Цель работы — улучшение результатов хирургического лечения детей с врожденными пороками сердца (ВПС) путем проведения адекватной иммуностимулирующей терапии.В качестве иммуномодулятора использовали тимоген, который вводили внутримышечно в суточной дозе 10 мкг/кг под строгим иммунологическим контролем. Как показали проведенные наблюдения, иммуномодулирующая терапия тимогеном, будучи составной частью комплексного лечения больных ВПС, вызывает существенное возрастание Т-лимфоцитов уже в раннем послеоперационном периоде за счет увеличения числа клеток с хелперно-индукторными свойствами, что сопровождается повышением иммунорегуляторного индекса. Тимоген способствует также увеличению общего количества Т-лимфоцитов. Оптимизация Т- и Б-клеточных звеньев иммунитета обусловливает выраженный саногенетический эффект. Имеется положительная корреляция между гемодинамическим и иммунологическим профилем до операции и на всех этапах лечения.

Опыт комплексного лечения детей раннего возраста с врожденными пороками сердца

А.А.Дюжиков, И.В.Дударев, Г.М.Перелыгина, А.И.Кислицкий, Г.И.Старовойтенко, С.Г.Бурлаков

Ростовский областной центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии

Врожденные пороки сердца (ВПС) — нерешенная проблема современной мировой кардиохирургии. Смертность к годовалому возрасту достигает около 40%. При этом частота критических состояний обратно пропорциональна возрасту. За последние годы проведены широкие исследования по изучению иммунного статуса у больных с ВПС в зависимости от их вида и возраста больных. Вместе с тем, несмотря на значительные достижения сердечно-сосудистой хирургии в области радикальной коррекции ВПС, весьма актуальными по-прежнему остаются вопросы разработки подходов к объективной оценке иммунного статуса у больных с ВПС, до- и послеоперационной коррекции иммунитета наиболее адекватными состоянию детей иммуномодуляторами.

Целью настоящей работы явилось улучшение результатов хирургического лечения детей с ВПС путем проведения адекватной иммуномодулирующей терапии. Для решения поставленных задач нами обследовано 127 больных с ВПС в возрасте от года до 7 лет, находящихся на лечении в РОЦКССХ за период с января 1988 по июль 1997 гг. Большинство составили дети в возрасте от 1 года до 4 лет, причем распределение их по полу было примерно одинаковым. Преимущественное большинство составили больные, радикально прооперированные по поводу ВПС и получавшие стандартную терапию. Все больные были распределены в двух клинических подгруппах в зависимости от выбранного метода оперативного вмешательства: в условиях искусственного кровообращения (79) и без ИК (48).

Для сравнения эффективности иммуномодулирующей терапии помимо группы детей с ВПС, радикально прооперированных в комплексе с иммуномодуляцией (41 чел.), изучались особенности иммунного статуса у 86 детей, которым было выполнено традиционное лечение (ТЛ), а именно, радикальная коррекция по одной из двух методик. Наиболее тяжелый контингент составили больные (17 чел.) с гемодинамически значимыми пороками сердца (компенсированными и субкомпенсированными), с недостаточностью кровообращения IIБ-III степени, с высокой легочной гипертензией, дыхательной недостаточностью I-II степени (по классификации, принятой в ИССХ им. А.Н.Бакулева), уровень сатурации $SaHbO_2$ в периферической артериальной крови которых составил 74±5,1%.

Иммунотерапия проводилась больным в процессе предоперационной подготовки курсом в течение 4–5 дней. В качестве иммуномодулятора использовали тимоген. Препарат вводили внутримышечно в суточной дозе 10 мкг/кг массы под строгим иммунологическим контролем. Побочных действий препарата нами не отмечено.

Для характеристики гемодинамики малого и большого круга кровообращения, функционального класса и уровня компенсации порока у детей в изучаемых группах в динамике обследования и последующего хирургического лечения проводились следующие исследования: электрокардиография в стандартных отведениях, фонокардиография, радиокардиография, доплер-эхокардиография, реовазография,

спирография, нормальная реопульмонография, капнография, рентгенография органов грудной полости в трех проекциях, капилляроскопия, зондирование сердца и сосудов.

