

УДК 616.9-08-071(076.5)

## ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

© 2023 г. М. С. Соловьева<sup>1</sup>, В. М. Земсков<sup>1</sup>\*, М. Н. Козлова<sup>1</sup>, Н. С. Шишкина<sup>1</sup>,  
А. В. Балбуцкий<sup>1</sup>, А. Н. Куликова<sup>1</sup>, В. С. Демидова<sup>1</sup>, А. М. Земсков<sup>2</sup>,  
В. А. Попов<sup>1</sup>, Г. П. Плотников<sup>1</sup>, А. В. Шаранда<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

<sup>2</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

\*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.04.2023 г.

После доработки 25.04.2023 г.

Принята к публикации 25.04.2023 г.

На ограниченном контингенте пациентов, умерших и выживших после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения рассмотрена общая неспецифическая адаптационная реакция – стресс, развивающаяся при последовательной реализации стадий “тревоги”, “резистентности” и “разрешения”. Рассмотрены иммунные маркеры стрессовой реакции, ее неоднозначные изменения у умерших пациентов и выписанных из клиники с улучшением здоровья. Обнаружены интересные инновации в изменении состояния у пациентов, которые могут быть использованы в оценке и прогнозировании исхода кардиохирургических вмешательств, а также в обосновании использования иммуномодулирующей терапии при альтернативных клинико-иммунологических изменениях состояния здоровья.

**Ключевые слова:** адаптационный синдром, искусственное кровообращение, кардиохирургические операции

**DOI:** 10.31857/S0042132423050071, **EDN:** RDLHAM

### ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационные патологические процессы, возникающие после кардиохирургических операций, “запускаются” как самой хирургической травмой, так и благодаря контактам собственных клеток крови с циркуляторным контуром аппарата искусственного кровообращения (ИК) (Кнаак et al., 2019). Биологически инертные покрытия контуров ИК и применение современных конструкций оксигенаторов не оберегают от негативных последствий, таких как гипоперфузия и системный воспалительный ответ, приводящих к различным осложнениям вплоть до летального исхода. Литературные данные свидетельствуют о большом количестве работ, посвященных изучению послеоперационных осложнений с позиции общих регуляторных механизмов. Любое осложнение, возникшее в результате оперативного вмешательства, рассматривается либо как частичный срыв адаптации, либо как неспособность организма адаптироваться к повреждению с возможным летальным исходом (Садчиков и др., 2010; Severn, 2001).

Данное сообщение посвящено ретроспективному анализу изменения параметров иммунного статуса и биохимических показателей крови больных, умерших после кардиохирургического вмешательства, проводившегося в условиях ИК, для возможного выявления характеристик, указывающих на развивающиеся фатальные события.

С этой целью выполнено сравнительное изучение изменения исследуемых показателей у умерших больных и у больных, которые впоследствии выписались из отделения с улучшением состояния здоровья. Причем можно думать, что сравнительное исследование будет результативным только тогда, когда оцениваемые группы характеризуются определенной объективной общностью. Иными словами, для того чтобы разобраться, в чем разница между изменением исследуемых показателей у умерших больных и у больных, которые в итоге выжили, необходимо понять, что их объединяет.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано и прооперировано 24 больных с различной сердечно-сосудистой патологи-

ей. У этих больных для элиминации негативных последствий ИК при различных типах кардиохирургического вмешательства использовалась методика продолженной высокообъемной управляемой гемофильтрации.

До операции (в день ее проведения) и после кардиохирургического вмешательства на 3 и 10 сут проводили клинико-биохимическую и иммунологическую оценки состояния здоровья больных.

Выполняли фенотипический анализ лимфоидных и фагоцитарных клеток методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител (АТ) фирмы “BD Biosciences, Becton, Dickinson and Co.” (USA), мечеными ФИТЦ (флуоресцеин изотиоцианат) или ФЭ (фикоэритрин), на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, USA), для идентификации моноцитов использовали АТ CD14-ФЭ (Земсков и др., 2015). При проведении фенотипического анализа оценивали формулу крови стандартным методом, выполняли аппаратные биохимические исследования общего белка, альбумина, глюкозы, лабораторные параметры — лейкоцитоз, температуру тела, частоту сердечных сокращений и дыхания,  $\text{PaCO}_2$ . Для построения графиков во всех случаях анализа содержания клеток с различными иммунными маркерами у пациентов использовали только статистически значимые различия, определяющие степень иммунной недостаточности или стимуляции, метод анализа достоверности этих степеней разработан нами ранее (Земсков и др., 1997, 2015). Сначала определяли отклоняющиеся иммунные параметры между группами достоверных различий с 2–3 уровнями иммунодефицита (состояние иммунной недостаточности — СИН) или иммуностимуляции (состояние иммунной стимуляции — СИС) по разработанному нами интервалу значений статистического метода, причем достоверным различием считалось превышение или снижение нижней или верхней границ колебаний показателей данного маркера в группе здоровых доноров на  $\geq 34$ –66% (2 СИН или СИС) и на  $\geq 66\%$  (3 СИН или СИС).

На момент проведения операции все больные находились в удовлетворительном состоянии. В изученном аспекте не было выявлено существенных изменений в биохимическом и иммунном статусе больных. Повышенные значения отдельных показателей были связаны с коморбидным состоянием больных.

