



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-254-266

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА «ОТКРЫТОМ» СЕРДЦЕ

М.А. Кузьмичкина, В.С. Кавешников

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

• В статье представлен анализ работ по изучению системного воспалительного ответа, возникающего при кардиохирургических вмешательствах. Обсуждены данные исследований относительно возможной медикаментозной поддержки, а также результаты экспериментальных работ, направленных на снижение воспалительной реакции. Предлагаются технологические решения, способствующие уменьшению выделения цитокинов при использовании аппаратов искусственного кровообращения.

Резюме

Рост числа операций по хирургической реваскуляризации миокарда неизбежно связан с изучением предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза после аортокоронарного шунтирования. Последние десятилетия изучается проблема системного воспалительного ответа, поскольку цитокины играют важную роль в развитии неотложных состояний. Целью данной работы явился анализ литературы, посвященный изучению роли динамики цитокинов при аортокоронарном шунтировании. В статье представлены данные работ, отражающие важность изучения динамики фактора некроза опухоли α , интерлейкинов. Помимо этого, проанализированы данные о влиянии используемых типов аппаратов искусственного кровообращения на изменение концентрации цитокинов. Оценена возможность медикаментозной коррекции системного воспалительного ответа. Получены данные о возможности использования метилпреднизолона, колхицина, пентоксифиллина у кардиохирургических пациентов с целью снижения уровней провоспалительных цитокинов. Экспериментальные работы по применению аденозина и моноклональных антител к фактору некроза опухоли α представляются перспективными, поскольку отмечено уменьшение повреждения миокарда и легких. Многочисленные работы в данном направлении подтверждают необходимость поиска методов эффективной коррекции воспалительного ответа после хирургической реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова

Аортокоронарное шунтирование • Хирургическая реваскуляризация • Системный воспалительный ответ • Цитокины

Поступила в редакцию: 03.07.2024; поступила после доработки: 27.08.2024; принята к печати: 14.09.2024

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF ORGAN DYSFUNCTION DURING OPEN HEART SURGERY

M.A. Kuzmichkina, V.S. Kaveshnikov

Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Kievskaya St., 111a, Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

• The article presents an analysis of works on systemic inflammatory response that occurs during cardiac surgery, as well as research data on promising pharmacological strategies and the results of experimental research aimed at reducing the inflammatory response. Moreover, the authors proposed technological solutions to reduce the release of cytokines during cardiopulmonary bypass.

Для корреспонденции: Мария Анатольевна Кузьмичкина, kuzmariakuz@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Maria A. Kuzmichkina, kuzmariakuz@gmail.com; address: Kievskaya St., 111a, Tomsk, Russian Federation, 634012

Abstract

The increase in the number of surgical revascularization procedures is one of the many reasons for the study of predictors of poor long-term prognosis after coronary artery bypass grafting (CABG). Recently, the issues associated with systemic inflammatory response have become even more urgent since cytokines play an important role in critical conditions. The aim of this work was to analyze the available data on the role of cytokines in CABG. The article presents research data reflecting the importance of studying the changes in tumor necrosis α (TNF α) and interleukins (IL), and the analysis of data on the impact of the types of circulatory assist devices on changes in cytokine concentration. The authors evaluated the possible pharmacological strategies to reduce the systemic inflammatory response, and obtained data on the possibility of using methylprednisolone, colchicine, and pentoxifylline in cardiac surgery patients to reduce the levels of pro-inflammatory cytokines. Experimental studies on the use of adenosine and monoclonal anti-TNF α antibodies seem promising due to a decrease in myocardial and lung injury. Numerous studies in this area confirm the need to develop methods for effective reduction of the inflammatory response after surgical myocardial revascularization.

Keywords

Coronary artery bypass grafting • Surgical revascularization • Systemic inflammatory response • Cytokines

Received: 03.07.2024; received in revised form: 27.08.2024; accepted: 14.09.2024

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	РС – работающее сердце
ИК – искусственное кровообращение	СВО – системный воспалительный ответ
ИЛ – интерлейкин	ФНО α – фактор некроза опухоли α
ПОН – полиорганная недостаточность	

В последнее десятилетие отмечен рост числа операций на сердце, в частности хирургической ревазуляризации миокарда. Широко применяемый в настоящее время метод хирургического лечения коронарной болезни сердца способствует избавлению пациента от стенокардии, предотвращению развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, позволяя восстановить стандартную жизнедеятельность при данной патологии [1–4]. Наравне с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни больных после аортокоронарного шунтирования (АКШ) встает вопрос об улучшении долгосрочной эффективности данного метода лечения, что требует своевременной коррекции патологических состояний, способных снизить эффективность высокотехнологичного и дорогостоящего вмешательства [4, 5]. Последние годы активно обсуждается значение предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза АКШ. К основным предикторам неблагоприятного отдаленного прогноза относят возраст на момент операции старше 60–65 лет, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, многососудистый коронарный атеросклероз, наличие мультифокального атеросклероза, сниженную фракцию выброса левого желудочка (< 50%), индексную операцию коронарного шунтирования по поводу острого коронарного синдрома, наличие в анамнезе перенесенного острого

нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда, пластику левого желудочка [6].

Одним из нерешенных вопросов в современной кардиохирургии является системный воспалительный ответ (СВО) [7]. При операциях на «открытом» сердце выделяют несколько этапов, способствующих запуску системной воспалительной реакции, в частности подключение к контуру искусственного кровообращения (ИК), кардиоплегию и постперфузионное повреждение органов мишеней, возникающее после снятия зажима с аорты и восстановления естественного кровообращения. Большое значение для развития системной воспалительной реакции имеет хирургическая травма. К наиболее опасным осложнениям СВО относят повреждение легких, шок, развитие почечной и полиорганной недостаточности (ПОН) [8].

Воспаление является ответом организма на повреждение тканей и представляет собой быструю, контролируемую гуморальную и клеточную реакцию [8]. Наряду с кардиохирургическими операциями одной из наиболее частых причин СВО является сепсис. Большое внимание исследователей было адресовано изучению механизмов СВО инфекционного генеза. Предложенные в 1991 г. критерии диагностики СВО изначально рассматривались в рамках проблемы септических осложнений, а не асептического воспаления, наблюдаемого при кар-

диохирургических операциях [9, 10]. Однако позже стало очевидным, что такой же СВО может развиваться в отсутствие инфекции. Сегодня под СВО понимают генерализованную, неспецифическую воспалительную реакцию на повреждение независимо от запустивших ее факторов [8].

В прошедшие десятилетия проведен ряд исследований по изучению механизмов воспалительного ответа. Неоспорима важная роль цитокинов в развитии неотложных состояний и ПОН. Цитокины – это растворимые моно- и полипептиды, действующие в качестве медиаторов иммунной системы. Данные вещества вырабатываются множеством клеток, в частности активированными моноцитами, тканевыми макрофагами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками, в ответ на различные физиологические и патологические стимулы. Цитокины играют центральную роль в поддержании гомеостаза и обеспечивают широкий спектр межклеточных взаимодействий. Они действуют в экстрацеллюлярном пространстве, вырабатываются на поверхности клетки и сигнализируют другой клетке путем взаимодействия с расположенными на ее поверхности специфическими цитокиновыми рецепторами, запуская в ней дальнейшие реакции. Различные цитокины могут оказывать провоспалительные, противовоспалительные или иммуномодулирующие эффекты, поддерживая баланс между гуморальным и клеточным звеном иммунного ответа [8]. К провоспалительным цитокинам, согласно большинству источников, относятся интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли α (ФНО α), γ -интерферон и др. Противовоспалительное звено медиаторов включает антагонисты рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA), ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β и др [8]. ИЛ-10 – мощный ингибитор выработки ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 [11].