С целью оперативной информации за состоянием кардиогемодинамики в раннем послеоперационном периоде постоянно регистрировались следующие параметры: артериальное давление систолическое, артериальное давление диастолическое, артериальное давление среднее, центральное венозное давление, определяемые прямым методом, а также сердечный индекс (СИ), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление (ОПС) ультразвуковым методом в реальном масштабе времени, транскутанная оксиметрия. Содержание O_2 крови (Co_2) определяли по формулам:

$$C_aO_2 = 1{,}39 \cdot Hb \cdot \frac{S_aO_2}{100} + 0{,}0031 \cdot p_aO_2 \text{ мл/л},$$

$$C_vO_2 = 1{,}39 \cdot Hb \cdot \frac{S_vO_2}{100} + 0{,}0031 \cdot p_vO_2 \text{ мл/л},$$

где 1,39 — константа Гюффнера.

Кислородный баланс определяли с помощью тетраполярной реографии по Тищенко в модификации Пушкаря (4, 26) по транспорту O_2 (TO_2):

$$TO_2 = \frac{СИ \cdot C_aO_2}{1000}, \text{ мл/(мин·м}^2\text{)}.$$

Потребление O_2 рассчитывали по формуле:

$$TO_2 = \frac{D_{(a\text{-}v)}C_{O2} \cdot СИ}{1000}, \text{ мл/(мин·м}^2\text{)},$$

где $D_{(a\text{-}v)}C_{O2}$ — артериовенозная разность по содержанию (в г/л).

Коэффициент экстракции O_2 рассчитывался нами по формуле:

$$КЭК = \frac{D_{(a\text{-}v)}C_{O2}}{C_vO_2} \%.$$

Параллельно на всех этапах обследования, хирургического лечения и послеоперационного периода проводились стандартные лабораторные исследования крови, мочи, принятые в РОЦКССХ. Все исследования проводились в динамике на следующих этапах: исходный — у больных до операции, после операции — на 3, 7, 14 и 30-е сутки.

Прооперировано 127 чел., из них у 79 выполнена радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения. Больных оперировали с использованием многокомпонентной тотальной анестезии по принятой в нашем центре методике. Из числа наблюдаемых умерло 6 чел. Причиной смерти была острая сердечная слабость (3 больных), фатальное нарушение сердечного ритма и проводимости (2), острый вторичный раневой хирургический сепсис (1). С профилактической целью антибиотики назначали всем больным, у которых планировалась операция в условиях ИК или имплантация пейсмекера. Курс антибиотикотерапии наряду с сердечными гликозидами, кардиотониками, поляризующей смесью, аналгетиками, назначаемыми по показаниям, проводили и в послеоперационном периоде до нормализации лабораторных и клинических показателей.

Состояние клеточного иммунитета оценивали с помощью иммунологических тестов I-II уровня. Субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови проводили иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител (МКА), изготовленных Институтом иммунологии (ЛТ1+, ЛТ4+, ЛТ8+, panB+, B-IgG+, B-IgM+, B-IgA+). Оценивалось значение иммунорегуляторного индекса (ЛТ4+/ЛТ8+).

Результаты иммунологических исследований обработаны с использованием программы для статистической обработки STADIA V5.0.

У всех больных, оперированных в условиях ИК, в дооперационном периоде наблюдались достоверно сниженные в сравнении с нормативными значениями показатели TO_2 (405±15 мл/(мин·м²)) и VO_2 (112±5,3 мл/(мин·м²)), в то время как коэффициент экстракции (КЭК) оставался высоким (38±3,9%), что свидетельствовало об исходно повышенной кислородной задолженности тканей. При этом в группе больных с гемодинамически значимыми ВПС и оперированных в условиях ИК также наблюдались исходно низкие, в сравнении с нормативными, показатели СИ (3,1±0,6 л/(мин·м²)), УИ (40,2±8,4 мл/(мин·м²)), МОК (4,8±1,1 л/мин).

Соответственно иммунный статус в дооперационном периоде у больных с ВПС также характеризовался достоверно сниженными относительными и абсолютными значениями Т-РОК и ЛТ1+ клеток в сопоставлении с нормативными значениями во всех клинических подгруппах. Причем наиболее низкий уровень Т-РОК и ЛТ1+ клеток как в относительных, так и в абсолютных значениях, а также ЛТ4+/ЛТ8+ отмечен нами у больных с гемодинамически значимыми пороками сердца и, соответственно, с более выраженной артериальной гипоксемией, в то время как иммунорегуляторный индекс у них практически не отличался от нормы у оперированных по закрытой методике.