В результате проведенного лечения 22 пациента выписаны домой с улучшением состояния здоровья, 2 больных умерли.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из литературы известно, что течение послеоперационного периода и его исход зависят от иммунных и адаптационных реакций организма. Про-

следим, как менялись клинико-биохимические и иммунные показатели умерших больных с позиции оценки адаптационных реакций организма, вызванных хирургическим вмешательством.

Отметим, что адаптационные или приспособительные реакции развиваются в ответ на какое-либо патогенное или интенсивное физиологическое воздействие на организм и направлены на поддержание постоянства внутренней среды, на функционирование всех органов и систем, необходимое для сохранения жизни.

Данные литературы свидетельствуют, что в ответ на хирургическое вмешательство, наркоз, обширные травмы, бактериальную интоксикацию в организме формируется общая неспецифическая адаптационная реакция — стресс (Селье, 1960; Овечкин, 2008). Она характеризуется автоматизмом, однотипностью и стандартностью реакций, которые не зависят от вида воздействия, а только от его силы, точнее, длительности (Селье, 1979; Гаркави и др., 1990).

Г. Селье (1960, 1979) охарактеризовал стресс как неспецифическую реакцию на любое предъявленное требование к организму. В современной медицине разграничивают их, как носящих физиологический характер и обеспечивающих функционирование организма в пределах нормы (стресс), от требований, которые способствуют развитию деструктивных изменений в организме вплоть до гибели (Загуровский, 2015). Г. Селье обозначал такие изменения, как дистресс, что означает “истощение”, “недомогание”, “горе” (Селье, 1979). В настоящее время оптимальным является использование термина “стрессорная реакция”. Это реакция человека на какое-либо воздействие, приводящее к дезорганизации адаптационного механизма регуляции, развитию патологического состояния и возможной гибели (Загуровский, 2015). Агенты, способные вызвать эту реакцию, называются стрессорами или стресс-факторами.

В своем исследовании мы будем пользоваться термином “стрессорная реакция” т.к. априори любое хирургическое вмешательство может привести к развитию патологического состояния или даже гибели больного.

Стрессорная реакция в своем развитии проходит три стадии: стадию тревоги, резистентности и разрешения. Выраженность и длительность каждой стадии зависят от силы действия стрессорного фактора и врожденной приспособляемости организма.

Первая стадия стрессорной реакции — это стадия тревоги. Основная задача такого периода получить в короткие сроки энергию для борьбы с повреждающим фактором, причем она осуществляется за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В этот период основным действующим фактором являются глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников, в большей степени кортизол. Именно он играет ключевую роль в развитии адаптации. Он повышает мобилизацию и распределяет энергетические ресурсы

организма, усиливает глюконеогенез, вызывая повышение глюкозы в крови и ускоренную утилизацию аминокислот, за счет чего подавляется синтез белка. В периферической крови наблюдается лейкоцитоз, нейтрофилия, эозино- и лимфоцитоз. Подобная стадия возникает сразу после начала действия стрессорного фактора и развивается на протяжении 6–48 ч (Гаркави др., 1990; Загоровский, 2015; Мухина и др., 2022).

Анализируя на 3 сут после операции клинико-биохимические данные всех больных, можно выделить группу из 4 человек, у которых изменения исследуемых показателей свидетельствовали о развитии неспецифической адаптационной стрессорной реакции (рис. 1 и 2). В эту группу вошли и умершие больные (пациенты А и Б).

Неспецифическая адаптационная стрессорная реакция является ответной реакцией всего организма, включающей все его органы и системы (Гаркави и др., 1990). В работе представлена лишь часть ключевых показателей, характеризующих изменения в иммунной и биохимической системах крови, отражающих состояние белкового и углеводного обмена.

Как видно из рис. 1 и 2, у больных на хирургическое вмешательство развился комплекс изменений, характерных для первой стадии стрессорной реакции – лейкоцитоз, нейтрофилия, повышение уровня палочко-ядерных нейтрофилов, лимфоцитоз, отсутствие эозинофилов, резкое снижение количества общего белка и альбумина, повышенный уровень глюкозы (за исключением больного К, у которого уровень глюкозы к 3 сут снизился).

Таким образом, мы определили “группу сравнения” для анализа изменений клинико-биохимических показателей и показателей иммунного статуса умерших больных А и Б, которую составили пациенты К и Д. По законам научного исследования сравниваемые группы должны быть стандартизированы по каким-либо параметрам. Именно поэтому в нашем исследовании было выявлено, что только у больных А, Б, К и Д на 3 сут развился комплекс изменений, характерных для неспецифической адаптационной стрессорной реакции.

Отметим, что совсем не означает, что оперативное вмешательство не вызвало стресс-реакцию у других больных, поскольку, возможно, проведение продолженной высокообъемной управляемой гемофильтрации во время операции и после нее затормозило развитие этой реакции и ее проявления у других пациентов. Поэтому допустимо, что организм этих больных “ответил” другим типом адаптационной реакции (Колесник, 2020).

