

Т.В. Мухоедова, О.В. Жидкова

## Динамика цитокинового статуса и внеклеточного протеина теплового шока 70 у кардиохирургических больных с полиорганной недостаточностью

ФГБУ «ННИИПК  
им. акад. Е.Н. Мешалкина»  
Минздравсоцразвития  
России, 630055,  
Новосибирск,  
ул. Речуновская, 15,  
crpsc@nncpr.ru

УДК 616.12-089.168.1-06  
БАК 14.01.20

Поступила в редакцию  
20 июня 2011 г.

© Т.В. Мухоедова,  
О.В. Жидкова, 2011

Ключевыми факторами ауторегуляции острого воспаления признаны ядерный фактор  $\kappa B$ , как индуктор генной экспрессии провоспалительных цитокинов, и внутриклеточные протеины теплового шока 70 (HSP70), ограничивающие этот каскад. Обследована I группа ( $n = 20$ ) – больные с ПОН, пролеченные ПЗПТ, и II группа ( $n = 15$ ) с неосложненным течением. Динамика повышенного sHSP70 была гетерогенной и зависела от послеоперационных осложнений. Наши данные подтверждают неконтролируемый цитокиновый статус у кардиохирургических больных с полиорганными дисфункциями. sHSP70, сохраняющийся после 1-х послеоперационных суток в повышенной концентрации, является ранним маркером обширного тканевого повреждения, сепсиса и ассоциирован с увеличенной летальностью. Гетерогенная динамика IL8, IL6, IL10 часто совпадает с динамикой повышенного sHSP70 и зависит от тяжести послеоперационных осложнений. Имеются основания предполагать, что повышенный sHSP70 потенцирует уже чрезмерный цитокиновый каскад, возможно, способствуя при этом развитию полиорганных дисфункций. Ключевые слова: острое воспаление; внеклеточный протеин теплового шока 70; полиорганная недостаточность; искусственное кровообращение.

Актуальность проблемы системного воспаления в кардиохирургии обусловлена высокой частотой и неблагоприятными исходами сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН). Частота полиорганных дисфункций в кардиохирургии колеблется от 10 до 30%, уровень летальности достигает 70–80%, что сопоставимо с летальностью при инфекционно-септических осложнениях [4, 24, 25, 27]. Причины заключаются в особенностях периоперационного статуса больных, травматичности оперативных вмешательств, искусственном кровообращении, индуцирующем системный воспалительный ответ (SIRS) и «постперфузионный синдром». Согласно современной концепции, ведущая роль в дизадаптации воспалительного ответа на стресс принадлежит избыточной активации клеток врожденного иммунитета с неконтролируемым высвобождением биологических медиаторов. Ключевая роль в регуляции воспаления отводится ядерному фактору транскрипции  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ ) и внутриклеточным HSP70 в антиген-презентирующих клетках. Если NF $\kappa B$  является мощным индуктором генного промотора провоспалительных цитокинов и монооксида азота, то внутриклеточные

HSP70 сдерживают этот каскад [34, 36]. Роль внутриклеточных HSP изучена достаточно хорошо, в том числе в кардиохирургии. Они являются молекулярными «шаперонами», сохраняющими клеточные белки в условиях стресса [3, 5, 33]. Показано кардиопротективное действие внутриклеточных HSP70 во время кардиохирургических вмешательств, при инфаркте миокарда [9, 12, 21]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что дефицит экспрессии внутриклеточных HSP70 при стрессе приводит к легочным, церебральным, почечным дисфункциям [8, 18, 19, 28, 30].

