

The impact of the use of extracorporeal circulation on the early postoperative IgG concentrations: potential effect on the outcome in cardiac surgery patients – pilot study

Vplyv použitia mimotelového obehu na včasné pooperačné koncentrácie IgG: potenciálny dopad na výsledok operácie u kardiochirurgických pacientov – pilotná štúdia

Artemiou P¹, Bilý B², Rabajdová M³, Pashalidis I⁴, Sabol F²

¹Klinika kardiochirurgie, NÚSCH a. s., Bratislava, Slovenská republika

Artemiou P, Bily B, Rabajdova M, Pashalidis I, Sabol F. **The impact of the use of extracorporeal circulation on the early postoperative IgG concentrations: potential effect on the outcome in cardiac surgery patients – pilot study.** Cardiology Lett. 2016;25(4):286–292

Abstract. *Objective:* This study tried to elucidate the role of the cardiopulmonary bypass on the early postoperative immunoglobulin G levels and any probable effects on the postoperative outcome of the patients.

Methods: A heterogeneous group for clinical study consisted of 117 consecutive patients. The evening after surgery the level of the IgG was obtained. The postoperative course of each patient during the first three days was followed. One way ANOVA was used for statistical analysis.

Results: Twenty patients (17.09%) had decreased early postoperative immunoglobulin G levels. One hundred and five patients (89.74%) were operated on with cardiopulmonary bypass and 17 (16.19%) of them had lower levels of postoperative immunoglobulin G. The statistical analysis between the two groups included: pulmonary infiltrations, leukocytosis $>15 \times 10^3/\text{mm}^3$, pulmonary dysfunction, mechanical ventilation $>24\text{h}$, renal and hepatic dysfunction, postoperative ileus, postoperative delirium, sternal wound infection, thrombocytopenia $<60 \times 10^3/\text{mm}^3$ and sepsis. The statistical results were: $p=0.8145$, $p=0.8844$, $p=0.9360$, $p=0.3032$, $p=0.6766$, $p=0.1394$, $p=0.8403$, $p=0.3890$, $p=0.7658$, respectively.

Conclusion: In this clinical study we tried to explore the role of cardiopulmonary bypass on the early postoperative levels of IgG and to establish any correlation with the postoperative outcome. The use of CPB and its duration did not prove to be risk factors for low early postoperative IgG levels. From all of the cardiac surgery patients who were operated on electively or urgently, 16.19% of them who were operated on with cardiopulmonary bypass had low early postoperative IgG levels, without any significant increased clinically-adverse events. In our opinion the prophylactic use of intravenous immunoglobulins in this group of patients has no benefit. Tab. 3, Lit. 12, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: postoperative complications – immunoglobulin G – cardiopulmonary bypass – cardiac surgery

Artemiou P, Bilý B, Rabajdová M, Pashalidis I, Sabol F. **Vplyv použitia mimotelového obehu na včasné pooperačné koncentrácie IgG: potenciálny dopad na výsledok operácie u kardiochirurgických pacientov – pilotná štúdia.** Cardiology Lett. 2016;25(4):286–292

Z ¹Kliniky kardiochirurgie, NÚSCH a. s., Bratislava, Slovenská republika,

²Univerzity Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska Fakulta, Klinika srdcovej chirurgie, VÚSCH a. s., Košice, Slovenská republika, ³Univerzity Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska Fakulta, Ústav lekárskej a klinickej biochémie, Košice, Slovenská republika a ⁴Cyperskej univerzity, Katedra chémie, Nikózia, Cyprus

Do redakcie došlo dňa 5. mája 2016; prijaté dňa 7. júna 2016

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Boris Bilý, PhD., VÚSCH a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice Slovenská republika, e-mail: boris_bil@yahoo.co.uk

Abstrakt. *Predmet skúmania:* Táto štúdia sa pokúsila objasniť vplyv použitia mimotelového obehu na včasné pooperačné koncentrácie imunoglobulínu G a jeho potenciálne vedľajšie účinky na pooperačné zmeny u kardiochirurgických pacientov.