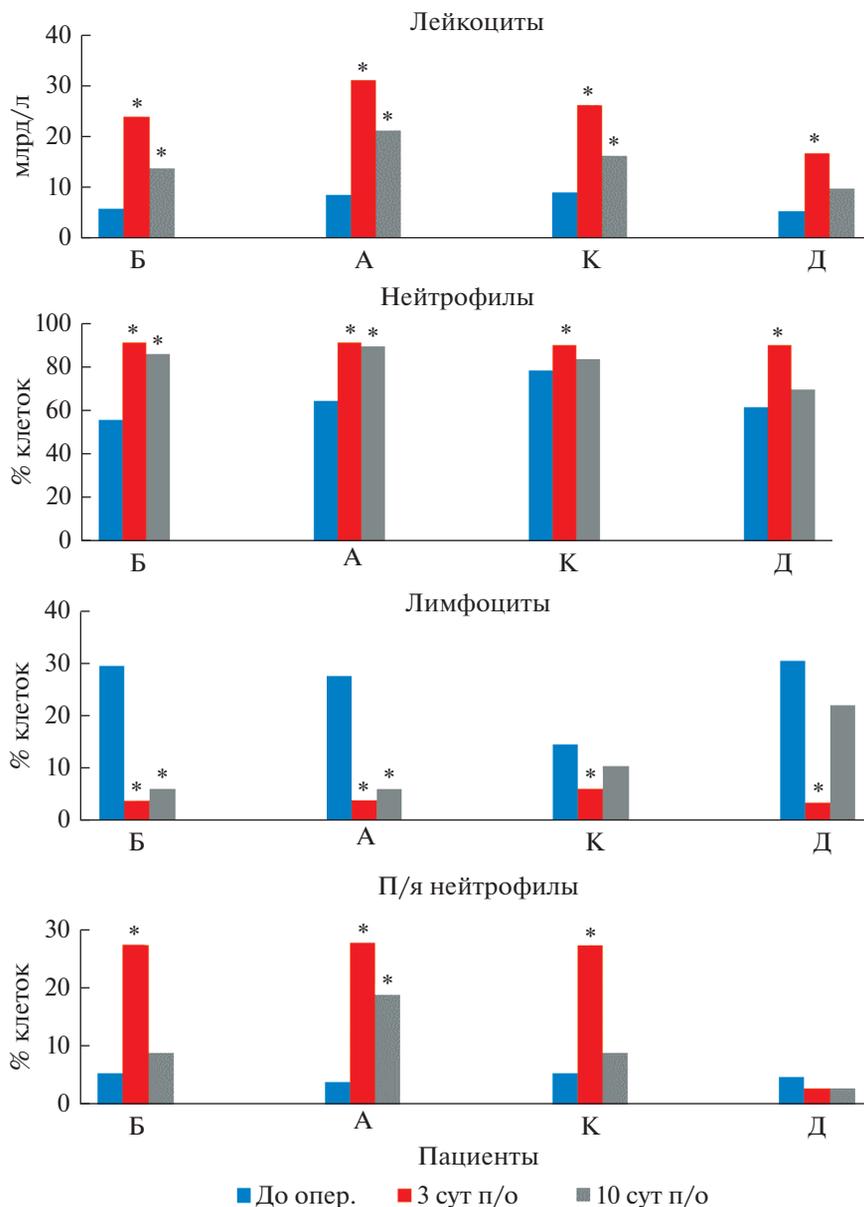
Нашей задачей в данном исследовании было изучение механизмов нарушения иммунного статуса при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Мы посчитали логичным оценить силу воздействия на организм по времени, в течение которого больные находились на искусственном кровообращении. Естественно, сила воздействия на организм при кардиохирургической операции

определяется не только временем нахождения на ИК. Сила воздействия по сути является суммарной величиной, составляющими которой оказываются наркоз, хирургическая травма, время нахождения на ИК и т.д. Еще раз отметим, что пациентам в процессе хирургического вмешательства проводили элиминацию негативных последствий ИК, вот почему в качестве стресс-фактора мы условно обозначили время пребывания на ИК. В табл. 1 больные расположены в порядке убывания времени, в течение которого находились на ИК. Причем, самое длительное время пребывания на ИК было у умерших больных Б и А, составляя соответственно 418 и 237 мин.

Несмотря на то, что это время у больных было разным, степень изменения показателей, представленных на рис. 1, была примерно одинаково высокой. Укажем, что соответствующие маркеры состояния организма у умерших пациентов А и Б существенно не отличались по величине значений от соответствующих показателей у больных К и Д, что является наглядным примером индивидуальной чувствительности к поражающему фактору. Однако это не касается резко сниженного содержания альбумина у пациента Б и нормального количества палочко-ядерных лейкоцитов у пациента Д, что в настоящее время объяснить не представляется возможным, хотя это может быть причиной индивидуальной реакции больного. Еще раз отметим, что разное время пребывания на ИК вызвало у пациентов однотипный комплекс изменений.

Стадию тревоги стрессорной реакции у больных К и умерших больных А и Б характеризует развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). В большинстве случаев по ряду сообщений он не имеет связи с инфекцией (Усов и др., 2008; Nigai, 2003), поскольку к этому сроку исследования (по крайней мере, в нашей работе) не было клинических доказательств существования инфекционного процесса у этих больных, а также выделения чистой культуры микроорганизмов из внутренних сред организма. Поэтому можно предположить, что в данном случае ССВО является отражением силы повреждающего фактора, то есть времени нахождения на ИК. Очень важно, что ССВО считается состоявшимся (Ивашенко и др., 2012; цит. по: Савельева, Гельфанд, 2006) при наличии хотя бы двух или более признаков, представленных в табл. 1, в которой дана их расшифровка.