По контрасту с внутриклеточными HSP70, роль сывороточного (sHSP70) остается неясной. Большинство авторов считают, что sHSP70 через трансмембранные Toll-like рецепторы в антиген-презентирующих клетках индуцирует активность NF $\kappa B$  и продукцию провоспалительных цитокинов как необходимый компонент противоинфекционной защиты. Возможно, при этом они противодействуют избыточной ингибции воспаления внутриклеточными HSP70. Согласно другой гипотезе «компартиментализованных эффектов», интенсивность вос-

паления зависит от того компартмента, внутриклеточного или внеклеточного, в котором HSP70 имеет преобладающее действие [2, 3, 7, 18, 33]. Наконец, фундаментальное исследование R. Aneja с соавт. продемонстрировало, что sHSP70 в определенной дозе индуцирует «эндотоксическую толерантность» моноцитов, оказывая защитное действие от липополисахарида грам-отрицательных бактерий [1]. В целом, большинство авторов склоняется к мнению, что, кроме функции «сигнала клеточно-тканевого повреждения», sHSP70 обладает благоприятным иммунорегуляторным эффектом. Тем не менее данные клинических работ о летальности при критических состояниях с повышенным sHSP70 немногочисленны и противоречивы. В доступной литературе практически нет данных о взаимосвязях sHSP70 с системным цитокиновым статусом при ПОН и не найдено данных о динамике при ПЗПТ. Цель: оценить содержание сывороточного HSP70, взаимосвязи с системным цитокиновым статусом и динамику при ПЗПТ у кардиохирургических пациентов с ПОН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Контролируемое пилотное исследование включало 35 взрослых больных после сердечно-сосудистых операций: в I группе 20 больных с ПОН, пролеченных ПЗПТ, во II группе 15 больных с неосложненным течением. Критерии исключения: возраст старше 65 лет, онкопатология. Группы сопоставимы по демографическим показателям и характеру оперативного вмешательства, но в I группе средняя длительность ИК была

больше на 35 мин (табл. 1). Исходная тяжесть больных с ПОН соответствовала критическому состоянию (табл. 2). Диагноз органических дисфункций установлен в соответствии с АССП/SCCM Consensus, 2001, а критерии ОПН по международной классификации RIFLE [20].

Содержание 8 плазменных цитокинов (IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) определялось методом проточной флуориметрии, sHSP70 иммуносорбентным методом ELISA. Точки исследования в I группе: 2-е–3-и сут. после операции, т. е. перед началом ПЗПТ, 3-и сут. от начала ПЗПТ (5–6-е сут. после операции), после окончания ПЗПТ (в среднем, 6–8-е сут. после операции). Во II группе: 2-е и 6-е сутки после операции. ПЗПТ проводилась методом гемодиализа с постдилюционным замещением, гемодиализаторы с полисульфоновой мембраной, длительность 142 $\pm$ 40 ч. Общая доставленная доза 40–50 мл/(кг·ч), отрицательный водный баланс 100–250 мл/ч. В статистическом анализе применялись параметрические критерии ( $M\pm m$ , парный и непарный t-тест Стьюдента), для совокупностей с аномальным распределением непараметрические (критерий Манна–Уитни, Уилкоксона, для качественных признаков  $\chi^2$ -критерий). Статистически значимыми приняты различия при  $p<0,05$ . Динамика цитокинов и sHSP рассматривалась только у больных, обследованных во всех точках.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В клиническом течении у больных I группы в период обследования зарегистрирована высо-

**Таблица 1**

Общая характеристика обследованных больных  
Все различия между группами недостоверны

| Признак                       | I группа     | II группа    |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| Возраст, лет                  | 54 $\pm$ 3   | 49 $\pm$ 5   |
| Пол                           |              |              |
| мужской                       | 15           | 9            |
| женский                       | 5            | 6            |
| Длительность ИК, мин          | 185 $\pm$ 20 | 150 $\pm$ 33 |
| Клапанная хирургия, %         | 30           | 50           |
| Реваскуляризация миокарда, %  | 20           | 8            |
| На аорте и крупных сосудах, % | 15           | –            |
| Сочетанные операции, %        | 35           | 42           |

**Таблица 2**

Структура полиорганной недостаточности у больных I группы

|                                                            |            |      |
|------------------------------------------------------------|------------|------|
| Apache II, баллы                                           | 28 $\pm$ 2 | %    |
| ИВЛ                                                        | 18         | 90   |
| Интубационная поддержка                                    | 19         | 93,4 |
| Острое легочное повреждение/респираторный дистресс-синдром | 5          | 25   |
| Острая почечная недостаточность                            | 20         | 100  |
| Печеночная недостаточность                                 | 5          | 25   |
| Энцефалопатия                                              | 13         | 65   |
| Желудочно-кишечный тракт                                   | 4          | 25   |

кая частота инфекционных осложнений (35%), а с учетом более позднего периода, уже за пределами обследования, 45%. Показатели системного цитокинового статуса представлены в табл. 3.

