

© ФУРСОВ А.А., САЛМИНА А.Б., ХАТИНСКИЙ А.С., ОКУНЕВА О.С.,
МАЛИНОВСКАЯ Н.А., ЛИНЕВ К.А., БЕЛЯЕВ К.Ю., МАЦКЕВИЧ В.А.

УДК 616.15-083.18:615.382.015.2

**ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ КАК МЕТОД ЭЛИМИНАЦИИ
МЕМБРАННЫХ ВЫСВОБОЖДЕННЫХ МИКРОЧАСТИЦ ИЗ
ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

А.А.Фурсов, А.Б.Салмина, А.С. Хатинский, О.С.Окунева, Н.А.Малиновская,
К.А. Линев, К.Ю. Беляев, В.А. Мацкевич

Красноярский государственный медицинский университет им. проф.
В.Ф.Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов; Красноярская
краевая клиническая больница, гл. врач – заслуж. врач РФ Б.П. Маштаков.

***Резюме.** В статье представлены новые подходы к коррекции критических состояний с использованием гемофильтрации для удаления из плазмы мембранных высвобожденных микрочастиц.*

***Ключевые слова:** мембранные высвобожденные микрочастицы, критические состояния, гемодиафильтрация.*

Фурсов Александр Анатольевич – к.м.н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: fursov_alex@mail.ru.

Салмина Алла Борисовна – д.м.н., проф. зав. каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ; e-mail: allasalmina@mail.ru.

Хатинский Александр Сергеевич – врач анестезиолог-реаниматолог
Красноярская краевая клиническая больница; тел. 8(391)2643636.

Развитие критических состояний с формированием органной дисфункции встречается довольно часто при операциях высокого риска, к которым относятся операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). Операции, произведенные в условиях ИК, вызывают выраженную ответную реакцию организма (системный воспалительный ответ, гемодинамические нарушения, дисфункция эндотелия). Эти события патогенетически взаимосвязаны и обусловлены нарушением межклеточной коммуникации. В последние годы значительный интерес представляет изучение роли мембранных высвобожденных микрочастиц (MBM), формирующихся в результате интенсивного блеббинга плазматической мембраны, в развитии этих событий [2, 3, 7]. Активизация процесса образования микрочастиц зависит от выраженности поражения, от резистентности клеточной мембраны, а также от способности организма элиминировать микрочастицы из периферической крови. Исследования, описывающие роль MBM во взаимодействии между эндотелиальными клетками и лейкоцитами, показывают, что MBM поддерживают воспалительный ответ, обладают мощным прокоагулянтным потенциалом [3, 7, 10]. Ранее мы и другие авторы показали, что в патогенезе дисфункции эндотелия существенную роль играют не только «классические» лейкоцит-эндотелиальные взаимодействия, но и взаимодействие MBM лейкоцитарного, тромбоцитарного и эндотелиального происхождения с эндотелиоцитами, поддерживающее нарастание синдрома полиорганной недостаточности [2]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о влиянии заместительной почечной терапии (ЗПТ) на остаточную функцию почек, в связи с чем отсутствует однозначное мнение об оптимальном времени начала ее проведения, и, как правило, в клинической практике применяется отсроченный принцип начала ЗПТ при критических состояниях. Основной

целью настоящего исследования стал поиск новых подходов к активному удалению МВМ из плазмы крови больных при критических состояниях.

Цель исследования: определить возможность влияния гемодиализа (ГДФ) на элиминацию МВМ крови у пациентов в критических состояниях.

Материалы и методы

Исследование проведено у больных после аорто-коронарного шунтирования, при развитии в послеоперационном периоде критических состояний. Критическими состояниями считали развитие синдрома малого сердечного выброса (СМСВ). Критериями включения являлись: инфузия симпатомиметиков, снижение АД ниже 90 мм.рт.ст., среднего АД – менее 60 мм.рт.ст.; низкое пульсовое давление – менее, чем 30 мм.рт.ст.; снижение мочеотделения - менее 1 мл/кг/час; снижение сердечного индекса – менее 2,1 л/мин/м²; метаболический ацидоз – pH менее 7,29; повышение уровня лактата в венозной крови более 7 ммоль/л. Исследование проведено в двух группах. Группу А (n=8) составили больные, которым в раннем послеоперационном периоде при развитии СМСВ и высоких показателях уровня экспрессии CD62L и CD62E на МВМ (как маркеры повреждения клеток, участвующих в системной воспалительной реакции – лейкоциты, эндотелиоциты) в первые сутки после операции проводили ГДФ. В группе Б (n=11) ГДФ начинали проводить только при развитии признаков острой почечной недостаточности (ОПН), диагностированную по международным критериям ОПН (RIFLE). Эти больные составили группу сравнения. Критериями исключения считали продолжающееся кровотечение по дренажам.