Интерес к цитокинам в сердечно-сосудистой хирургии отмечается на протяжении более 30 лет. Хотя причинно-следственные механизмы не до конца изучены, внимание исследователей привлек тот факт, что повышение уровня провоспалительных цитокинов тесно связано с развитием неблагоприятных исходов после кардиохирургических операций [8]. У пациентов, у которых развиваются критические осложнения, выявляют значительное повышение уровня цитокинов по сравнению с несложненным течением послеоперационного периода, в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и трансформирующий фактор роста β . [12]. Одновременное повышение уровня медиаторов с разнонаправленным действием позволяет предполагать, что прогноз после операций в условиях ИК зависит не столько от активности провоспалительных цитокинов, сколько от баланса между про- и противовоспалительными медиаторами [13].

С повышенным уровнем цитокинов у кардиохирургических больных связывают широкий круг клинически значимых проблем. В частности, повышенный послеоперационный уровень ИЛ-6 ассоциировался с развитием нарушения локальной сократимости левого желудочка и эпизодами ишемии миокарда [14], продолжительностью госпитального периода [15], риском развития послеоперационного делирия [16], выраженностью когнитивных нарушений в первую неделю после операции [17]. Кроме того, гипердинамический тип расстройства кровообращения, который может наблюдаться после операций на «открытом» сердце, по-видимому, связан с определенным профилем высвобождения медиаторов, в частности ИЛ-6 [18]. Плазменная концентрация ИЛ-6 в свою очередь коррелировала с длительностью ИК [16]. С концентрацией ИЛ-8 связывают развитие послеоперационной фибрилляции предсердий [19], когнитивных расстройств [17], а при уровне ФНО α > 20 пг/мл увеличивалась продолжительность интубации и медиастинального кровотечения [20]. При операциях в условиях ИК с активностью ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 связывают развитие рефрактерности миокарда к действию катехоламинов [21]. Увеличение плазменной концентрации ФНО α также ассоциируется со снижением сократимости миокарда у пациентов пожилого возраста, прооперированных в условиях ИК [8]. Есть данные, свидетельствующие о вовлеченности ИЛ-10 в развитие послеоперационной иммуносупрессии [22]. Повышенный уровень ИЛ-18 во время и после вмешательства на «открытом» сердце может способствовать развитию интерстициального фиброза, приводящего к повышению жесткости миокарда и развитию диастолической дисфункции левого желудочка [23].

Результаты многих исследований свидетельствуют о значимой роли ИК в развитии СВО у кардиохирургических больных. Известно, что процедура ИК признается моделью управляемой ишемии и реперфузии с дополнительными функциями кардиопротекции и прекондиционирования. Однако учитывая нефизиологичность данной процедуры, может запускаться ряд патологических механизмов, приводящих к развитию системного воспаления [8]. Так, кемеровскими учеными оценивалась динамика уровней ФНО α и ИЛ-1 β при операциях протезирования клапанов сердца в условиях ИК [24]. В исследование был включен 71 пациент, которому в последующем выполнено хирургическое лечение. По результатам исследования, уровень ФНО α повышался при отсутствии инфекционного фактора, что может расцениваться как ответ на повреждение, возникающее в условиях ИК. В группе без осложнений в послеоперационном периоде уровень ФНО α статистически значимо увеличился в 8,5 раза от исходного (с 13,7 до 117,0 пг/мл) и в 11 раз в группе

с ПОН (с 13,7 до 152,7 пг/мл). В группе с осложненным течением послеоперационного периода не отмечено динамики концентрации ИЛ-1 β (5,8 пг/мл в до- и послеоперационном периодах), в то время как у пациентов без осложнений данный показатель значимо повышался (с 1,8 до 3,1 пг/мл). Стоит указать, что исходный уровень ИЛ-1 β был значимо выше в группе с осложненным течением [24].

В работе самарской группы исследователей был сделан акцент на изучении про- и противовоспалительных цитокинов. Повышенный исходно уровень ИЛ-6 (21,4 пг/мл) может свидетельствовать об активности воспалительного процесса, вызванного системным атеросклерозом, а также другими причинами. Послеоперационная концентрация ИЛ-6 статистически значимо возростала до 47,2 пг/мл. Также отмечалась статистически значимая периоперационная динамика ИЛ-8 и ИЛ-10, однако уровень показателей оставался в пределах референсных значений [25].

Интересные результаты получены при сравнении системной воспалительной реакции у пациентов, оперированных в условиях ИК и на работающем сердце (РС). В одной из исследований был включен 91 пациент с ишемической болезнью сердца, перенесший АКШ в условиях ИК. Показано, что у всех больных наблюдался дисбаланс в виде повышения уровней ИЛ-1RA, ИЛ-6 и ИЛ-10, а также снижения ИЛ-12 [26]. В исследовании, выполненном в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, авторами также изучена динамика цитокинов среди различных групп кардиохирургических пациентов [27]. Аналогично результатам вышепредставленной работы, выявлено статистически значимое повышение концентрации ИЛ-6 сразу, через 6 и 24 ч после операции среди всех пациентов. Примечательно, что уровень ИЛ-10 значительно увеличивался у больных, оперированных на РС без применения ИК и кардиopleгии в условиях нормотермии, и при выполнении АКШ на РС в условиях нормотермии и параллельного ИК исходно, через 6 и 24 ч после операции. Кроме этого, выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи уровня ИЛ-8 и развития острой сердечной ($r = 0,45$) и полиорганной ($r = 0,55$) недостаточности, что указывает на значимую роль ИЛ-8 в развитии повреждения миокарда, а также ПОН [27].

В других работах также установлено повышение уровня ИЛ-6 после хирургической реваскуляризации как при операциях на РС, так и с использованием ИК [28]. В исследование был включен 41 пациент, 21 из них было выполнено АКШ на РС, 20 – АКШ с ИК. Исходно в обеих группах уровень ИЛ-6 был менее 2 пг/мл. В первые сутки после АКШ уровень ИЛ-6 возростал, составив 37 и 40 пг/мл ($p > 0,05$) соответственно, на 3-и и 7-е сут его уровень в группах также не различался. Схожие результаты отмечены в работе P. Biglioli и коллег [29].

Ученые пришли к выводу, что острый воспалительный ответ, наблюдаемый в обеих группах, является результатом хирургической травмы, а не ИК. Также в качестве обоснования отсутствия различий между группами высказано предположение о том, что выполнение операции на РС осуществляется в условиях нормотермии, что может ограничивать устойчивость миокарда к ишемии и повышать риск повреждения миокарда [30]. По мнению J. Litmathe и соавт., СВО развивается не в результате ИК, а в ситуации, когда эндотелиоциты и лейкоциты априори находятся в активированном состоянии. Такие обстоятельства способствуют нарушению микроциркуляции и развитию ПОН [31]. В отличие от вышеприведенных работ концентрация ИЛ-1RA, ИЛ-8 и ИЛ-10 была сравнительно выше в группе оперированных в условиях ИК по сравнению с операциями на РС [17], что контрастирует с результатами исследования [27] в отношении динамики ИЛ-10.

Продолжаются дискуссии о триггерах выработки цитокинов при операциях на «открытом» сердце. Большинство авторов едины во мнении, что первичным триггером является прямая активация системы комплемента, происходящая при контакте крови с неэндотелизированной поверхностью контура ИК [32, 33]. При данном процессе происходит повреждение форменных элементов крови, развивается оксидативный стресс, запускаются воспалительная реакция и антиоксидантные механизмы. Анализ экспрессии генов показывает, что данные процессы происходят практически одновременно и прекращаются при восстановлении естественного кровообращения [32]. Исследования показывают, что миокард, находящийся в состоянии кардиopleгии, а также исключенные из кровообращения легкие могут быть источниками интраоперационного повышения ИЛ-6 и ИЛ-8 во время ИК. [29]. Воспалительная реакция, которая развивается в ответ на подключение ИК, сопровождается генерализованной дисфункцией эндотелия, имеющей центральное значение в развитии расстройств микроциркуляции. Ключевую роль в механизме ее развития играют ФНО α и ИЛ-1 β . Данные медиаторы связываются с рецепторами на поверхности эндотелия и при участии транскрипционного фактора NF-kB активируют специфический набор генов, ответственных за выработку E-селектина, межклеточных молекул адгезии, ИЛ-8, необходимых в свою очередь для активации эндотелия [8]. В результате происходит снижение продукции NO и вазодилаторов простаглицлинового ряда, приводящее к ослаблению эндотелийзависимой вазодилатации [34]. Важнейшую роль в дальнейшем повреждении эндотелия играют механизмы клеточного иммунного ответа, в частности адгезия нейтрофилов к эндотелию. Полагают, что данный механизм может лежать

в основе секвестрации лейкоцитов, наблюдаемой при подключении ИК. Эндотелий возвращается в нормальное состояние и утрачивает адгезивные свойства вскоре после нормализации уровней цитокинов и комплемента [8].