Уровень TNF $\alpha$ , IL2, IL4, GMCSF в обеих группах варьировал в пределах нормального, за исключением единичных больных. Основные изменения касались IL8, IL6, IL10: в обеих группах исходные IL8, IL6 были повышены у всех, IL10 у всех в I и в 80% во II группе. В I группе уровень этих цитокинов был в 2,6–3,6 раза больше, чем во II группе (для IL8, IL10  $p < 0,05$ , для IL6  $p > 0,05$ ). С меньшей частотой (44 и 31% в I и II группе) отмечено повышение IFN $\gamma$ . Учитывая высокую частоту инфекционных осложнений в I группе, рассчитывался индекс IL10/IFN $\gamma$  как ключевых цитокинов противoinфекционной защиты. В индексе оба числа вводились в абсолютных значениях. Исходный индекс найден повышенным в 67% и в 33,3% в I и II группе соответственно, в I группе в 27 раз и во II группе в 4,6 раза больше, по сравнению с донорами. На конечном этапе обследования в обеих группах индекс не достигал нормального значения.

Анализ динамики цитокинов при ПЗПТ показал, что с 3-х сут. от ее начала регистрировалось снижение IL8, IL6, IL10 соответственно на 74, 65, 50% ( $p < 0,05$ ); но к ее окончанию в 72% имелась тенденция к возрастанию этих цитокинов или возврату до базового уровня (двухфазная кривая), с итоговым недостаточным снижением соответственно на 35, 35 и 25%. 70% случаев такой неблагоприятной динамики представляли одни и те же больные. В структуре причин неблагоприятной динамики преобладал сепсис (62%), инфаркт миокарда с прогрессирующей сердечной недостаточностью и сосудистые катастрофы как множественные ТЭЛА, мезентериальные тромбозы (54%). Следует отметить высокую частоту комбинации инфаркта миокарда или сосудистых событий с септическими осложнениями, ранними или отсроченными (38%).

Динамика цитокинов во II группе была более замедленной и недостоверной: на 6-е сут. снижение IL8 всего на 11%, IL10 на 14%, возрастание IL6 на 86%. В целом, при

неосложненном течении средние показатели этих цитокинов к концу 1-й недели были далеки от нормальных. Исходный sHSP70 составил в I и II группе соответственно  $15 \pm 6$  (ранг 6 – 90) и  $4 \pm 2$  (0,8 – 23) пг/мл ( $p > 0,05$ ). Повышенный уровень найден в I группе в 35% и во II группе в 16,7% случаев:  $42 \pm 15$  (до 90) и  $17 \pm 6$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). 57% случаев повышенного sHSP70 занимал ранний сепсис:  $34 \pm 25$  (до 84) пг/мл, другими причинами были обширный инфаркт миокарда, ТЭЛА, церебральный инсульт. При летальных исходах уровень sHSP70 был в 8,6 раза выше ( $21,4 \pm 9$ , от недетектируемого до 90 пг/мл), по сравнению с выжившими ( $2 \pm 1,2$ , от недетектируемого до 9 пг/мл). Частота повышенного sHSP70 при летальных исходах также была выше в 2,5 раза, чем у выживших (40 и 16% соответственно). Установлена прямая корреляция исходного sHSP70 с APACHE II ( $r = 0,5$ ).