Группы пациентов (А и Б) не отличались по полу, возрасту, срокам течения основной патологии от момента ее выявления до установления диагноза, выраженности сердечной недостаточности в предоперационном периоде (табл.1). Все больные были оперированы в условиях ИК по поводу ишемической болезни сердца и с атеросклеротическим поражением аортального клапана, в основном, имели сочетанное поражение аортального

клапана и ишемической болезни сердца (ИБС) с аневризмой левого желудочка (табл. 2). Длительность ИК составила от 134 до 174 минут и ишемии миокарда – от 24 до 109 минут (табл. 3). Параметры центральной гемодинамики оценивали аппаратом PiCCOplus, при наличии фибрилляции предсердий сердечный выброс определяли методом ЭхоКГ на аппарате Acuson (США). Оценка когнитивной дисфункции проводилась по Канадской неврологической шкале (1993).

Определение биохимических параметров крови изучалось стандартными методами на газоанализаторе ABL 700 (Дания) в венозной и артериальной крови. Количественное определение экспрессии антигенов семейства селектинов в клеточном дебрисе осуществляли методом проточной цитометрии с использованием панели трехцветных моноклональных антител (CD62L-FITC/CD62P-PE/CD62E-PE-Cy5, BD Pharmingen, США) с использованием проточного цитометра FACSCalibur (BD, США). Исследования проводили до и после проведения сеанса гемофильтрации.

Статистический анализ полученных результатов включал методы статистического описания и проверки статистических гипотез. В пределах каждой выборки определяли среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение, ошибку среднего. Статистическую значимость различий при сравнении двух несвязанных выборок анализировали с помощью критерия Манна-Уитни. Статистический анализ осуществляли с помощью программ SPSS Sigma Stat 3.5, SPSS 13.0 и в электронных таблицах Excel.

Результаты и обсуждение

Развитие синдрома малого сердечного выброса в послеоперационном периоде характеризовалось снижением доставки O_2 в ткани, явлениями гипоксии, нарастанием лактацидемии, метаболического ацидоза. В группе А (n=8), проведение ГДФ начинали в первые сутки после операции, продолжительность сеанса определяли по стабилизации гемодинамики, а в группе Б – на вторые-третьи сутки после операции. В группе Б (n=11), к моменту проведения ГДФ нарушения транспорта кислорода носили менее

выраженный характер (табл.4). Длительность сеанса ГДФ составила от 12 до 24 часов.

После проведения ГДФ в обеих группах было отмечено улучшение состояния больных, проявляющееся в виде стабилизации гемодинамики и снижения дозы симпатомиметиков, у некоторых больных осуществляли снижение симпатомиметиков вплоть до их отмены (табл. 4). Более значимое снижение симпатомиметиков отмечено в группе А. В группе Б снижение симпатомиметиков не имело достоверных различий и носило временный характер. В группе А к моменту проведения ГДФ отмечены повышенные показатели лактата. В группе Б показатели лактата в первые сутки после операции были соизмеримы с группой А, но к моменту проведения ГДФ эти показатели имели тенденцию к снижению (табл. 4). После проведения ГДФ в группе Б на первые сутки отмечено снижение дозы симпатомиметиков и азотемии. Нарастание сердечной слабости в последующие дни приводило к увеличению кардиотонической поддержки симпатомиметиками. Уровень азотемии в первые сутки после операции имел незначительные различия в обеих группах ($143 \pm 4,8$ ммоль/л в группе А и $168,6875 \pm 3,4$ ммоль/л в группе Б). На вторые сутки в группе А после проведения ГДФ уровень креатинина не нарастал, в то время как в группе Б, где ГДФ в первые сутки не проводилась, отмечен достоверный рост креатинина, который снижался после проведения ГДФ. На вторые сутки после ГДФ отмечен рост азотемии, что служило основанием к проведению повторных сеансов ГДФ (рис. 1).

Максимальное количество сеансов ГДФ, необходимое для коррекции состояния у одного больного, составило 5. В среднем, в группе А было проведено 14 процедур или 1,75 процедуры на одного больного, в группе Б – 32 процедуры или 3,2 процедуры на больного, что на наш взгляд определяло продолжительность состояния нестабильной гемодинамики с наличием циркуляторной гипоксии.