Очевидно, что инверсия ЛТ4+/ЛТ8+ объясняется как снижением выхода в циркуляцию Т-хелперов (Тх) и повторными инфекциями, так и функциональной недостаточностью кластеров дифференцировки (CD4+) Тх или присутствием активированных CD8+. Это отражает глубокие структурно-метаболические изменения в тимусе и свидетельствует об имеющейся иммунной недостаточности вилочковой железы и сопровождается выраженными сдвигами в поддержании субпопуляции лимфоцитов и иммуноглобулинов в крови у больных с ВПС.

Между тем изучение уровня В-РОК и panB+ клеток показало, что относительное их значение у больных с ВПС было выше нормы во всех клинических подгруппах, что, на наш взгляд, свидетельствует о наличии глубоких нарушений в системе циркулирующих Т- и В-лимфоцитов у детей с изучаемой пато-

логией. При этом уровень В-лимфоцитов (Вл) с рецепторами IgG+, IgM+, IgA+ носил разнонаправленный характер. Очевидно, существующий дисбаланс Вл с рецепторами IgG+, IgA+, IgM+ исходного фона в целом отражает нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета у больных с ВПС. Характер этих изменений в определенной степени зависит от возраста и гемодинамической характеристики порока сердца.

Высокий уровень Вл у данной категории больных, с нашей точки зрения, определяется преимущественным преобладанием субпопуляций с мембранными рецепторами IgG+, IgM+, IgA+. У больных, оперированных в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде отмечались достоверно сниженные в сравнении с нормативными показатели значения VO_2 (107±6,7 мл/(мин·м^2)) и TO_2 (387±14,8 мл/(мин·м^2)), в то время как КЭК снижался менее 22%, что свидетельствовало о нарушении отдачи O_2 тканям.

В группе больных с гемодинамически значимыми ВПС, оперированных в условиях ИК, отмечались критические значения СИ (2,7±0,4 л/(мин·м^2)), УИ (39±6,2 мл/(мин·м^2)), МОК (3,8±0,8 л/мин) в раннем послеоперационном периоде ремоделирования кровообращения с последующей нормализацией гемодинамического профиля преимущественно к концу месяца после операции: СИ (4,1±0,7 л/(мин·м^2)), УИ (66,4±8,2 мл/(мин·м^2)), МОК (6,2±1,4 л/мин).

Отмечена достоверная коррелятивная связь гемодинамического и иммунологического профиля в до- и послеоперационном периоде, что выразилось в практически однонаправленном изменении гемодинамических и иммунологических показателей.

Сопоставление динамики Т-РОК и ЛТ1+ клеток как в относительных, так и в абсолютных значениях выявило однонаправленный характер их изменений в раннем послеоперационном периоде вне зависимости от вида оперативного вмешательства. Однако более выраженная депрессия изучаемых показателей преобладала у оперированных в условиях ИК. В дальнейшем постепенная нормализация Т-РОК и ЛТ1+ клеток доминировала во всех возрастных группах при обоих вариантах оперативного вмешательства. Между тем наиболее выраженные ранние позитивные изменения Т-РОК определены в абсолютных значениях у оперированных по обеим методикам в возрасте 6–7 лет, а наименее выраженные — в возрастной группе 1–5 лет.

В этой связи небезынтересно отметить, что наиболее выраженное снижение %ЛТ1+ регистрировалось на третьи сутки у больных с ВПС, перенесших операцию в условиях ИК. Это, очевидно, связано с углублением лимфопении и уменьшением уровня клеток, экспрессирующих panT-клеточный маркер ЛТ1+, а также с выраженностью субпопуляционного дисбаланса на фоне массивной терапии антибиотиками и гормональными препаратами, обладающими, как известно, иммунодепрессивными свойствами. Следует подчеркнуть, что у оперированных в условиях ИК на протяжении всего послеоперационного периода в целом сохранялась выраженная депрессия абсолютного количества ЛТ1+ клеток, что выразилось в существенном снижении этого показателя в сопоставлении с нормой во всех изучаемых возрастных группах.