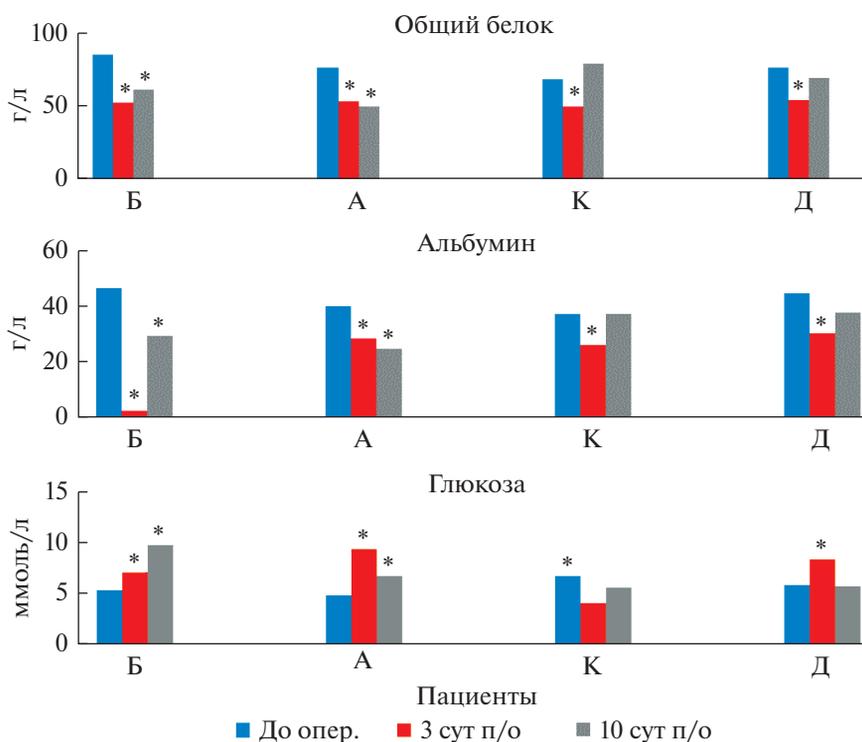
Так, у больного К и умерших больных А и Б на 3 сут отмечался лейкоцитоз свыше 20 тыс., количество палочко-ядерных лейкоцитов больше 20%, частота сердечных сокращений превышала 90 ударов в минуту. Напомним, что значительный лейкоцитоз, левый сдвиг в лейкоцитарной формуле косвенно свидетельствуют о высоком уровне кортизола в крови, тем самым подтверждая тяжелое поражающее действие стрессорного фактора (Ивашенко и др., 2012). Отметим, кстати, что у пациента Д стадия тревоги стрессорной реакции не сопровождалась развитием ССВО, что объясняется ниже.



**Рис. 1.** Динамика маркеров врожденного иммунитета у пациентов, подвергнутых кардиохирургической операции в условиях ИК. Большие буквы обозначают начальную букву фамилии конкретных пациентов, у которых иммунные маркеры были проанализированы в дооперационный период и через 3 и 10 сут после него (здесь и на рис. 3). По оси ординат – содержание клеток в соответствующих единицах (здесь и на рис. 2 и 3). Звездочка над столбиком обозначает достоверные различия маркера в сравнении с показателями у доноров.

Поражающее действие стрессорного фактора было гораздо сильнее у пациента К и у умерших больных А и Б, чем у пациента Д. В связи с этим допустимо предположить, что иногда реакции, развивающиеся в стадию тревоги, а именно системный воспалительный ответ, могут оказаться такой силы, что сами способны выступать в роли повреждающего фактора, вызывающего альтернативную реакцию иммунной системы. Можно думать, что именно в этот период представляется обоснованной терапевтическая модуляция воспалительного ответа, и в этом смысле оказывается оправданным и необ-

ходимым применение иммуномодулирующей терапии. Известно, что вектор эффекта подобной терапии зависит от исходного уровня клинко-иммунологического состояния пациента (Васильев, Коляда, 1990; Земсков, Новиков, 2019). Высокие или даже сниженные значения показателей, характеризующих стадию тревоги стрессорной реакции, по-видимому, будут снижаться или возрастать под действием иммуномодулирующей терапии, тем самым “приглушая” излишнюю, разрушительную силу ответной воспалительной реакции. Очень четко это было нами показано при использовании им-



**Рис. 2.** Динамика биохимических маркеров у пациентов, подвергнутых кардиохирургической операции в условиях ИК. Большие буквы обозначают начальную букву фамилии конкретных пациентов, у которых биохимические маркеры были проанализированы в дооперационный период и через 3 и 10 сут после него.