Увеличение мембранных высвобожденных микрочастиц в группе Б перед сеансом гемодиализа объясняется продолжительностью периода

между операцией и моментом проведения сеанса ГДФ, во время которого назначалась терапия, направленная на коррекцию гемодинамических нарушений и циркуляторной гипоксии. В обеих группах после проведения сеансов ГДФ было зарегистрировано достоверное снижение количества МВМ, экспрессирующих CD62E и CD62L, в периферической крови (рис. 2).

Важным индикатором системных нарушений при критических состояниях является возникновение и прогрессирование неврологического дефицита, в частности когнитивной дисфункции. Значительный вклад в развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции внесли предшествующие события, обусловленные атеросклеротическим повреждением церебральных сосудов. В наших исследованиях когнитивная дисфункция в первые сутки не оценивалась, так как невозможно дифференцировать остаточную медседацию и наличие истинной когнитивной дисфункции. У больных группы А когнитивная дисфункция не наблюдалась. У пациентов группы Б на вторые сутки после операции АКШ у 5 больных выявлено нарушение когнитивных функций (по Канадской неврологической шкале от 1,5 до 2 баллов). После проведения ГДФ у 4 больных отмечено частичное восстановление неврологического статуса (до 4-5 баллов). После проведения сеанса ГДФ нами установлено достоверное снижение уровня МВМ, экспрессирующих CD62E и CD62L.

Известно положительное влияние ГДФ на параметры гемодинамики [1, 5, 6, 9], многими исследователями активно поддерживается гипотеза о растворимых медиаторах, снижение концентрации которых в периферической крови с помощью ГДФ оказывает благоприятный клинический эффект [1, 8]. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что эффективность гемофильтрация может быть увеличена за счет раннего её применения [4]. На наш взгляд, еще одним важным эффектом, достигаемым при применении ГДФ, является элиминация из периферической крови мембранных высвобожденных микрочастиц, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии. Это

способствует прерыванию механизма патогенеза эндотелиальной дисфункции и воспалительного ответа за счет снижения вероятности развития событий, связанных с взаимодействием МВМ лейкоцитарного, эндотелиального и тромбоцитарного происхождения с клетками крови и эндотелия.

Таким образом, элиминация мембранных высвобожденных микрочастиц, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии, является одним из важных факторов, определяющих терапевтический эффект гемодиафильтрации, при критических состояниях. Больным после АКШ при гемодинамической нестабильности, с показателями уровня мембранных высвобожденных микрочастиц, несущими на своей поверхности молекулы клеточной адгезии (для CD62E - выше 2,7%, для CD62L - выше 2,9%), показано применение гемодиафильтрации.

HEMOFILTRATION AS A METHOD TO ELIMINATE MEMBRANE DISAGGREGATED MICROPARTICLES FROM BLOOD SERUM AT CRITICAL CONDITIONS

Abstract. The paper presents new approaches to correct critical conditions by hemofiltration to eliminate membrane disaggregated microparticals from blood serum.

Key words: membrane disaggregated microparticles, critical conditions, hemofiltration.

Литература

1. Bellomo R., Kellum J.A., Gandhi C.R. et al. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol.161. – P.1429-1436.
2. Boulanger C.M., Scoazec A., Ebrahimian T. et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 22. – P. 2649-2652.

3. Chironi G.N., Boulanger C.M., Simon A. et al. Endothelial microparticles in diseases // *Cell Tissue Res.* – 2009. – Vol. 335, № 1. – P.143-151.
4. Honore M., Jamez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.28. – P.3581–3587.
5. Laurent I, Adrine C., Vinsonneau C. et al. High-volume hemofiltration after out of hospital cardiac arrest: a randomized study // *J. Am. Coll Cardiol.* 2005. – Vol. 46. – P. 432-437.
6. Laurent I., Monchi M., Chiche J.D. et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40 – P.2110–2116.
7. Marja J., VanWijk E., VanBavel A. et al. Microparticles in cardiovascular diseases // *Cardiovascular Research.* – 2003. – Vol. 59. – P. 277-287.
8. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // *Lancet.* – 2000. – Vol.356. – P.26-30.
9. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis // *Artif Organs.* – 2003. – Vol.27. – P.792– 801.
10. Sabatier F., Camoin-Jau L., Anfosso F. et al. Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence // *J. Cell Mol Med.* – 2009. – Vol.13, № 3. – P. 454-471.