия [5].

До настоящего времени патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ППС, остаются неясными. Однако известно, что в первые несколько суток после кардиохирургических операций, проводимых в условиях искусственного кровообращения, у большинства больных развивается системный воспалительный ответ, реализующийся на клеточном и гуморальном уровне. Данная воспалительная реакция носит неспецифический характер и проявляется в изменении количества лейкоцитов в крови ($> 12,000$ или $< 4,000$ в 1 мкл), увеличении частоты сердечных сокращений и дыхания, изменении температуры тела ($> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$).

ППС возникает в течение 1 недели – 6 месяцев после операции на открытом сердце и является проявлением системного иммунопатологического процесса. При этом различают ранний ППС (первые 7 сут после операции) и поздний – с клиническими признаками на 8-е сут и более [6].

При ППС в 1÷6 % случаев происходит формирование выпота в полости перикарда, которое происходит в три стадии: 1) локальное расширение сосудов и трансудация в полость перикарда жидкости, с низкой концентрацией белка и практически не содержащей клеток; 2) повышение проницаемости сосудистой стенки и проникновение в полость перикарда белков; 3) экссудация и лейкоцитарная инфильтрация [7].

ППС характеризуется быстрым и выраженным повышением титра антикардиальных антител (антисарколеммальных и антифибрилярных), что обусловлено высвобождением большого количества антигенного материала [1]. Циркулирующие антитела могут образовывать иммунные комплексы антиген–антитело, являющиеся серьезным патогенетическим фактором. Циркулирующие иммунные комплексы могут фиксироваться клетками капиллярного русла, при этом происходит активация системы комплемента и иммунокомпетентных клеток, развивается воспаление. Системный воспалительный ответ при ППС также связывают с переливанием донорской крови, что в свою очередь говорит о вовлечении аутоиммунных механизмов в развитие данной патологии. Повреждающее действие аутоиммунизации происходит по типу аллергической реакции немедленного типа с образованием биологически активных веществ (биогенных аминов), с активацией провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1, ФНО- α) и хемокинов, что увеличивает сосудистую проницаемость и усиливает экссудативный процесс. В этот процесс вовлекаются также тучные клетки, секреторная активность которых сопряжена с воспалением. Наряду с биогенными аминами, протеиназами, цитокинами в гранулах тучных клеток содержится предсердный натрийуретический пептид (ANP), стимулирующий отделение выпота в полость перикарда.

Развитие и прогрессирование ППС характеризуется пролонгированным повышением концентрации

провоспалительных цитокинов, снижением абсолютного содержания Т-лимфоцитов. Также активируются фибринолитические процессы вследствие повреждения тканей и сосудов во время операции, что приводит к нарушению гемостаза.

Но, к сожалению, даже совокупность уже известных патогенетических механизмов не может объяснить более половины клинических случаев ППС. Поэтому в перечень факторов риска ППС с большой неуверенностью вносят инфекционные болезни. На роль возможных патогенов предложены следующие кардиотропные вирусы: аденовирус, цитомегаловирус, вирус Коксаки В, тип 1–6 [8]. Однако данные клинических исследований остаются противоречивыми, что можно объяснить разными причинами: субъективностью интерпретации серологических данных, временными вариациями в титрах антигенов, невозможностью определения состояния инфекции (латентная, активная, хроническая, первичная, повторная) и еще не полностью выясненным патогенным действием латентных инфекций. Скорее всего, в случае ППС инфекция усугубляет воспалительные процессы в уже поврежденных тканях и сосудах, а также усиливает прокоагулятивные тенденции в системе свертывания крови. Вместе с тем длительное воздействие одновременно нескольких патогенных микроорганизмов может иметь синергичный, или кумулятивный, эффект, называемый «бременем инфекций».

Диагностика. Инструментальная диагностика ППС состоит из рентгенологического исследования органов грудной клетки с целью выявления выпота в полости перикарда или плевры, электрокардиографии, а также эхокардиографического исследования (для выявления признаков тампонады сердца и констриктивного перикардита).

При лабораторной диагностике ППС обычно используется следующий набор методов: определение неспецифических маркеров воспаления, оценка параметров иммунофенотипирования лейкоцитов крови, оценка титра антимиокардиальных антител и циркулирующих иммунных комплексов, исследование свертывающей системы крови, анализ характера выпотной жидкости.