муномодулирующей терапии габриглобином ожогового сепсиса у пациентов, когда изменения иммунных маркеров врожденного и адаптивного иммунитета характеризовались альтернативными векторами модификаций (Земсков и др., 2012; Zemskov et al., 2017). Так, иммунные маркеры врожденного иммунитета – общие лейкоциты, сдвиг формулы крови влево, индекс эндогенной интоксикации, гиперсодержание  $CD70^+$ -лимфоцитов, экспрессирующих активационный маркер суперсемейства ФНО- $\alpha$ ,  $Gr$  с экспрессией “септического” маркера  $CD64^+$  при септическом процессе характеризовались резкой гиперактивацией. В то же время иммунные маркеры адаптивного иммунитета – общие лимфоциты, естественные киллеры, в том числе и естественные Т-киллеры, регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты),  $HLA-DR^+$ -моноциты и уровни иммуноглобулинов отличались развитием глубокого дефицита. Крайне важно, что применение иммунозаместительной терапии габриглобином в значительной степени нивелировало отмеченные изменения иммунной системы, тем самым подтверждая высказанную нами идею о целесообразности использования иммуномодуляции при резких альтернативных модификациях иммунной системы под влиянием в том числе и стрессовых реакций.

В нашем исследовании мы выделили группу больных из 4 человек, которая по анализу измене-

ния клинко-биохимических показателей была охарактеризована как группа больных, у которых к 3 сут после хирургического вмешательства развился комплекс изменений, характерный для стресс-реакции.

Оценивая показатели клеточного иммунитета этих больных, мы делали акцент только на показатели, которые могли характеризовать развившуюся стрессорную реакцию, то есть изменяться однотипно в ответ на чрезвычайное для организма воздействие. Они представлены на рис. 3.

Как видно, на 3 сут после операции происходило одновременное повышение лимфоцитов с экспрессией  $CD21$ , моноцитов с экспрессией  $CD16$ -маркеров и гранулоцитов с экспрессией  $CD64$  у больных. Исключение составляет пациент Д, у которого содержание моноцитов с экспрессией  $CD16$  не изменялось. У этого же больного отсутствовали и признаки системного воспалительного ответа.

Анализируя данные рис. 3, можно отметить, что изменения показателей клеточного иммунитета у умершего больного Б были такие же, как и у остальных пациентов в группе, только сдвигались к 10 сут после операции.

Логично задаться вопросом, чем отличаются реакции клеточного иммунитета у умерших больных от всех остальных пациентов в группе. В этом смысле обращает на себя внимание резкое снижение содержания  $CD3^-$  и  $CD4^-$ -лимфоцитов у умершего больного А. У другого погибшего паци-

**Таблица 1.** Маркеры синдрома системного воспалительного ответа у пациентов после кардиохирургического вмешательства (по: Савельева, Гельфанд, 2006; Иващенко и др., 2012)

Показатель	Пациенты после оперативного вмешательства							
	Б		А		К		Д	
	сутки после оперативного вмешательства							
	3 сут	10 сут	3 сут	10 сут	3 сут	10 сут	3 сут	10 сут
	продолжительность искусственного кровообращения (мин) во время операции							
	418		237		199		156	
Лейкоцитоз >12 тыс.	24.1	14.1	31.3	24.4	26.5	16.4	16.97	10.1
Молодые, незрелые формы нейтрофилов (п/я, метамиелоциты) >10%	27.5 п/я	15.5 (9-п/я, 4,5-миелоцитов, 2-метамиелоцита)	28 п/я	19 п/я	27.5 п/я	9 п/я	3 п/я	3 п/я
Температура тела > 38°C	36.7°C	36.5°C	36.6°C	36.3°C	36.6°C	36.5°C	37.6°C	36.7°C
ЧСС > 90/мин	130/мин	80/мин	100/мин	100/мин	100/мин	81/мин	78/мин	95/мин
ЧДД > 20/мин	–	–	–	–	16/мин	17/мин		
РаСО <sub>2</sub> < 32 мм рт. ст.	42 мм рт. ст.	34 мм рт. ст.	33 мм рт. ст.	24 мм рт. ст.			50 мм рт. ст.	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые изменения маркеров.

ента Б снижение этих показателей было более постепенным и достигало максимума к 10 сут. Оно также не было столь значительным, как у пациента А, но было ниже границы нормы. У других пациентов снижение маркеров было незначительным и оставалось в пределах физиологических колебаний, то есть нормы.