Дополнительным триггером выработки цитокинов, по-видимому, выступают снижение эффективности гепарина и развитие гиперкоагуляции, наблюдаемое во время операции. Об этом свидетельствует тот факт, что среди пациентов, у которых впоследствии развился СВО, значительный рост плазменной концентрации ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 во время операции наблюдался через 30 мин после снижения эффективности гепарина. Авторы подчеркивают, что данный механизм особенно актуален в условиях ранее активированного воспалительного ответа [35]. Кроме того, при повреждении эндотелия посредством таких медиаторов, как ФНО α и ИЛ-1 β , стимулируется экспрессия тканевого фактора, активирующего внешний путь коагуляционного каскада. Есть данные об антагонизме между повышенными значениями ФНО α и активностью протеина С, что также способствует гиперкоагуляции [36].

На продукцию цитокинов могут влиять генетические факторы. В частности, полиморфизм гена ИЛ-6 (-572G > C, -174G > C) связывают с повышенной продукцией ряда цитокинов. Также широко распространенный однонуклеотидный полиморфизм гена ИЛ-18 (9 545T > G) ассоциирован с повышенной выработкой ИЛ-18 и ФНО α и обратно коррелировал с продукцией противовоспалительного ИЛ-10. При анализе активности матричной РНК в моноцитах показана повышенная активность генов ИЛ-6 и ИЛ-8, достигающая пика после окончания операции и приходящая в норму через 24 ч. По данным протеомного анализа, экспрессия отдельных цитокинов (ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-10) наблюдалась исключительно после ИК, тогда как в отношении других (ИЛ-6, γ -интерферон) схожая, но слегка отсроченная динамика определена при операциях на РС [37]. Кроме того, выявлена зависимость дооперационных уровней ИЛ-6 и ФНО α от длительности ишемической болезни сердца на момент операции с более высокими значениями данных показателей при быстром развитии заболевания [38].

По мнению большинства авторов, центральной причиной СВО является постперфузионный синдром, при котором происходит клинически значимое реперфузионное повреждение органов мишеней – головного мозга, почек, сердца, легких, печени. Восстановление перфузии при снятии зажима с аорты вызывает активацию ключевых показателей воспалительного ответа [8]. Реперфузия ишемизированного сердца может обуславливать повреждение миокарда. Данный процесс усугубляется тем, что во время операций на «открытом» сердце мио-

кард подвергается глобальной ишемической кардиооплегии. Реперфузионное повреждение миокарда активирует нейтрофилы, которые вызывают воспалительную реакцию, приводящую к образованию реактивных форм кислорода, высвобождению цитокинов и активации комплемента, что приводит к резкому усилению СВО и дальнейшему повреждению миокарда [39]. Реперфузия ишемизированного миокарда при АКШ приводит к значительному повышению плазменного уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и Е-селектина. Миокард может быть источником и других провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α и ИЛ-8 [29]. Ряд авторов полагают, что миокард, а не легкие является преобладающим источником высвобождения данных медиаторов при восстановлении естественного кровотока, в то время как легкие не высвобождают, а служат акцептором цитокинов при реперфузии. С этой точки зрения решающее значение в патогенезе СВО имеет не ИК, а ишемия миокарда [40].

Согласно устоявшейся точке зрения, повреждение легких неизбежно при операциях на сердце, проводимых в условиях ИК. Легкие особенно восприимчивы к повреждению по двум основным причинам. Во-первых, это единственный орган, пропускающий через себя весь сердечный выброс. Во-вторых, в связи с достаточно малым диаметром легочных капилляров (≤ 15 мкм) при прохождении по ним нейтрофилы подвергаются деформации, что способствует замедлению скорости, адгезии к эндотелию, приводящему к расстройству микроциркуляции [41]. Повреждение, возникающее во время операции, еще больше усугубляется реперфузионным повреждением по ее окончании [42]. При повреждении легких вследствие реперфузии помимо прочих показателей воспалительного каскада отмечается быстрое повышение концентраций ФНО α , γ -интерферона, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-18. Однако за развитие полного реперфузионного повреждения ответственны два ключевых компонента – ФНО α и транскрипционный фактор NF- κ B. Большинство перечисленных медиаторов высвобождаются альвеолярными макрофагами и участвуют в сложных механизмах межклеточного взаимодействия, способствуя, в частности, активации молекул адгезии, эндотелиоцитов, а также привлечению новых лейкоцитов в очаг воспаления. Важнейшим медиатором также является ИЛ-8, который инициирует высвобождение из активированных нейтрофилов в легкие ФНО α и γ -интерферона [43]. В отличие от других цитокинов концентрация ИЛ-8 повышается при восстановлении естественного кровотока. Через два часа после реперфузии уровень ИЛ-8 в легочной ткани обратно коррелировал с функцией легких [44]. В ответ на реперфузию повышается экспрессия ФНО α и ИЛ-1. Уровень данных цитокинов коррелирует со степенью секве-

страции нейтрофилов, отеком легких и проницаемостью капилляров, что свидетельствует об их важной роли в развитии реперфузионного повреждения легких на ранних стадиях [43].

После операций на «открытом» сердце повышение концентрации провоспалительных цитокинов наблюдается не только в плазме, но и в цереброспинальной жидкости. Отмечена прямая связь между уровнем таких медиаторов в цереброспинальной жидкости, частотой и степенью выраженности когнитивных нарушений. В ответ на реперфузионное повреждение центральной нервной системы происходит активация экспрессии генов, ответственных за выработку ряда провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α . Значимую роль данного медиатора в развитии послеоперационных когнитивных расстройств подтверждают данные экспериментальных исследований, в одном из которых периферическая блокада ФНО α снижала вероятность развития когнитивных нарушений у мышей. Показан значимый вклад в развитие послеоперационных когнитивных расстройств таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-8, γ -интерферон индуцируемый белок 10, моноцитарный хемотаксический белок 1 [17]. Помимо повышения уровней ИЛ-6, ИЛ-10 у пациентов с развившейся послеоперационной когнитивной дисфункцией, обусловленной нейровоспалением, наблюдалось повышение уровня фактора роста нервов через 24 ч с пиковым значением на 7-е сут после АКШ [45].

В результате системной воспалительной реакции может происходить повреждение печени и почек. Отмечается, что после ИК может наблюдаться снижение перфузии печени длительностью до 24 ч, возникающее в результате венозного застоя с последующим повышением уровня вазоконстриктора эндотелина. Есть данные о вовлеченности ФНО α и ИЛ-6 в развитие гепатоцеллюлярной дисфункции. Повреждение почек при кардиохирургических операциях может быть обусловлено как эффектами ИК, так и реперфузионным повреждением. Описано несколько механизмов, приводящих к почечной гипоперфузии в условиях ИК. Повышение уровня ФНО α способствует отложению фибрина в почечных клубочках, а также вазоконстрикции, что приводит к снижению фильтрационной функции почек [8, 46].