При воспалительной реакции организма в послеоперационный период выпот в перикардальную полость носит экссудативный характер за счет высокого содержания белка. Для оценки экссудативного характера выпота общепризнанными являются критерии Лайта [9]:

- 1) содержание белка в жидкости > 30 г/л;
- 2) соотношение общего белка в выпотной жидкости и в сыворотке крови $> 0,5$;
- 3) лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в выпотной жидкости > 300 Е/л;
- 4) соотношение ЛДГ в выпотной жидкости и в сыворотке крови $> 0,6$.

Предположительно при ППС выпотная жидкость соответствует критериям экссудата.

Для оценки тяжести состояния больного до операции и в первые несколько суток послеоперационного периода исследуют маркеры системного воспалительного ответа, иммунного статуса и антиоксидантной системы с целью выделения группы пациентов повышенного риска и назначения им средств для

профилактики осложнений. Особенно важны регуляторные белки, пептиды и ферменты, экспрессируемые в результате активации воспалительных генов. Из первых главную роль в инициации и регуляции воспаления играют тканевые белковые гормоны – цитокины – факторы роста клеток воспаления и иммунных клеток, их пролиферации и дифференцировки. Провоспалительные цитокины вовлекают и контролируют почти все регуляторные и эффекторные вещества и регулируемые ими воспалительные реакции. Учитывая важную роль цитокинов в патогенезе воспаления, их определение (особенно ФНО- α , ИЛ-1 и -6) стало полезным диагностическим тестом. Однако определение отдельных цитокинов обычно недостаточно для оценки общей картины. Давно известно, что на содержание С-реактивного белка (СРБ) очень сильно влияют воспалительные процессы, так как при воспалении концентрация этого белка в плазме крови повышается очень быстро (в первые 6–8 ч) и очень значительно (в 20–100, иногда в 1000 раз). СРБ относится к «главным» белкам острой фазы воспаления, он участвует в процессах, происходящих на начальной стадии повреждения стенки сосудов: активации комплемента, моноцитов, стимулировании экспрессии молекул адгезии и Е-селектина на поверхности эндотелия. Сравнительно недавно установлено, что он высвобождает цитокины, а его уровень часто коррелирует с их концентрацией. Правда, для определения нужен не обычно применяемый полуколичественный метод, а точный количественный высокочувствительный метод (hs CRB). При ППС наблюдается повышение содержания ИЛ-6, СРБ и фибриногена в сыворотке крови, а также гиперэозинофилия. Но, к сожалению, изменение уровня СРБ отражает только изменение тяжести воспалительного процесса, но мало что говорит о его причинах. Более информативным показателем в данном случае является прокальцитонин (ПКТ), являющийся предшественником кальцитонина, но его функции на этом не исчерпываются. При воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6–12 ч. Синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами, чему предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО- α . Повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов. Совершенно неожиданным оказалось, что повышение уровней ПКТ, происходящее параллельно с активацией острой фазы, связано с утяжелением воспаления. Данный белок обладает хемоаттрактантными свойствами для лейкоцитов и модулирует образование оксида азота (NO[•]) эндотелиальными клетками. Подъем уровней ПКТ на первый день после кардиохирургии не зависит от типа операции и имеет транзиторный характер, а послеоперационные уровни ПКТ, превышающие 5 мг/мл, с высокой степенью убедительности указывают на осложнения. Таким образом, ПКТ наиболее пригоден для различения между острофазным ответом и системными инфекциями, при этом дополнительное измерение СРБ повышает специфичность [10].

Также использование проточной цитофлуориметрии для оценки параметров иммунофенотипирования

лейкоцитов крови до и после кардиохирургического вмешательства показало снижение абсолютного содержания Т-лимфоцитов, количества цитотоксических лимфоцитов и Т-киллеров. Параллельное повышение титра антимиеокардиальных антител в выпотной жидкости по сравнению с сывороткой крови указывает на развитие местных иммуновоспалительных реакций в ответ на повреждение тканей в ходе операции. Помимо этого, диагностическое значение имеет определение циркулирующих иммунных комплексов, повышение концентрации которых коррелирует с повышением уровня антимиеокардиальных антител [11].