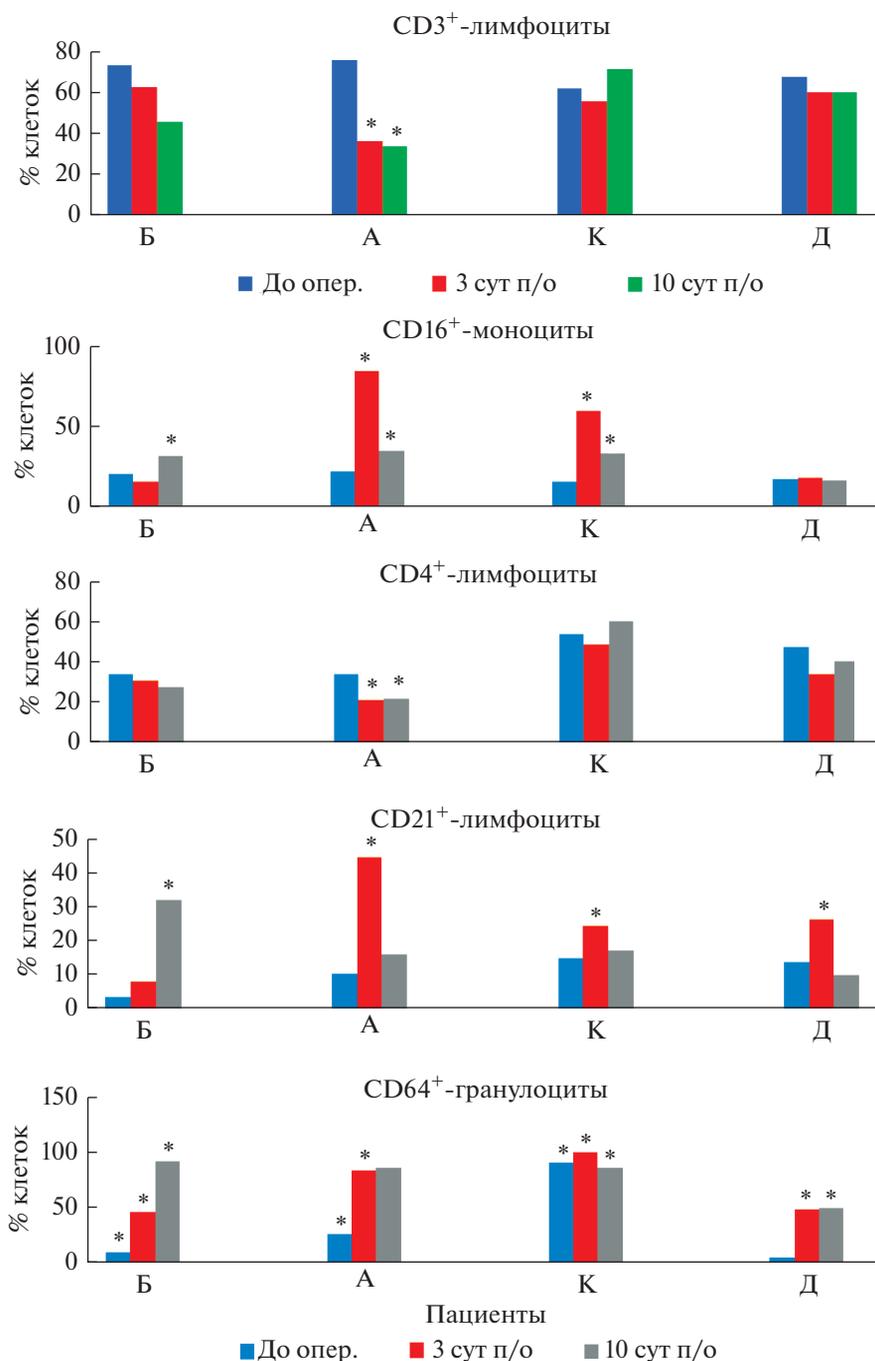
Недостоверные изменения содержания клеток с экспрессией иммунных маркеров CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> на лимфоцитах у больных Б, К и Д, по-видимому, не свидетельствуют о малой информативности их оценки. Это объясняется тем, что иногда важнее учитывать не достоверность колебаний отдельных показателей, а их взаимосвязь и тенденцию изменения. В литературе имеются сведения о том, что изменения соотношения субпопуляций в процессе развития того или иного заболевания могут не выходить за пределы нормы, что указано в обзоре по фенотипам клеток (Пичугина, 2006; Травникова и др., 2009). В этой связи мы отметили одновременное повышение содержания лимфоцитов с экспрессией CD21<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-моноцитов, более выраженное для гранулоцитов с экспрессией “септического” маркера CD64<sup>+</sup> и снижение CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на 3 сут после кардиохирургического вмешательства. Такая одновременность и однотипность изменений иммунных маркеров клеточного иммунитета наблюдалась только у больных, у которых к 3 сут после оперативного вмешательства развился симптомакомплекс, характерный для стрессорной реакции. Подобная взаимосвязь параметров иммунного статуса и биохимических показателей естественно вносит определенный вклад в раскрытие механизмов развития неспецифической адаптационной стрессорной реакции при хирургической патологии.

Естественно следует помнить, что наши результаты получены при анализе маркеров у небольшого контингента больных и, возможно, имеют определенную долю непреднамеренной случайности. Однако, для исключения такого вывода необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, на 3 сут после кардиохирургической операции в условиях ИК у определенной группы больных был выявлен комплекс изменений, характерных для неспецифической адаптационной стрессорной реакции, которые касаются в наибольшей степени выживших пациентов К и Д и умерших А и Б.

Напомним еще раз, что неспецифическая адаптационная стрессорная реакция характеризовалась признаками системного воспалительного ответа у больного К и у умерших пациентов А и Б, и однотипными изменениями маркеров клеточного иммунитета (повышение содержания моноцитов с экспрессией CD16<sup>+</sup>-маркеров, CD21<sup>+</sup>-лимфоцитов и CD64<sup>+</sup>-гранулоцитов). Выраженность проявлений этих реакций была примерно одинаковой у данных больных. Достоверное снижение содержания лимфоцитов с экспрессией CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-маркеров наблюдалось только у умерших больных А и Б. В то же время, у умершего больного Б подобные изменения показателей клеточного иммунитета сдвигались к 10 сут после операции. У больного Д не отмечалось признаков развития системной воспалительной реакции и повышения моноцитов с экспрессией CD16<sup>+</sup>-маркера.