Определенный интерес представляет периоперационная динамика цитокинов. Сообщается о возможности умеренного повышения ряда медиаторов, в частности ФНО α и ИЛ-6, во время операции в условиях ИК [29]. Большинство цитокинов демонстрируют быстрый подъем в раннем послеоперационном периоде, за которым следует быстрый спад. Так, по данным I. Risnes и соавт. [33], наблюдалось 50-кратное повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 сразу после операции с

последующим возвращением к предоперационному уровню в течение двух дней. Есть сообщения о более ранней нормализации данного показателя – в течение 2–4 ч после операции [29]. Также относительно раннее повышение характерно для ИЛ-6 (в 4 раза), ИЛ-8 (в 6 раз), ФНО α (в 3,5 раза) и ИЛ-1 β (в 1,3 раза), но пик наблюдается несколько позже – через 2 ч после операции. В отличие от остальных медиаторов двукратное повышение уровня ИЛ-6 может сохраняться до двух недель после операции. Интересно отметить, что повышенный уровень ИЛ-6 выявлялся за 7 ч и достигал пика за 43 ч до повышения максимальных значений С-реактивного белка [47]. Постепенный рост в послеоперационном периоде характерен для ИЛ-8 с более интенсивной динамикой в ранние послеоперационные часы, наблюдаемой при использовании ИК. По сравнению с миниинвазивным АКШ послеоперационный рост ФНО α наблюдался как при использовании ИК, так и при вмешательствах на РС с тенденцией к более интенсивной динамике в группе ИК в раннем послеоперационном периоде. Динамика ИЛ-6 практически не различалась при АКШ в условиях ИК, на РС и миниинвазивных вмешательствах, при этом максимальные значения ИЛ-6 наблюдались в интервале 6–12 ч после операции [29]. Авторы подчеркивают, что именно ранний подъем противовоспалительного ИЛ-10 принципиально отличает динамику цитокинов при операциях на «открытом» сердце от профиля, характерного для инфекционных осложнений [8, 18, 33].

Авторы обращают внимание на возможности прогнозирования СВО у кардиохирургических больных. Отечественными исследователями предложен прогностический фактор развития осложненного СВО в виде повышенного дооперационного уровня ИЛ-10 и ИЛ-12 [26]. Определение растворимого рецептора ФНО р55 также может быть использовано в качестве прогностического маркера цитокинемии, СВО и ПОН при кардиохирургических операциях, проводимых в условиях ИК [48].

Изучены возможности различных подходов, направленных на снижение активности провоспалительных цитокинов при операциях на «открытом» сердце. При вмешательствах в условиях ИК селективное очищение кишечника приводило к сокращению содержания грамотрицательной микрофлоры, но не влияло на развитие эндотоксемии и периоперационную динамику цитокинов [49]. Тип вмешательства на «открытом» сердце не оказывал значимого влияния на уровни ИЛ-8 в течение 24 ч после операций, выполненных в условиях ИК [50]. Менее выраженная воспалительная реакция наблюдалась при операциях на аорте в условиях уменьшенного по сравнению со стандартным контуром ИК. Тем не менее такой подход не позволял полностью предотвратить развитие воспалительной реакции [51].

Оценено влияние пульсирующего режима ИК, производимого как роликовыми, так и центрифужными аппаратами ИК. Более низкие значения ИЛ-8 наблюдались в течение 18 ч после операции при использовании роликового ИК с пульсирующим режимом по сравнению с центрифужным неппульсирующим кровотоком. В других работах не выявлено разницы в динамике ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α между пульсирующим и неппульсирующим кровотоком, производимым как роликовыми, так и центрифужными аппаратами ИК. Также показаны более высокие значения противовоспалительного ИЛ-10 сразу и в течение 48 ч после операции при использовании пульсирующего режима ИК [52].

Предпринимались попытки технологического усовершенствования контура ИК с целью повышения биосовместимости. Так, использование ИК с поверхность-модифицирующими добавками не оказывало влияния на периоперационную динамику ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [53]. В другой работе ИЛ-6 и ФНО α снижались, а ИЛ-10 повышался при использовании оксигенаторов с полипептидным по сравнению с альбуминовым покрытием [54]. Применение экстракорпоральной гемосорбции с помощью устройства CytoSorb не влияло на периоперационную динамику ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [55]. Использование гемофильтра из сульфонируемого полиакрилнитрила по сравнению с фильтром из триацетатцеллюлозы сопровождалось более низкими значениями ФНО α и ИЛ-6, но не влияло на уровень ИЛ-10 и ИЛ-1RA на момент окончания ИК, что соотносилось с более благоприятной динамикой параметров дыхания и почечной функции [56]. Схожие результаты получены у детей [14].

Кардиотомная кровь содержит повышенный уровень различных медиаторов воспаления, в том числе ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8. Продемонстрировано, что «отмывание» крови из кардиотомного резервуара значительно снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 через 6 ч после ИК. Выявленный эффект продолжался менее 24 ч [42].

Одним из способов профилактики системного воспаления в настоящее время рассматривается гипотермическое ИК. Защитные эффекты гипотермии реализуются за счет ряда механизмов. Помимо метаболической супрессии, проявляющейся снижением скорости метаболических процессов и потребления кислорода, гипотермия замедляет высвобождение медиаторов воспаления [57]. Кроме снижения уровня медиаторов воспаления гипотермия также оказывает опосредованное влияние на развитие СВО в виде уменьшения скорости потока в аппарате ИК и снижения скорости дренажных насосов, способствующих травматизации форменных элементов крови [58]. В то же время имеются данные, демонстрирующие отсутствие влияния гипотермии на уровень провоспалитель-

ных цитокинов [59]. Противоречивые данные требуют более детального изучения эффектов гипотермии при ИК.

Изучалось влияние стратегии открытых легких и щадящих режимов вентиляции на динамику цитокинов. Обнаружено, что по сравнению с традиционным режимом вентиляции стратегия открытых легких не влияла на динамику ФНО α , ИЛ-6, но приводила к более быстрому снижению ИЛ-8 по окончании ИК [60]. Щадящий режим вентиляции не оказывал влияния на динамику ФНО α и ИЛ-6 [61].

Ряд исследований был посвящен влиянию медикаментозной терапии на периоперационную динамику цитокинов. Продемонстрирована возможность снижения уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α у кардиохирургических больных при лечении метилпреднизолоном [55, 62]. При этом лечение приводило к повышению уровня ИЛ-8 в спинномозговой жидкости. Данный препарат снижал уровни провоспалительных цитокинов более эффективно, чем гемосорбция, но не улучшал клинические исходы [55]. Высокие дозы метилпреднизолона не приводили к более выраженному снижению провоспалительных цитокинов у детей [63].

Использование колхицина сопровождалось повышенной экспрессией ИЛ-10 на 10-е сут после кардиохирургического вмешательства и коррелировало с меньшим риском послеоперационного плеврита [64]. Продемонстрированы более низкие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 при использовании в качестве анестетика десфлурана по сравнению с пропофолом [65]. По сравнению с севофлураном и фентанилом комбинация пропофола и морфина сопровождалась менее выраженной динамикой ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в течение 24 ч после операции в условиях ИК [66]. Аналогичные результаты в отношении трех данных медиаторов ранее получены при сравнении морфина с фентанилом, с менее выраженной динамикой в течение 3 ч после операции в группе морфина, но без значимого влияния на клинические показатели [67].

Наблюдались более низкие послеоперационные уровни ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8 при назначении пентоксифиллина перорально за 5 дней до операции [68]. Авторы объясняют полученные результаты протективным действием препарата в отношении миокарда и легких. Последние годы ведутся экспериментальные работы по применению аденозина с целью нейтрализации ФНО α и моноклональных антител к ФНО α для уменьшения повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии [69, 70]. При введении антител к ФНО α повреждение сосудов легких снижалось на 49% [71]. В определенной мере к снижению СВО может приводить назначение нитропрусида натрия. Более низкие значения ИЛ-6 наблюдались через 24 ч после окончания ИК

в группе лечения данным препаратом по сравнению с контролем [72]. Более низкие уровни цитокинов определены при назначении ингибиторов протеазы, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8 при лечении высокими дозами улинастатина [73] и ФНО α – при лечении апротинином [14].