Динамика повышенного sHSP70 при ПЗПТ, аналогично цитокинам, была гетерогенной (табл. 4), хотя в среднем приводила к снижению на 72% ( $p < 0,05$ ). Неблагоприятная динамика наблюдалась в 37%, т. е. почти в 2 раза реже, чем у цитокинов. Самый неблагоприятный вариант 2, как и в динамике цитокинов, отмечен при инфарктах с прогрессирующей сердечной недостаточностью и быстрым присоединением сепсиса, массивной пневмонии. Но, в отличие от цитокинов, при сепсисе без инфаркта прослеживалось только снижение повышенного sHSP70. Динамика sHSP70 во II группе была незначительной и недостоверной.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у больных с ПОН найден неконтролируемый провоспалительный и противовоспалительный цитокиновый статус, что в литературе получило название «парадоксального злокачественного внутрисосудистого воспаления». Эти результаты соответствуют исследованиям после операций с ИК. Но большинство авторов ограничивались исследованием в интраоперационном периоде и в 1-е сутки после операции. В ряде работ сообщается об ассоциации высокого содержания провоспали-

**Таблица 3**

Сравнительная динамика системного содержания цитокинов в группах

\* достоверные различия исходных показателей между группами (критерий Манна–Уитни)

# достоверные различия с 1 точкой в данной группе

динамика представлена только у обследованных во всех точках

| Точка исследования | 1             | 2              | 3                | Доноры        |
|--------------------|---------------|----------------|------------------|---------------|
| Показатель, пг/мл  | I группа      | II группа      | I группа         | II группа     |
| IL8                | $72 \pm 21^*$ | $22 \pm 9^*$   | $20 \pm 3^{\#}$  | $21 \pm 5$    |
| IL6                | $351 \pm 137$ | $136 \pm 25$   | $63 \pm 19^{\#}$ | $243 \pm 82$  |
| TNF $\alpha$       | $12 \pm 5$    | $9 \pm 5$      | $8 \pm 5$        | $18 \pm 10,5$ |
| GMCSF              | $21 \pm 3$    | $18 \pm 3$     | $24 \pm 5$       | $23,6 \pm 6$  |
| IFN $\gamma$       | $82 \pm 45^*$ | $61 \pm 35^*$  | $50 \pm 47^{\#}$ | $155 \pm 98$  |
| IL10               | $80 \pm 23^*$ | $22 \pm 9^*$   | $22 \pm 6^{\#}$  | $19 \pm 6$    |
| IL2                | $5 \pm 3,5$   | $8,7 \pm 6$    | $5 \pm 4,8$      | $5 \pm 2,4$   |
| IL4                | $0,4 \pm 0,2$ | $0,44 \pm 0,3$ | $0,8 \pm 0,2$    | $0,6 \pm 0,5$ |
| IL10/IFN $\gamma$  | $63 \pm 38$   | $10,5 \pm 4$   | $36 \pm 12$      | $15,6 \pm 8$  |

**Таблица 4**

*Динамика повышенного sHSP70 при постоянной гемодиализации у больных с полиорганными дисфункциями*  
\* достоверные различия с 1 точкой

| Варианты динамики | Содержание sHSP, пг/мл |                |            |
|-------------------|------------------------|----------------|------------|
|                   | до ПГДФ                | 3-и сутки ПГДФ | после ПГДФ |
| Общая динамика    | 46±17                  | 35±17          | 13±12*     |
| Вариант 1 (в 57%) | 45±21                  | 9±5            | 1±0,08     |
| Вариант 2 (в 29%) | 56±34                  | 90±1,5         | 81±10      |
| Вариант 3 (в 14%) | 6                      | 90             | 0          |

тельных цитокинов и IL10 с неблагоприятными исходами [9–11, 31, 39]. Нами найдено ведущее значение при ПОН IL8, IL6, IL10 и только в 25% случаев TNFα. Высокий уровень IL8, IL6, IL10 сохранялся до 10–18 суток наблюдения, что свидетельствует о пролонгированном течении воспаления при ПОН. Интересно, что при неосложненном течении постперфузионное воспаление также было пролонгировано, хотя выражено меньше. В этой связи нельзя исключить роль различной длительности ИК в группах и тяжелых периоперационных осложнений в I группе.

В качестве информативного маркера септических осложнений анализ выявил индекс IL10/IFNγ. Индекс показал значительное преобладание IL10 у больных с ПОН, причем частота высокого индекса была в 2 раза, а величина в 6 раз больше по сравнению с неосложненным течением. Таким образом, высокий индекс (не <17) отражал длительную глубокую иммуносупрессию. В этой связи вновь следует отметить, что неосложненное течение не являлось полностью нормальным по цитокиновому статусу и также сопровождалось повышенным IL10/IFNγ, т. е. риском нозокомиальной инфекции.