При прогрессирующем ухудшении гемодинамики и формировании выпота в перикардиальную полость в плазме увеличивается концентрация предсердного ANP, который является гормоном белковой природы и может служить маркером данного патологического процесса.

В исследовании [12] установлено, что конечные продукты гликирования (AGE-products) в перикардиальной жидкости являются информативным прогностическим маркером осложнений и неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Увеличение риска послеоперационных осложнений у больных, перенесших коронарное шунтирование, было ассоциировано с высоким уровнем AGE-products в перикардиальной жидкости. Известно, что AGE-products обладают различными повреждающими эффектами, в том числе они являются триггерами воспаления, способны стимулировать образование провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК).

Дополнительным признаком в развитии ППС, сопровождающегося воспалением, является избыточное накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), мобилизация и последующая деградация ферментативных антиоксидантов эритроцитов и плазмы крови вследствие активации процессов свободнорадикального окисления. Система защиты клеток от избытка АФК осуществляется посредством ферментативного звена, представленного спектром глутатион-зависимых ферментов. Следовательно, для оценки выраженности изменений окислительного метаболизма при ППС возможно проведение исследования состояния системы глутатион-зависимых ферментов в плазме и клетках крови [13].

В последнее время уделяется большое внимание возможности использования цистатина С, который является эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации, в качестве высокочувствительного маркера тяжести сердечно-сосудистых осложнений после кардиохирургии. Непосредственно перед операцией предлагается определять уровень цистатина С в сыворотке крови. При значении данного показателя более 5,45 мг/л делается заключение о риске развития ППС у больных с нормальной или незначительно сниженной функцией почек [7].

Таким образом, учитывая сложность и многофакторность развития ППС, крайне важным и необходимым является дальнейшее изучение молекулярно-клеточных механизмов возникновения данной патологии с целью оптимизации алгоритмов диагностики и своевременного лечения в условиях клиники.

Литература

1. *Гиляревский С.П.* Диагностика и лечение заболеваний перикарда: современные подходы, основанные на доказательной информации и клиническом опыте. М., 2004. 132 с.
2. *Maisch B., Seferovic P.M., Ristik A.D.* Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology // *Eur. Heart J.* 2004. № 25. P. 587 – 610.
3. *Engle M.A., Zabriskie J.B., Senterfit L.B.* Immunologic and virologic studies in the postpericardiotomy syndrome // *J. Pediatr.* 1975. Dec. 87. P. 1103 – 1108.
4. *Stelzner T.J., King T.E.J., Antony V.B.* The pleuropulmonary manifestations of the postpericardiac injury syndrome // *Chest.* 1983. Oct. № 4. P. 383 – 387.
5. *Webber S.A.* Postpericardiotomy syndrome: no evidence for a viral etiology // *Cardiol. Young.* 2001. № 11. P. 67 – 74.
6. *Hirai Sh.* Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Cardiovasc Surgery.* 2003. № 9. P. 365 – 370.
7. *Лилли Л.* Патофизиология сердечно-сосудистой системы. М., 2010. 672 с.
8. *Webber S.A., Wilson N.J., Junker A.K.* Postpericardiotomy syndrome: no evidence for a viral etiology // *Cardiol. Young.* 2001. № 11. P. 67 – 74.
9. *Light R.W.* Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates // *Ann Intern Med.* 1972. № 77. P. 507 – 513.
10. *Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M., Stonans I., Peiker G., Reinhart K.* Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortus // *Z. Geburtsh. Neonatol.* 1999. № 14. P. 29 – 33.
11. *Shrivastana R., Venkatesh S., Pavlovich B.B.* Immunological analysis of pleural fluid in post-cardiac injury syndrome // *Postgraduate Med. J.* 2002. № 78. P. 362 – 363.
12. *Simm A., Wagner J., Gursinsky T.* Advanced glycation endproducts: A biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? // *Experim. Geront.* 2007. Vol. 42. P. 668 – 675.
13. *Hayes J.D.* Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a coordinately regulated defence against oxidative stress // *Free Rad. Res.* 1999. № 31. P. 273 – 300.

Поступила в редакцию

3 октября 2013 г.