Заключение

Цитокины играют центральную роль в механизмах регуляции СВО при операциях на «открытом» сердце. Повышение их уровня тесно связано с развитием клинически значимых, в том числе критических, осложнений. Ведущее значение в развитии СВО в результате использования ИК имеют ФНО α и ИЛ-1 β . При гиперкоагуляционном состоянии дополнительную роль могут играть ИЛ-6 и ИЛ-10. Для реперфузионного повреждения миокарда наиболее типично повышение ИЛ-1, ФНО α и ИЛ-6. При реперфузионном повреждении легких ключевая роль принадлежит ИЛ-1 и ФНО α на ранних и ИЛ-8 на более поздних стадиях данного процесса. ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 и γ -интерферон ассоциированы с развитием послеоперационного делирия и когнитивных расстройств. ФНО α и ИЛ-6 участвуют в развитии гепатоцеллюлярной дисфункции, а ФНО α и др. являются факторами повреждения почек. Дооперационные уровни ИЛ-10, ИЛ-12, растворимого рецептора ФНО р55 рассматриваются в качестве предикторов цитокинемии при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК. При быстро прогрессирующем течении ишемической болезни сердца отмечены более высокие дооперационные уровни ФНО α и ИЛ-6. Интенсивность динамики отдельных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) отчасти обусловлена генетически. В послеоперационном периоде наиболее раннее и мощное повышение характерно для ИЛ-10, ИЛ-8 и ИЛ-6. Менее интенсивная динамика типична для ФНО α и ИЛ-1. Уровень большинства цитокинов возвращается к дооперационному значению в течение 48 ч. Исключение составляет ИЛ-6, двукратное повышение которого может выявляться через 14–30 дней после операции. При операциях на РС отмечена менее выраженная динамика ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-10, в то время как для других цитокинов (ИЛ-6, γ -интер-

ферон) характерна схожая с операциями в условиях ИК, но более отсроченная динамика. Интенсивный рост противовоспалительного ИЛ-10, наблюдаемый по окончании операции, принципиально отличается динамику цитокинов при кардиохирургических вмешательствах от профиля, характерного для инфекционных осложнений. Ряд технологий позволяет снизить концентрацию цитокинов, в частности применение сокращенного контура ИК, оксигенаторов с полипептидным покрытием, гемофильтра из сульфонируемого полиакрилонитрила, отмывание крови из кардиотомного резервуара. Продемонстрирована возможность снижения уровня ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 при использовании метилпреднизолона, морфина, десфлурана, пентоксифиллина, протеазных ингибиторов улинастатина и апротинина. Благоприятное влияние на динамику отдельных цитокинов отмечено при применении колхицина, аденозина, моноклональных антител к ФНО α . В большинстве исследований достигнутое снижение уровня цитокинов ассоциировалось с отдельными положительными эффектами, но, как правило, существенно не влияло на клиническое течение послеоперационного периода.

Таким образом, цитокины действуют по принципу «один ко многим» [37], при котором один медиатор производит несколько эффектов, на каждый из которых в свою очередь влияет несколько разных цитокинов. Именно с этим связывают ограниченную эффективность вмешательств, нацеленных на подавление отдельных медиаторов. Перспектива дальнейших исследований, по-видимому, лежит в русле поиска узловых элементов сигнальных путей цитокинов, открытие которых позволит разработать новые методы лечения и профилактики системной воспалительной реакции.

Конфликт интересов

М.А. Кузьмичкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Кавешников заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кузьмичкина Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-5587-3947

Кавешников Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук руководитель лаборатории регистров сердечно-

Author Information Form

Kuzmichkina Maria A., MD, PhD, Researcher at the Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-5587-3947

Kaveshnikov Vladimir S., MD, PhD, Head of Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions

сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-0211-4525

and Telemedicine, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-0211-4525

Вклад авторов в статью

КМА – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВС – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KMA – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVS – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Керен М.А., Енокян Л.Г., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Казарян А.В., Морчадзе Б.Д., Терешина Ю.С. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. *Анналы хирургии*. 2012; 2: 15–21.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Москва: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015.
3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия - 2016. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Москва: НМЦССХ им. А. Н. Бакулева. 2017.
4. Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. *Клиническая медицина*. 2020; 98(4): 266–274. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274
5. Кондрикова Н.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Пациент после коронарного шунтирования: фокус на восстановление трудоспособности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 5 (107): 109–114. doi: 10.20333/2500136–2017–5–109–114
6. Кавешников В.С., Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Препараты отдаленного прогноза у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022; 18(6): 710–716. doi: 10.20996/1819–6446–2022–12–09
7. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворяндин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. *Анестезиология и реаниматология (Медиа сфера)*. 2021; 3: 94–102. doi: 10.17116/anaesthesiology202103194
8. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002; 97(1): 215–52. doi: 10.1097/0000542–200207000–00030.
9. Чарная М.А., Деметьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Кардиоспецифичные биомаркеры в кардиологии и кардиохирургии. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 3(3): 26–33.
10. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(1–2): 9–20.
11. Journois D., Israel-Biet D., Pouard P., Rolland B., Silvester W., Vohé P., Safran D. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology*. 1996; 85(5): 965–76. doi: 10.1097/0000542–199611000–00003.
12. Sablotzki A., Mann V., Simm A., Czeslick E. Changes in the cytokine network through ESCalating SIRS after heart surgery. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther*. 2001; 36(9): 552–9. doi: 10.1055/s-2001–17262.
13. McBride W.T., McBride S.J. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 1998; 11(1): 15–22. doi: 10.1097/00001503–199802000–00004.
14. Hill G.E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 1998; 12(2 Suppl 1): 21–5.
15. Ai A.L., Hall D., Bolling S.F. Interleukin-6 and Hospital Length of Stay after Open-heart Surgery. *Biol. Psychiatr. Psychopharmakol*. 2012; 14(2): 79–82.
16. Plaschke K., Fichtenkamm P., Schramm C., Hauth S., Martin E., Verch M., Karck M., Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive. Care. Med*. 2010; 36(12): 2081–9. doi: 10.1007/s00134–010–2004–4.
17. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтюков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2017; 117(4): 5–10. doi: 10.17116/jnevro2017117415–10.
18. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg*. 1996; 61(6): 1714–20. doi: 10.1016/0003–4975(96)00055–0.
19. Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S., Nieminen R., Moilanen E., Tarkka M.R. High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *World. J. Surg*. 2008; 32(12): 2643–9. doi: 10.1007/s00268–008–9758–7.
20. Abacilar F., Dogan O.F., Duman U., Ucar I., Demircin M., Ersoy U., Dogan R., Boke E. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart. Surg. Forum*. 2006; 9(4): E703–9. doi: 10.1532/HSF98.20061012.
21. Oddis C.V., Finkel M.S. Cytokines and nitric oxide synthase inhibitor as mediators of adrenergic refractoriness in cardiac myocytes. *Eur. J. Pharmacol*. 1997; 320(2–3): 167–74. doi: 10.1016/s0014–2999(96)00912–0.
22. Klava A., Windsor A.C., Farmery S.M., Woodhouse L.F., Reynolds J.V., Ramsden C.W., Boylston A.W., Guillou P.J. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch. Surg*. 1997; 132(4): 425–9. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430280099016.
23. Platis A., Yu Q., Moore D., Khojeini E., Tsau P., Larson D. The effect of daily administration of IL-18 on cardiac structure and function. *Perfusion*. 2008; 23(4): 237–42. doi: 10.1177/0267659108101511.
24. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Савостьянова Ю.Ю. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 4: 71–76.