Таким образом, у оперированных по закрытой методике (в отличие от оперированных в условиях ИК) в отдаленном послеоперационном периоде отмечалась динамика роста Т-лимфоцитов (Тл) с цитотоксическими функциями. Эти изменения слабо коррелировали с характером изменения уровня Тл по тесту спонтанного розеткообразования и тесту определения лимфоцитов, экспрессирующих ТЛ1+ клеточный маркер. Динамика соотношения ЛТ4+/ЛТ8+ клеток во всех изучаемых возрастных группах у больных с ВПС характеризовалась однонаправленной тенденцией в сопоставлении с исходно-фоновыми значениями и нормой на протяжении первой недели послеоперационного периода при обоих вариантах оперативного вмешательства, однако претерпевала в дальнейшем существенные различия, обусловленные, очевидно, дисбалансом CD4+ и CD8+.

В целом у больных с ВПС, прооперированных по закрытой методике, на фоне умеренного субпопуляционного дисбаланса мы не наблюдали достоверной инверсии иммунорегуляторного индекса ни в одной из изучаемых возрастных групп на протяжении всего послеоперационного периода, тогда как у оперированных в условиях ИК в первые две недели после операции во всех возрастных группах регистрировался низкий иммунорегуляторный индекс, очевидно, за счет выраженного дисбаланса CD4+ и CD8+, который, однако, не восстанавливался до нормы и в последующие сроки наблюдения.

Независимо от изучаемой возрастной группы и характера оперативного вмешательства у больных с ВПС отмечалась сходная динамика относительного количества В-лимфоцитов, экспрессирующих panB+ рецептор. При этом на третьи сутки у прооперированных в условиях ИК процент panB+ клеток снижался до минимальных значений во всех возрастных группах в сопоставлении с исходным фоном, а также с нормой в группе 1–3 года.

Соответственно у оперированных по закрытой методике также регистрировалось снижение процента panB+ клеток до минимума в сопоставлении с дооперационным уровнем. Однако в сравнении с нормой процент panB+ оказался существенно сниженным только в группе 1–3 года.

Представленные данные свидетельствуют о существовании субпопуляционного дисбаланса Вл, экспрессирующих IgG+, IgM+, IgA+ клеточные маркеры на всем протяжении послеоперационного периода во всех без исключения возрастных группах как у оперированных в условиях ИК, так и по закрытой методике. Причем следует подчеркнуть, что полной нормализации содержания B-IgG+, B-IgM+ и B-IgA+ клеток в отдаленные сроки наблюдения (вплоть до 30-х суток) не происходит, за исключением возрастной группы 4–7 лет, где у оперированных по обеим методикам преимущественно в абсолютных значениях колебания уровня Вл с мембранным рецептором B-IgG+, B-IgM+, B-IgA+ ограничивались возрастной нормой. Следовательно, субпопуляционный анализ под-

тверждает наличие иммунных нарушений (затрагивающих в основном клеточное звено) у больных с ВПС в динамике после радикальной коррекции порока.

У радикально прооперированных по поводу ВПС на фоне иммуноактивной терапии во всех рассматриваемых группах при обоих вариантах оперативного вмешательства нормализация относительного и абсолютного уровня Т-РОК и Тл, экспрессирующих ТЛ1+ маркер, наступала уже к концу первой недели после операции с максимумом на 14-е сутки и с сохранением оптимального уровня % Тл в последующие сроки наблюдения. Уровень CD8+ существенно возрастал начиная с раннего послеоперационного периода во всех возрастных группах независимо от вида оперативного вмешательства и в последующие сроки наблюдения сохранялся несколько повышенным, преимущественно в возрастной группе 6–7 лет.

Важно также отметить, что на фоне проводимой иммуномодулирующей терапии во всех без исключения возрастных группах независимо от вида оперативного вмешательства отмечалось нивелирование субпопуляционного дисбаланса между CD4+ и CD8+, следствием чего явилось увеличение иммунорегуляторного индекса, причем даже у оперированных в условиях ИК его нормализация прослеживалась уже к концу первой недели после радикальной коррекции порока с оптимизацией (в отличие от ТЛ) в последующие сроки наблюдения.