Как известно, стадия тревоги, стрессорной реакции сменяется стадией устойчивости (резистентности). Наступление этой фазы происходит тогда, когда адаптационные возможности организма соизмеримы с силой стрессорного фактора (Мухина и др., 2022).



**Рис. 3.** Динамика клеточных маркеров адаптивного иммунитета у пациентов, подвергнутых кардиохирургической операции в условиях ИК.

Если действие стрессорного фактора, в нашем случае время пребывания на ИК, не угрожало жизни больного, то есть было не чрезмерно сильным, то организм с помощью собственных сил и лечебных мероприятий сопротивляется ему, адаптируется, и признаки реакции тревоги постепенно уходят.

Время нахождения на ИК при хирургическом вмешательстве вызвало у пациентов Д и К и умерших больных А и Б однотипный комплекс изме-

нений, характерный для стрессорной реакции, однако требования, которые “предъявляло” ИК к приспособительной способности организма больных было разным. Оно не было угрожающим для жизни больных Д и К и оказалось совместимым с возможностями адаптации этих пациентов к последствиям ИК. Видимо, по этой причине к следующему сроку клинико-лабораторного исследования организм больных нивелировал признаки реакции

тревоги, вызвав наступление стадии резистентности, адаптации к повреждающему действию ИК. К 10 сут у этих пациентов нормализовались и клинико-биохимические показатели (рис. 1, 2).

У пациента К показатель общих лейкоцитов еще оставался повышенным, однако он был значительно ниже, чем на 3 сут после операции. Умершие больные А и Б дольше всех находились на искусственном кровообращении. Причем время нахождения на ИК у них было самым продолжительным среди всех больных, участвовавших в исследовании. Крайне важно, что к 10 сут у умерших больных не произошло восстановление клинико-биохимических показателей, как и признаков системного воспалительного ответа (рис. 1). Иными словами, организм пациентов еще “не вышел из реакции тревоги”. Это означает, что организм умерших больных А и Б, по-видимому, плохо приспособился к стресс-фактору (ИК), продолжая адаптироваться, затрачивая все больше энергетических и пластических материалов, но при этом его ресурсы скорее всего постепенно исчерпывались, и к 10 сут были зарегистрированы признаки полиорганной недостаточности (энцефалопатия, почечно-печеночная недостаточность). Это подтверждается также повышенным уровнем креатинина, мочевины и общего билирубина.

Исследование показателей клеточного иммунитета на 10 сут после операции выявило нормализацию содержания CD21<sup>+</sup>-лимфоцитов до исходного уровня у всех пациентов, тогда как уровень CD16<sup>+</sup>-моноцитов снизился, но все же еще оставался высоким. Содержание CD64<sup>+</sup>-гранулоцитов регистрировалось на достаточно высоком уровне у всех пациентов, а у умерших больных А и Б количество CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов практически сохранялось без изменений.

Следует отметить, что не все исследуемые иммунные маркеры клеточного иммунитета пришли в норму у больных, вышедших из реакции тревоги, что может быть связано с формированием в стадии резистентности специфических реакций, характерных для стресс-фактора (время нахождения на ИК), которые накладываются на общий “неспецифический” фон (Гаркави, 1990; Васильев, Коляда, 1990).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное сравнительное исследование позволило установить клинико-лабораторные события, которые объединяли больных А, Б и К, Д по развитию общей адаптационной реакции, то есть в ответ на кардиохирургическое вмешательство в послеоперационный период развился комплекс изменений, характерный для неспецифической адаптационной стресс-реакции (лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение палочко-ядерных нейтрофилов, лимфопения, отсутствие эозинофилов, повышение уровня глюкозы, снижение общего белка и альбумина, повышение

содержания CD21<sup>+</sup>-лимфоцитов и CD16<sup>+</sup>-моноцитов, CD64<sup>+</sup>-гранулоцитов и снижение CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у больного А при тенденции к снижению CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов Б, К и Д). В то же время умершие пациенты А и Б дольше всех в группе находились на искусственном кровообращении во время кардиохирургической операции; комплекс изменений, характерный для неспецифической адаптационной стресс-реакции у умерших больных А и Б сохранялся в течение всего срока исследования в отличие от больных К и Д; синдром системного воспалительного ответа наблюдался у умерших больных А и Б во все сроки исследования в отличие от больных К и Д. В то же время из литературы известно, что более выраженное снижение содержания CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> отмечается у пациентов с более сильной воспалительной реакцией, что и наблюдалось у умерших больных А и Б и что является неблагоприятным прогностическим признаком (Ярец, 2020).

Наконец, отметим, что пациенты К и Д благополучно были выписаны из стационара с улучшением состояния здоровья на 3 сут после последнего исследования. В то же время через 10 дней после последнего исследования умер пациент А, а через 33 дня пациент Б.

Надеемся, что полученные результаты позволят внести определенный вклад в изучение роли реакций адаптационного синдрома в оценке состояния больного, прогнозировании течения кардиохирургического вмешательства и целесообразности иммуномодулирующей терапии, тем более, что ее высокая эффективность при альтернативных изменениях иммунной системы в условиях тяжелой ожоговой травмы четко обоснована нами ранее (Земсков и др., 2012; Zemskov et al., 2017).