25. Рубаненко О.А. Влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016; 140(1): 18–22.
26. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14(2): 48–55.
27. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Бузиашвили В.Ю., Климович Л.Г. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8(1): 4–11. doi: 10.17116/kardio2015814–11
28. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С., Абаджян М.Ф., Рахимов А.А., Казарян А.В. Системный воспалительный ответ и повреждение миокарда при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. *Клиническая физиология кровообращения*. 2014; 1: 52–59.
29. Biglioli P., Cannata A., Alamanni F., Naliato M., Porqueddu M., Zanolini M., Tremoli E., Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 24(2): 260–9. doi: 10.1016/s1010-7940(03)00295–1.
30. Бокерия Л.А., Авалиани В.М., Мерзляков В.Ю. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце. М.: НЦС-СХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008.
31. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursoy D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic. J. Cardiol.* 2011; 52(6): 493–500.
32. Ayikgoz Y., Aydin M., Kankilic N., Temiz E. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), tumor necrosis factor alpha protein (TNF α), heme oxygenase-1 (HO-1) gene expressions during cardiopulmonary bypass. *Gene*. 2021; 790: 145690. doi: 10.1016/j.gene.2021.145690.
33. Risnes I., Ueland T., Lundblad R., Mollnes T.E., Baksaas S.T., Aukrust P., Svennevig J.L. Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2003; 2(1): 19–24. doi: 10.1016/S1569-9293(02)00088–9.
34. Bhagat K., Hingorani A.D., Palacios M., Charles I.G. Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. *Cardiovasc. Res.* 1999; 41(3): 754–64. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00249–1.
35. Feindt P., Litmathe J., Boeken U., Gams E. Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. *Perfusion*. 2005; 20(1): 11–5. doi: 10.1191/0267659105pf7760a.
36. Cicala C., Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life. Sci.* 1998; 62(20): 1817–24. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01167–3.
37. Squicciarino E., Stasi A., Lorusso R., Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artif. Organs*. 2022; 46(4): 568–577. doi: 10.1111/aor.14171.
38. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 260–269. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268
39. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(1): 21–33. doi: 10.1038/sj.bjp.0707526.
40. Liebold A., Keyl C., Birnbaum D.E. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 15(3): 340–5. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00038-x.
41. Filsoufi F., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Chikwe J. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. *Chest*. 2008; 133(3): 713–21. doi: 10.1378/chest.07-1028.
42. Young R.W. Prevention of lung injury in cardiac surgery: a review. *J. Extra. Corpor. Technol.* 2014; 46(2): 130–41.
43. den Hengst W.A., Gielis J.F., Lin J.Y., Van Schil P.E., De Windt L.J., Moens A.L. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2010; 299(5): H1283–99. doi: 10.1152/ajpheart.00251.2010.
44. De Perrot M., Sekine Y., Fischer S., Waddell T.K., McRae K., Liu M., Wigle D.A., Keshavjee S. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002; 165(2): 211–5. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2011151.
45. Зенина А.А., Левман Р.А., Силаев А.А., Шуматов В.Б. Роль нейровоспаления в патогенезе когнитивных расстройств после аортокоронарного шунтирования. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(3): 341–346. doi: 10.46235/1028-7221-313-RON
46. Meldrum D.R., Donahoo K.K. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J. Surg. Res.* 1999; 85(2): 185–99. doi: 10.1006/jsre.1999.5660.
47. Sakai H., Mori K., Suzuki K., Katayama Y. The clinical significance of interleukin-6 as an inflammatory marker (the studies in patients with open heart surgery). *Rinsho. Byori*. 1994; 42(11): 1151–7.
48. el-Barbary M., Khabar K.S. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Crit. Care. Med.* 2002; 30(8): 1712–6. doi: 10.1097/00003246-200208000-00006.
49. Bouter H., Schippers E.F., Luelmo S.A., Versteegh M.I., Ros P., Guiot H.F., Frölich M., van Dissel J.T. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit. Care. Med.* 2002; 30(1): 38–43. doi: 10.1097/00003246-200201000-00006.
50. Tadic S., Ristic M., Balint B., Milic N. Interleukin-8 serum levels in patients with various types of open heart surgical procedures performed under extracorporeal circulation. *Acta. Chir. Jugosl.* 2003; 50(2): 31–5.
51. Bical O.M., Fromes Y., Gaillard D., Fischer M., Ponzio O., Deleuze P., Gerhardt M.F., Trivin F. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29(5): 699–702. doi: 10.1016/j.ejts.2006.01.053.
52. Tan A., Newey C., Falter F. Pulsatile Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review. *J. Extra. Corpor. Technol.* 2022; 54(1): 50–60. doi: 10.1182/ject-50-60.
53. Quaniers J.M., Leruth J., Albert A., Limet R.R. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81(5): 1683–90. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.059.
54. Simsek E., Karapinar K., Bugra O., Tulga Ulus A. Effects of albumin and synthetic polypeptide-coated oxygenators on IL-1, IL-2, IL-6, and IL-10 in open heart surgery. *Asian. J. Surg.* 2014; 37(2): 93–9. doi: 10.1016/j.asjsur.2013.09.004.
55. Taleska Stupica G., Sostaric M., Bozhinovska M., Rupert L., Bosnic Z., Jerin A., Ihan A., Klokocovnik T., Podbregar M. Extracorporeal Hemadsorption versus Glucocorticoids during Cardiopulmonary Bypass: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Cardiovasc. Ther.* 2020;2020:7834173. doi: 10.1155/2020/7834173.
56. Zhang G.H., Hou F.F., Wang W.J., Zhang X., Wu H., Liu Z.Q., Tao H.Q. [The protective effects to the function of kidney and long by clearing of cytokines in patients with open-heart surgery]. *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* 2005; 85(45): 3194–8.
57. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021; 10(2): 113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124
58. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Роль ис-

кусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021; 14(2): 168–174. doi: 10.17116/kardio202114021168

59. Gholampour Dehaki M., Niknam S., Azarfarin R., Bakhshandeh H., Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Artificial Organs*. 2019; 43(2): 167–172. doi: 10.1111/aor.13325.

60. Reis Miranda D., Gommers D., Struijs A., Dekker R., Mekel J., Feelders R., Lachmann B., Bogers A.J. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28(6): 889–95. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.10.007.

61. Koner O., Celebi S., Balci H., Cetin G., Karaoglu K., Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive. Care. Med.* 2004; 30(4): 620–6. doi: 10.1007/s00134-003-2104-5.

62. Danielson M., Reinsfelt B., Westerlind A., Zetterberg H., Blennow K., Ricksten S.-E. Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery—a randomized trial. *J. Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 283. doi: 10.1186/s12974-018-1318-y.

63. Varan B., Tokel K., Mercan S., Dönmez A. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. *Pediatr. Cardiol.* 2002; 23(4): 437–41. doi: 10.1007/s00246-002-0118-3.

64. Гусакова А.М., Сулова Т.Е., Дьякова М.Л., Козлов Б.Н. Циркулирующие биомаркеры системного воспалительного ответа в оценке постперикардотомического синдрома у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Медицинская иммунология. 2021;23(4):933-940. doi: 10.15789/1563-0625-CBO-2281

65. Baki E.D., Aldemir M., Kokulu S., Koca H.B., Ela Y., Sivaci R.G., Öztürk N.K., Emmiler M., Adalı F., Uzel H. Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and s100b protein during coronary

artery bypass grafting. *Inflammation*. 2013; 36(6): 1327–33. doi: 10.1007/s10753-013-9671-6.

66. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Пасюга В.В. О влиянии компонентов анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;(4):73–80. doi:10.21320/1818-474X-2019-4-73-80

67. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Илов Н.Н., Пасюга В.В., Тарасов Д.Г. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(5):34-40. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40

68. Iskesen I., Kurdal A.T., Kahraman N., Cerrahoglu M. Preoperative oral pentoxifylline for management of cytokine reactions in cardiac surgery. *Heart. Surg. Forum*. 2009; 12(2): E100–4. doi: 10.1532/HSF98.20081153.

69. Cain B.S., Meldrum D.R., Dinarello C.A., Meng X., Banerjee A., Harken A.H. Adenosine reduced cardiac TNF- α production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 1998; 76: 117–123.

70. Gurevitch J., Frolkis I., Yuhay Y., Lifschitz-Mercer B., Berger E., Paz Y., Matsa M., Kramer A., Mohr R. Anti-tumor necrosis factoralpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J AmCollCardiol* 1997; 30: 1554–1561.

71. Krishnadasan B., Naidu B.V., Byrne K., Fraga C., Verrier E.D., Mulligan M.S. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125(2): 261–72. doi: 10.1067/mtc.2003.16.