Динамика цитокинов на 3-и сут. ПЗПТ привела к значительно достоверному снижению IL10, IL8, IL6, в отличие от контрольной группы. Это подтверждает иммуномодулирующее и органопротективное влияние ПЗПТ за счет способности «срезать» пик концентрации цитокинов [6, 38]. Вместе с тем неожиданной находкой была высокая частота неблагоприятной динамики (повышение или двухфазная) IL8, IL6, IL10, реже TNFα после 3 суток ПЗПТ, преимущественно у одних и тех же больных. Клиническими причинами такой динамики найден персистирующий сепсис, а также инфаркт с прогрессирующей сердечной недостаточностью, множественные ТЭЛА и мезентериальные тромбозы, особенно с наложением инфекционных осложнений. Это соответствует гипотезе «вторичных ударов» при рецидивах гиперпродукции цитокинов, как правило, с фатальными исходами.

Мы оценили длительную динамику внеклеточного HSP70 (sHSP70). По литературным данным, высвобождение HSP70 в циркуляцию происходит из некротизированных клеток, очага тканевого повреждения, реже при сепсисе. В кардиохирургии дополнительными источниками sHSP70 могут быть миокард и клетки крови, пов-

режденные в аппарате ИК. Повышенный sHSP70 найден при операциях в условиях ИК у взрослых и детей [14, 16, 18, 21, 29, 41]. Но эти исследования также ограничивались интраоперационным периодом и 1 сутками после него, причем к концу 1-х суток наступала нормализация sHSP70 [13, 22, 42]. В нашем исследовании повышенный sHSP70 обнаружен в более поздние сроки в 35% ПОН, причем более половины случаев за счет септических больных. Другими причинами повышенного sHSP70, аналогично гиперцитокинемии, были обширный инфаркт, сосудистые катастрофы.

Ряд авторов придает значение повышенному sHSP70, в том числе в кардиохирургии, как маркеру неспецифического воспаления [29, 40]. По нашим данным, на 2-е–3-и сут. после операции повышенный sHSP70 найден все же не у всех больных с ПОН, т. е. с послеоперационным SIRS. Учитывая другие сроки обследования, вряд ли эти расхождения принципиальны, тем более что наш анализ показал прямую коррелятивную связь между исходным sHSP70 и APACHE II как признаком тяжести состояния и риска неблагоприятных исходов.

В литературе нет единого мнения о роли внеклеточного HSP70 в регуляции воспаления. Большинство считает, что sHSP70 может ограничивать ингибицию воспаления внутриклеточными HSP70, способствуя улучшению противоинфекционной защиты. По данным ряда публикаций, повышенный sHSP70 действительно коррелировал с более благоприятным клиническим течением [2, 3, 17, 30, 35]. Противоположная точка зрения рассматривает повышенный sHSP70 как повреждающий фактор, потенцирующий даже избыточный провоспалительный каскад. В последние годы накапливаются данные о четкой ассоциации повышенного sHSP70 с неблагоприятным клиническим течением и летальностью: при септическом шоке у детей, акушерской патологии, тяжелом сепсисе, политравме с развитием ОЛП, нейротравме и в кардиохирургии [13, 14, 21, 23, 25, 26, 32, 37, 43]. Наши данные согласуются с этой позицией, так как повышенный sHSP70 соответствовал не недостаточному или умеренно повышенному, а чрезмерному высвобождению агрессивных цитокинов. Не найдено нами и доказательств улучшения противоинфекционной защиты при повышенном sHSP70: наоборот, ранняя септическая ПОН составляла более половины этих случаев, а с учетом отсроченного

сепсиса уже 75% случаев. Эти результаты соответствуют сообщениям о sHsp70 при инфекциях [16, 29, 43]. Найденная нами ассоциация повышенного sHSP70 с летальными исходами также подтверждает литературные данные о негативной прогностической роли повышенного sHSP70.