Уровень panB+ клеток в относительных и в абсолютных значениях при обоих вариантах оперативного вмешательства, в отличие от ТЛ, в раннем послеоперационном периоде колебался в пределах нормальных значений, тогда как в возрастной группе 1–3 года абсолютный уровень panB+ клеток соответствовал ТЛ у прооперированных в условиях ИК и существенно превысил, в отличие от ТЛ, нормативные значения у прооперированных по закрытой методике.

Наиболее рельефные изменения в динамике B-IgA+ клеток на фоне проведения иммуноактивной терапии регистрировались в абсолютных значениях на третьи сутки после операции. В связи с этим небезынтересно отметить, что уровень Вл с мембранным рецептором IgA+ аналогично ТЛ снижался в сопоставлении с исходным фоном во всех возрастных группах у прооперированных по обеим методикам, причем, в отличие от ТЛ, значительно превышая норму у оперированных в условиях ИК, тогда как у оперированных по закрытой методике уровень B-IgA+ клеток значительно превысил норму в возрастной группе 1–3 года, но соответствовал норме в возрастной группе 4–7 лет. На 7–14-е сутки, в отличие от ТЛ, регистрировался большой размах колебаний процента B-IgA+ клеток при обоих вариантах оперативного вмешательства с оптимизацией их значений к 30-м суткам независимо от возрастной группы.

Таким образом, сопоставление данных анализа клеточного звена иммунитета у больных с ВПС, радикально прооперированных по открытой и закрытой методике на фоне иммуноактивной терапии, с данными традиционного лечения выявило существенные различия между этими двумя методами. Как показывают наши исследования, иммуномодулирующая терапия препаратом тимоген, будучи составной частью комплексного лечения больных с ВПС, вызывает существенное возрастание общего количества Тл уже в раннем послеоперационном периоде преимущественно за счет увеличения содержания клеток с хелперно-индукторными свойствами, что сопровождается достоверным повышением значения иммунорегуляторного индекса. Выявлен иммуномодулирующий эффект тимогена и в отношении популяции Вл. Увеличение общего количества В-клеток происходит, по-видимому, преимущественно за счет субпопуляции Вл с мембранными рецепторами IgG+, IgM+, IgA+ и носит, с нашей точки зрения, позитивный характер. Между тем в этой связи следует особо подчеркнуть, что в третьей клинической подгруппе на 14-е сутки после радикальной коррекции ВПС в возрастной группе 4–7 лет и на 30-е сутки в группе 1–3 года — динамика общего количества Вл определялась, в целом, уровнем В-лимфоцитов с мембранными рецепторами IgG+ и IgA+.

Выводы

1. В генезе расстройств метаболизма у больных с ВПС раннего возраста одно из ведущих мест занимает снижение иммунной реактивности, в основе которой на фоне возрастной недостаточности иммунитета лежит сложный комплекс нарушений гомеостаза (обусловленный воздействием на организм продуктов извращенного в условиях гипоксии обмена веществ), значительно ограничивающих амплитуду иммунного ответа. Это позволяет говорить о закономерности изменений показателей иммунитета у больных с ВПС в зависимости от типа порока, состояния гемодинамики и возраста.

2. В дооперационном периоде наиболее значительные сдвиги, свидетельствующие об угнетении как клеточного, так и гуморального иммунитета, найдены у больных с гемодинамически значимыми пороками сердца и высокой задолженностью по кислороду в артериальной крови, которые в последующем были оперированы в условиях ИК, тогда как менее выраженные изменения иммунного статуса обнаружены у больных, нозологический тип порока которых не требовал проведения радикальной коррекции в условиях ИК, и имеющих удовлетворительные исходные гемодинамические характеристики с умеренной артериальной гипоксемией.

3. На фоне проводимой иммуномодулирующей терапии у больных с ВПС, радикально прооперированных как в условиях ИК, так и по закрытой методике, уже в раннем послеоперационном периоде наблюдается оптимизация (вплоть до нормальных и субнормальных значений) большинства из изучаемых иммунологических параметров, причем в большей степени это затрагивает Т- и В-клеточные звенья иммунитета. Это обусловливает выраженный саногенетический эффект иммуномодуляторов общего действия.

4. Отмечена достоверная коррелятивная связь гемодинамического и иммунологического профиля как в до-, так и на разных этапах послеоперационного периода.