72. Gol M.K., Nisanoglu V., Iscan Z., Balci M., Kandemir O., Taşdemir O. Inhibition of systemic inflammatory response with sodium nitroprusside in open heart surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2002; 43(6): 803–9.

73. Sato Y., Ishikawa S., Otaki A., Takahashi T., Hasegawa Y., Suzuki M., Yamagishi T., Morishita Y. Induction of acute-phase reactive substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin. Inhibiting cytokines and postoperative organ injury. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 48(7): 428–34. doi: 10.1007/BF03218170.

REFERENCES

1. Bockeria L.A., Keren M.A., Enokyan L.G., Sigaev I.Yu., Merzlyakov V.Yu., Kazaryan A.V., Morchadze B.D., Tereshina Yu.S. Long-term results of coronary artery bypass grafting in elderly and geriatric patients with ischemic heart disease. *Russian Journal of Surgery*. 2012; 2: 15–21. (In Russian)

2. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery – 2014. Diseases and congenital malformations of circulatory system. Moscow: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, 2015 (In Russian)

3. Bockeria L.A., Gudkova R.G., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. Cardiovascular surgery – 2016. Diseases and congenital malformations of circulatory system. Moscow: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, 2017 (In Russian)

4. Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020; 98(4) : 266-274. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274 (In Russian)

5. Kondrikova N.V., Pomeshkina S.A., Barbarash O.L. Patient after coronary artery bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2017; 5 (107): 109–114. doi: 10.20333/2500136-2017-5-109-114 (In Russian)

6. Kaveshnikov V.S., Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Predictors of long-term outcomes after surgical myocardial revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022; 18(6): 710–716. doi: 10.20996/1819-6446-2022-12-09 (In Russian)

7. Krichevsky L.A., Rybakov V.YU., Dvoryadkin A.A., Protzenko D.N. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. *Anesthesiology And Resuscitation (Mediasphera)*. 2021; 3: 94–102. doi: 10.17116/anaesthesiology202103194 (In Russian)

8. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002; 97(1): 215–52. doi: 10.1097/00000542-200207000-00030.

9. Charnaia M.A., Dement'eva I.I., Morozov Iu.A., Gladysheva V.G. Cardiac biomarkers in cardiology and cardiac surgery. Part 1. General characteristics of biomarkers. *Russian Journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2010; 3(3): 26–33. (In Russian)

10. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology*. 2012; 14(1–2): 9–20. (In Russian)

11. Journois D., Israel-Biet D., Pouard P., Rolland B., Silvester W., Vouhé P., Safran D. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology*. 1996; 85(5): 965–76. doi: 10.1097/00000542-199611000-00003.

12. Sablotzki A., Mann V., Simm A., Czeslick E. Changes in the cytokine network through ESCalating SIRS after heart surgery. *Anesthesiol. Notfallmed. Notfallmed. Schmerzther.* 2001; 36(9): 552–9. doi: 10.1055/s-2001-17262.

13. McBride W.T., McBride S.J. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 1998; 11(1): 15–22. doi: 10.1097/00001503-199802000-00004.

14. Hill G.E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1998; 12(2 Suppl 1): 21–5.

15. Ai A.L., Hall D., Bolling S.F. Interleukin-6 and Hospital Length of Stay after Open-heart Surgery. *Biol. Psychiatr. Psychopharmacol.* 2012; 14(2): 79–82.

16. Plaschke K., Fichtenkamm P., Schramm C., Hauth S.,

- Martin E., Verch M., Karck M., Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive. Care. Med.* 2010; 36(12): 2081–9. doi: 10.1007/s00134-010-2004-4.
17. Ovchinnikov D.A., Amosov D.D., Vorobyov E.A., Garnyuk V.V., Beltiukov P.P., Grebennik V.K., Gordeev M.L., Barantsevich E.R. Cognitive dysfunction and content of inflammatory markers in patients after coronary artery bypass graft. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 117(4): 5–10. doi: 10.17116/jnevro2017117415-10. (In Russian)
18. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61(6): 1714–20. doi: 10.1016/0003-4975(96)00055-0.
19. Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S., Nieminen R., Moilanen E., Tarkka M.R. High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *World. J. Surg.* 2008; 32(12): 2643–9. doi: 10.1007/s00268-008-9758-7.
20. Abacilar F., Dogan O.F., Duman U., Ucar I., Demircin M., Ersoy U., Dogan R., Boke E. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart. Surg. Forum.* 2006; 9(4): E703–9. doi: 10.1532/HSF98.20061012.
21. Oddis C.V., Finkel M.S. Cytokines and nitric oxide synthase inhibitor as mediators of adrenergic refractoriness in cardiac myocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 320(2–3): 167–74. doi: 10.1016/s0014-2999(96)00912-0.
22. Klava A., Windsor A.C., Farmery S.M., Woodhouse L.F., Reynolds J.V., Ramsden C.W., Boylston A.W., Guillou P.J. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch. Surg.* 1997; 132(4): 425–9. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430280099016.
23. Platis A., Yu Q., Moore D., Khojeini E., Tsau P., Larson D. The effect of daily administration of IL-18 on cardiac structure and function. *Perfusion.* 2008; 23(4): 237–42. doi: 10.1177/0267659108101511.
24. Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Golovkin A.S., Savostyanova Yu.Yu. Potential role as a proinflammatory cytokines in postoperative severe systemic inflammatory response syndrome undergoing heart valve replacement surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013; 4: 71–76. (In Russian)
25. Rubanenko O.A. The influence of coronary artery bypass graft on inflammation and myocardial injury in patients with coronary heart disease. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2016; 140(1): 18–22. (In Russian)
26. Golovkin A.S., Matveeva V.G., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Grigoriev E.V. The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. *Cytokines and inflammation.* 2015; 14(2): 48–55. (In Russian)
27. Buziashvili Iu.I., Koksheneva I.V., Samsonova N.N., Abukov S.T., Buziashvili V.Yu., Klimovich L.G. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of cardiology and cardiovascular surgery.* 2015; 8(1): 4–11. doi: 10.17116/kardio2015814-11 (In Russian)
28. Bockeria L.A., Merzlyakov V.Y., Samuilova D.S., Klyuchnikov I.V., Selimyan L.S., Abadzhyan M.F., Rakhimov A.A., Kazaryan A.V. Systemic inflammatory response and myocardial damage following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in low-risk patients. *Clinical Physiology of Circulation.* 2014; 1: 52–59. (In Russian)
29. Biglioli P., Cannata A., Alamanni F., Naliato M., Porqueddu M., Zanobini M., Tremoli E., Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 24(2): 260–9. doi: 10.1016/s1010-7940(03)00295-1.
30. Bockeria L.A., Avaliani V.M., Merzlyakov V.Yu. Coronary artery bypass surgery on the beating heart. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, 2008 (in Russian)
31. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursoy D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic. J. Cardiol.* 2011; 52(6): 493–500.
32. Ayikgoz Y., Aydin M., Kankilic N., Temiz E. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), tumor necrosis factor alpha protein (TNF α), heme oxygenase-1 (HO-1) gene expressions during cardiopulmonary bypass. *Gene.* 2021; 790: 145690. doi: 10.1016/j.gene.2021.145690.
33. Risnes I., Ueland T., Lundblad R., Mollnes T.E., Baksaas S.T., Aukrust P., Svennevig J.L. Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2003; 2(1): 19–24. doi: 10.1016/S1569-9293(02)00088-9.
34. Bhagat K., Hingorani A.D., Palacios M., Charles I.G. Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. *Cardiovasc. Res.* 1999; 41(3): 754–64. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00249-1.
35. Feindt P., Litmathe J., Boeken U., Gams E. Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. *Perfusion.* 2005; 20(1): 11–5. doi: 10.1191/0267659105pf776oa.
36. Cicala C., Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life. Sci.* 1998; 62(20): 1817–24. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01167-3.
37. Squicciarino E., Stasi A., Lorusso R., Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artif. Organs.* 2022; 46(4): 568–577. doi: 10.1111/aor.14171.
38. Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Novitsky V.V. Cytokines as inducers of postperfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16(4): 260–269. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268 (In Russian)
39. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(1): 21–33. doi: 10.1038/sj.bjp.0707526.
40. Liebold A., Keyl C., Birnbaum D.E. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 15(3): 340–5. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00038-x.
41. Filsoofi F., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Chikwe J. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. *Chest.* 2008; 133(3): 713–21. doi: 10.1378/chest.07-1028.
42. Young R.W. Prevention of lung injury in cardiac surgery: a review. *J. Extra. Corpor. Technol.* 2014; 46(2): 130–41.
43. den Hengst W.A., Gielis J.F., Lin J.Y., Van Schil P.E., De Windt L.J., Moens A.L. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2010; 299(5): H1283–99. doi: 10.1152/ajpheart.00251.2010.
44. De Perrot M., Sekine Y., Fischer S., Waddell T.K., McRae K., Liu M., Wigle D.A., Keshavjee S. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002; 165(2): 211–5. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2011151.
45. Zenina A.A., Levman R.A., Silaev A.A., Shumatov V.B. Role of neuroinflammation in pathogenesis of cognitive disorders after aortocoronary bypass grafting. *Russian Immunological Journal.* 2020; 23(3): 341–346. doi: 10.46235/1028-7221-313-RON (In Russian)
46. Meldrum D.R., Donnahoo K.K. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J. Surg. Res.* 1999; 85(2): 185–99. doi: 10.1006/jsre.1999.5660.
47. Sakai H., Mori K., Suzuki K., Katayama Y. The clinical significance of interleukin-6 as an inflammatory marker (the studies in patients with open heart surgery). *Rinsho. Byori.* 1994; 42(11): 1151–7.
48. el-Barbary M., Khabar K.S. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Crit. Care. Med.* 2002; 30(8): 1712–6. doi: 10.1097/00003246-200208000-00006.
49. Bouter H., Schippers E.F., Luclmo S.A., Versteegh M.I.,