Внимание исследователей занимает роль повышенного sHSP в противоинфекционной защите: является ли он только маркером сепсиса или способствует его развитию? Имеются доказательства иммуносупрессивного действия sHSP: в культуре человеческих моноцитов найдено угнетение их функции с «эндотоксиновой толерантностью», т. е. лимитация продукции провоспалительных цитокинов и монооксида азота при воздействии липополисахарида [1]. Аналогичные результаты в раневом экссуате у пациентов с травмой получены S.B. Flone et al. [15]. По мнению M.T. Ganter, sHSP72 может переключать дифференциацию Т-лимфоцитов от Th1 к Th2, индуцирующим длительную иммуносупрессию [16]. Несмотря на общепринятую оценку эндотоксиновой толерантности как благоприятной для органопротекции и противоинфекционной защиты, некоторые авторы делают принципиальные оговорки, что «... в условиях SIRS этот феномен может, наоборот, привести к повышенной чувствительности к нозокомиальной инфекции» [7]. Это мнение подтверждается нашими данными о большей частоте повышенного sHSP и индекса IL10/IFN $\gamma$  у пациентов с септическими осложнениями. В совокупности данные факты свидетельствуют о высокой активности Th2-фенотипа в Т-лимфоцитарной субпопуляции, с формированием «синдрома противовоспалительной активности» как ведущей причины инфекционных осложнений.

В целом, полученные результаты свидетельствуют скорее о негативной роли пролонгированного повышения sHsp70 при ПОН у кардиохирургических больных. Этот белок не только маркер клеточно-тканевого повреждения и сепсиса, но, возможно, потенцирует уже чрезмерный цитокиновый каскад в антиген-презентирующих клетках и одновременно высокую активность Т-лимфоцитарного Th2-фенотипа. Таким образом, в условиях интенсивного SIRS повышенный sHsp70 может способствовать развитию и органических дисфункций, и длительной иммуносупрессии.

При ПЗПТ средняя динамика sHsp70 приводила к значительному достоверному снижению. Это не является следствием трансмембранной элиминации, так как мембрана гемофильтров не пропускает молекулы 70 000 дальтон. Логично предположить, что элиминация «пика цитокинов» из циркуляции способствовала регрессии воспаления, в том числе снижению sHsp70. Подробный анализ выявил гетерогенность динамики повышенного sHsp70. Самый неблагоприятный вариант наблюдался при инфаркте с прогрессирующей сердечной недостаточностью или с быстрым присоединением инфекции. В отличие от динамики цитокинов, сепсис без очага тканевого повреждения обычно показывал постепен-

ное снижение sHsp70. Отчасти эти данные согласуются с зависимостью повышенного sHsp70 от степени оксидантного стресса и невосстановленной циркуляции.