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках Программы плановых исследований НИР в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского (Москва) и в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Разрешения от каждого из включенных в исследование участников и информированное добровольное согласие не требуются, поскольку пациенты подвергались исследованиям в плане оказа-

ния медицинской помощи, предусмотренной Минздравом России в условиях стационарного лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Васильев Н.В., Коляда Т.И.* Закон исходного уровня Вильдера и влияние иммуномодуляторов на иммунитет. Реабилитация иммунной системы // Тез. 2-го междунар. симп. Цхалтубо, 1990. С. 15.
- Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1990. 223 с.
- Згуровский В.М.* Стресс и его последствия // Новости медицины и фармации в мире. 2015. № 6. 535 с.
- Земсков А.М., Новиков В.Е.* Неортодоксальные феномены клинической иммунологии: неортодоксальные феномены иммунокоррекции // Вестн. Воронежского ин-та выс. технол. 2019. № 2 (29). С. 10.
- Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н. и др.* Изучение клинко-иммунологической эффективности иммунозаместительной терапии габриглобином при лечении ожоговой болезни и ее осложнений // Рос. мед. журн. 2012. № 5. С. 216–222.
- Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н. и др.* Иммунная диагностика септических осложнений при ожогах // Успехи соврем. биол. 2015. Т. 135 (6). С. 531–541.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И.* Доступные методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных // Клин. лаб. диагностика. 1997. № 3. С. 3–4.
- Иващенко В.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С. и др.* Стресс и синдром системного воспалительного ответа // Эксперим. и клин. урол. 2012. № 4. С. 20–22.
- Колесник Е.А.* Стресс-реакция как защитный иммунный механизм, направленный на восстановление гомеостаза организма // Вестн. Челябинского ГУ. Образование и здравоохранение. 2020. № 4 (12). С. 5–14.
- Мухина Е.М., Магламян А.А., Луцкий М.В.* Общий адаптационный синдром. Стресс и адаптация // Eur. J. Nat. Hist. 2022. № 6. С. 47–52.
- Овечкин А.М.* Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регион. анестезия и лечение острой боли. 2008. Т. 2 (2). С. 49–62.
- Пичугина Л.В.* Изменение фенотипа лимфоцитов при некоторых патологиях: обзор литературы. М.: ЗАО БиоХимМак, 2006. 36 с.
- Садчиков Д.В., Пригородов М.В., Вартамян Т.С.* Периоперационные осложнения у пациентов высокого анестезиолого-операционного риска (обзор литературы, часть I) // Саратовский науч.-мед. журн. 2010. Т. 6 (3). С. 561–565.
- Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960. 254 с.
- Селье Г.* Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 125 с.
- Сепсис в начале XXI века / Ред. В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд. М.: Литтерра, 2006. 176 с.
- Травникова О.Е., Добродеева Л.К., Мартынова Н.А., Калинин А.Г.* Модель комплексной оценки иммунных реакций человека // Экол. человека. 2009. № 8. С. 44–49.
- Усов В.В., Обьдейников Т.Н., Тарасов А.Е., Горшеев А.Н.* Оценка иммунного статуса у тяжелообожженных // Тихоокеанский мед. журн. 2008. № 1. С. 53–55.
- Ярец Ю.И.* Интерпретация результатов иммунограммы. Практ. пособие для врачей. Гомель: ГУ “РНПЦ РМиЭЧ”, 2020. 38 с.
- Hirai S.* Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. V. 9 (6). P. 365–370.
- Knaak C., Vorderwülbecke G., Spies C. et al.* C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder // Acta Anaesthesiol. Scand. 2019. V. 63. P. 1282–1289.
- Zemskov V.M., Alekseev A.A., Kozlova M.N. et al.* Changes in the immune system depending on the stage of burn disease and the area of thermal destruction. Immunoglobulin replacement therapy with gabriglobin // Int. J. Rec. Sci. Res. 2017. V. 8 (2). P. 15653–15662.
- Severn A.* Time to light the grey touchpaper! The challenge of anaesthesia for elderly // Br. J. Anaesthesia. 2001. V. 87. P. 533–536.

## Dynamic Changes in the Immune Status and Biochemical Markers of the Blood in Patients after Cardiac Surgery in Conditions of Artificial Circulation

M. S. Solovyova<sup>a</sup>, V. M. Zemskov<sup>a, \*</sup>, M. N. Kozlova<sup>a</sup>, N. S. Shishkina<sup>a</sup>, A. V. Balbutskiy<sup>a</sup>, A. N. Kulikova<sup>a</sup>, V. S. Demidova<sup>a</sup>, A. M. Zemskov<sup>b</sup>, V. A. Popov<sup>a</sup>, G. P. Plotnikov<sup>a</sup>, and A. V. Sharanda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

\*e-mail: arturrego@yandex.ru

On a limited contingent of patients who died and survived after cardiac surgery under conditions of artificial circulation, a general nonspecific adaptive reaction is considered — stress, which develops during the sequential implementation of the “anxiety stage”, “resistance” and “resolution”. The immune markers of the stress response, its ambiguous changes in deceased patients and those discharged from the clinic with improved health are considered. Interesting innovations in changes in patients have been discovered that can be used in assessing the condition of patients, predicting the outcome of cardiac surgery, and even substantiating the use of immunomodulatory therapy in alternative clinical and immunological changes in the state of health in patients.

**Keywords:** adaptation syndrome, cardiopulmonary bypass, cardiac surgery