- Ros P., Guiot H.F., Frölich M., van Dissel J.T. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit. Care Med.* 2002; 30(1): 38–43. doi: 10.1097/00003246-200201000-00006.
50. Tadic S., Ristic M., Balint B., Milic N. Interleukin-8 serum levels in patients with various types of open heart surgical procedures performed under extracorporeal circulation. *Acta Chir. Iugosl.* 2003; 50(2): 31–5.
51. Bical O.M., Fromes Y., Gaillard D., Fischer M., Ponzio O., Deleuze P., Gerhardt M.F., Trivin F. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29(5): 699–702. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.053.
52. Tan A., Newey C., Falter F. Pulsatile Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review. *J. Extra. Corpor. Technol.* 2022; 54(1): 50–60. doi: 10.1182/ject-50–60.
53. Quaniers J.M., Leruth J., Albert A., Limet R.R. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81(5): 1683–90. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.059.
54. Simsek E., Karapinar K., Bugra O., Tulga Ulus A. Effects of albumin and synthetic polypeptide-coated oxygenators on IL-1, IL-2, IL-6, and IL-10 in open heart surgery. *Asian. J. Surg.* 2014; 37(2): 93–9. doi: 10.1016/j.asjsur.2013.09.004.
55. Taleska Stupica G., Sostaric M., Bozhinovska M., Rupert L., Bosnic Z., Jerin A., Ihan A., Klokocovnik T., Podbregar M. Extracorporeal Hemadsorption versus Glucocorticoids during Cardiopulmonary Bypass: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:7834173. doi: 10.1155/2020/7834173.
56. Zhang G.H., Hou F.F., Wang W.J., Zhang X., Wu H., Liu Z.Q., Tao H.Q. [The protective effects to the function of kidney and long by clearing of cytokines in patients with open-heart surgery]. *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* 2005; 85(45): 3194–8.
57. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021; 10(2): 113–124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124 (In Russian)
58. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. Influence of cardiopulmonary bypass on postoperative cognitive dysfunction. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2021;14(2):168–174. (In Russ.). doi: 10.17116/kardio202114021168. (In Russian)
59. Gholampour Dehaki M., Niknam S., Azarfarin R., Bakhshandeh H., Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Artificial Organs.* 2019; 43(2): 167–172. doi: 10.1111/aor.13325.
60. Reis Miranda D., Gommers D., Struijs A., Dekker R., Mekel J., Feelders R., Lachmann B., Bogers A.J. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28(6): 889–95. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.10.007.
61. Koner O., Celebi S., Balci H., Cetin G., Karaoglu K., Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive. Care. Med.* 2004; 30(4): 620–6. doi: 10.1007/s00134-003-2104-5.
62. Danielson M., Reinsfelt B., Westerlind A., Zetterberg H., Blennow K., Ricksten S.-E. Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery—a randomized trial. *J. Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 283. doi: 10.1186/s12974-018-1318-y.
63. Varan B., Tokel K., Mercan S., Dönmez A. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. *Pediatr. Cardiol.* 2002; 23(4): 437–41. doi: 10.1007/s00246-002-0118-3.
64. Gusakova A.M., Suslova T.E., Diakova M.L., Kozlov B.N. Circulating biomarkers of systemic inflammatory response in the assessment of postpericardiotomy syndrome in patients after cardiac surgery. *Medical Immunology (Russia).* 2021; 23(4): 933–940. doi: 10.15789/1563-0625-CBO-2281 (In Russian)
65. Baki E.D., Aldemir M., Kokulu S., Koca H.B., Ela Y., Sivacı R.G., Öztürk N.K., Emmiler M., Adalı F., Uzel H. Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and s100b protein during coronary artery bypass grafting. *Inflammation.* 2013; 36(6): 1327–33. doi: 10.1007/s10753-013-9671-6.
66. Adzhigaliev U.R., Bautin A.E., Pasyuga V.V. The influence of anesthesia components on systemic inflammatory response during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Annals of Critical Care.* 2019; 4: 73–80. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-73-80. (In Russian)
67. Adzhigaliev R.R., Bautin A.E., Ilov N.N., Pasyuga V.V., Tarasov D.G. Various effects of narcotic analgesics on the changes in cytokine activities during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2017; 14(5): 34–41. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40 (In Russian)
68. Iskesen I., Kurdal A.T., Kahraman N., Cerrahoglu M. Preoperative oral pentoxifylline for management of cytokine reactions in cardiac surgery. *Heart. Surg. Forum.* 2009; 12(2): E100–4. doi: 10.1532/HSF98.20081153.
69. Cain B.S., Meldrum D.R., Dinarello C.A., Meng X., Banerjee A., Harken A.H. Adenosine reduced cardiac TNF- α production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 1998; 76: 117–123.
70. Gurevitch J., Frolkis I., Yuhay Y., Lifschitz-Mercer B., Berger E., Paz Y., Matsa M., Kramer A., Mohr R. Anti-tumor necrosis factoralpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J AmCollCardiol* 1997; 30: 1554–1561.
71. Krishnadasan B., Naidu B.V., Byrne K., Fraga C., Verrier E.D., Mulligan M.S. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125(2): 261–72. doi: 10.1067/mtc.2003.16.
72. Gol M.K., Nisanoglu V., Iscan Z., Balci M., Kandemir O., Taşdemir O. Inhibition of systemic inflammatory response with sodium nitroprusside in open heart surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2002; 43(6): 803–9.
73. Sato Y., Ishikawa S., Otaki A., Takahashi T., Hasegawa Y., Suzuki M., Yamagishi T., Morishita Y. Induction of acute-phase reactive substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin. Inhibiting cytokines and postoperative organ injury. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 48(7): 428–34. doi: 10.1007/BF03218170.

Для цитирования: Кузьмичкина М.А., Кавешников В.С. Роль цитокинов в патогенезе органной дисфункции при операциях на «открытом» сердце. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S): 254–266. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-254-266

To cite: Kuzmichkina M.A., Kaveshnikov V.S. The role of cytokines in the pathogenesis of organ dysfunction during open heart surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S): 254–266. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-254-266