У кардиохирургических больных с ПОН имеется длительное «неконтролируемое внутрисосудистое воспаление» с ведущей ролью IL8, IL6, IL10. Повышенный после первых послеоперационных суток внеклеточный HSP70 является ранним маркером сепсиса, обширного инфаркта, сосудистых катастроф и ассоциирован с увеличенной летальностью. Можно предполагать, что повышенный sHSP70 потенцирует уже чрезмерный провоспалительный каскад в клетках врожденного иммунитета и сдвиг дифференциации Т-лимфоцитов к Т-хелперам фенотипа 2, участвуя этим путем в развитии полиорганных дисфункций и длительной иммуносупрессии. Непрерывная гемодиализация 40–50 мл/(кг · ч) способствует улучшению цитокинового статуса, без убедительного влияния на повышенный sHSP70. Для проверки и уточнения предварительных результатов требуется продолжение исследования.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aneja R., Odoms K. // J. Immunology, 2006. V. 177. P. 7184–7192.
2. Asea A., Kraeft S.K. et al. // Nat. Med. 2000. V. 6. P. 435–442.
3. Benjamin I.J., McMillan D.R. // Circ. Res. 1998. V. 83. P. 117–132.
4. Block C.A., Manning H.L. // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002. V. 165. V. 3. P. 320–324.
5. Borgermann J., Flohe S. et al. // Inflamm. Res. 2007. V. 56. P. 126–132.
6. Bowers D.J. et al. // Shock. 2006. V. 25. P. 117–122.
7. Cavaillon J.M. et al. // J. Endotoxin. Res. 2005. V. 11. P. 311–320.
8. Chan J.Y. et al. // Circulation 2004. V. 110. P. 3560–3566.
9. Cremer J. et al. // Ann. Thorac. Surg. 1996. V. 61. P. 1714–1720.
10. Czerny M., Baumer H. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. V. 17. P. 737–742.
11. Demidov O.N. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999. V. 16. P. 444–449.
12. Demidov O.N., Tyrenko V.V., Svistov A.S. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999. V. 16. P. 444–449.
13. Dybdahl B. et al. // Circulation. 2002. V. 105. P. 685–690.
14. Dybdahl B., Sjordahl S.A. et al. // Heart 2005. V. 91. P. 299–304.
15. Flone S.B., Bangen J.M. // J. Trauma, 2004. V. 14. P. 132–135.
16. Ganter M.T. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006. V. 291. P. 354–361.
17. Kustanova G.A., Murashev A.N. // Cell Stress & Chaperones 2006. V. 11 (3). P. 276–286.
18. Hashiguchi N., Ogura H., Tanaka H. et al. // J. Trauma. 2001. V. 51. № 6. P. 1104–1109.
19. Hayashi Y. et al. // Circulation. 2002. V. 106. P. 2601–2607.
20. Kellum J.A., Bellomo R., Ronco C. et al. The 3<sup>rd</sup> International consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). Int. J. Artif. Organs (2005) 28, P. 441–444.
21. Kimura F., Itoh H., Ambiru S. et al. // Am. J. Surg. 2004. V. 187. P. 777–784.
22. Kustanova G.A., Murashev A.N. et al. // Cell Stress Chaperones. 2006. V. 11. P. 276–286.
23. Knaus W.A., Draper E.A. et al. // Ann. Surg. 1985. V. 202. P. 685.
24. Luckraz H., Gravenor M.B. // J. Cardiothorac. Surg. 2005. V. 27. P. 906–909.
25. Lugones F., Chiotti G. et al. // Blood Purification, 2004. V. 22. P. 249–256.

26. Molvarec A. et al. // Cell Stress & Chaperones, 2009. V. 14 (5). P. 491–498.
27. Mehta R.L. // J. Am. Soc. Nephrol., 2005. V. 16. P. 12–14.
28. Meldrum K.K. et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001. V. 281. P. 359–364.
29. Njemini R., Lambert M., Demanet C. et al. // Scand. J. Immunol. 2003. V. 58 (6). P. 664–669.
30. Van Molle W. et al. // Immunity. 2002. V. 16. P. 685–695.
31. Paparellaa D., Yaua T.M. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2002. V. 21. P. 232–244.
32. Pespeni M., Mackersie R.C. et al. // J. Surg. Res. 2005. V. 126. P. 41–47.
33. Petrus R., Alvin W. L. // Cell Stress and Chaperones. 2009. V. 14. P. 117–131.
34. Pinsky M.R. // Blood Purification in Intensive Care. Karger. 2001. P. 354–366.
35. Pittet J.F., Lee H. et al. // J. Trauma. 2002, 52 (4). P. 611–617.
36. Quintana F.J. et al. // J. Immunol. 2005. V. 175. P. 2777–2782.
37. Da Rocha A.B., Zanoni C.J. // Neurotrauma. 2005. V. 22 (9). P. 966–977.
38. Ronco C., M. Bonello et al. // Blood Purification, 2004. V. 1. P. 164–174.
39. Sablotzki A., Friedrich I. et al. // Perfusion. 2002. V. 17. P. 103–109.
40. Satoh M. et al. // Eur. J. Heart Fail. 2006. V. 8. P. 810–815.
41. Szerafin T., Hoetzenecker K. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2008. Jan. 85 (1). P. 80–87.
42. Schroder O. et al. // Crit. Care. Med. 2003. V. 31. P. 73–79.
43. Wheeler D.S., Fisher L. et al. // Pediatr. Crit. Care Med. 2005. V. 6. P. 308–311.

**Мухоедова Тамара Валерьяновна** – доктор медицинских наук, заведующая отделением гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Жидкова Оксана Вячеславовна** – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).