Metodika: Heterogénnu skupinu klinickej štúdie tvorilo 117 konsekutívnych pacientov. Večer po operácii sa pacientom odoberal materiál za účelom stanovenia plazmatických koncentrácií imunoglobulínu G. Pooperačný priebeh sa sledoval u každého pacienta počas prvých troch dní od operácie. Na uskutočnenie štatistickej analýzy sa použila jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA).

Výsledky: U dvadsiatich pacientov (17,09 %) sa pozorovali znížené včasné pooperačné koncentrácie imunoglobulínu G. Stopäť pacientov (89,74 %) bolo operovaných s použitím mimotelového obehu a 17 z nich (16,19 %) mali po operácii nižšie plazmatické koncentrácie imunoglobulínu G. Štatistická analýza oboch skupín pacientov zahŕňala posúdenie nasledovných parametrov: pľúcna infiltrácia, leukocytoza $> 15 \times 10^3/\text{mm}^3$, pľúcna dysfunkcia, riadená pľúcna ventilácia > 24 hodín, renálna a hepatálna dysfunkcia, pooperačný ileus, pooperačné delírium, hlboká infekcia sterna, trombocytopenia $< 60 \times 10^3/\text{mm}^3$ a sepsa. Výsledky štatistickej analýzy pre jednotlivé vyššie uvedené parametre boli nasledovné: $p = 0,8145$, $p = 0,8844$, $p = 0,9360$, $p = 0,3032$, $p = 0,6766$, $p = 0,1394$, $p = 0,8403$, $p = 0,3890$ a $p = 0,7658$.

Zhrnutie: V tejto klinickej štúdii sme sa pokúsili objasniť vplyv použitia mimotelového obehu na včasné pooperačné koncentrácie imunoglobulínu G a ozrejmiť jeho prípadnú spojitosť s výsledkom operácie u kardiochirurgických pacientov. Nepodarilo sa preukázať, žeby použitie mimotelového obehu bez zreteľa na dĺžku jeho trvania, predstavovali rizikové faktory včasného poklesu pooperačných koncentrácií imunoglobulínu G. Zo všetkých kardiochirurgických pacientov operovaných v elektívnom alebo urgentnom režime, 16,19 % pacientov operovaných s použitím mimotelového obehu malo nízke plazmatické koncentrácie imunoglobulínu G včasne po operácii bez akéhokoľvek významného nárastu klinických komplikácií. Na základe našich zistení a klinických skúseností skupine kardiochirurgických pacientov operovaných s použitím mimotelového obehu profylaktická intravenózna aplikácia imunoglobulínov neposkytuje žiaden zásadný benefit. Tab. 3, Ref. 12, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: pooperačné komplikácie – imunoglobulín G – mimotelový obeh – kardiochirurgia

Viaceré pooperačné komplikácie po kardiochirurgických operáciách sú asociované s určitým stupňom dysfunkcie imunitného systému (1). Použitie mimotelového obehu (MTO) v kardiochirurgii vedie u niektorých pacientov k poklesu pooperačných koncentrácií imunoglobulínu G (IgG) (2, 3, 4). Vzhľadom na uvedenú skutočnosť cieľom tejto štúdie bolo preskúmať vplyv použitia MTO na včasné pooperačné koncentrácie IgG a objasniť potenciálny dopad na výsledok operácie u kardiochirurgických pacientov.

Materiál a metodika

Populácia pacientov

Do tejto klinickej štúdie bolo zaradených 117 konsekutívnych pacientov, ktorí boli operovaní na pracovisku so zameraním na poskytovanie terciárnej úrovne zdravotnej starostlivosti a predstavovali heterogénnu populáciu pacientov. Pacienti podstúpili operáciu s/ bez použitia MTO v elektívnom alebo urgentnom režime (dve podskupiny pacientov). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s vrodeným, respektíve získaným imunodeficitom, ako aj pacienti operovaní z vitálnej indikácie v emergentnom režime. Všetci pacienti zaradení do klinickej štúdie mali v období pred operáciou plazmatické koncentrácie IgG vo fyziologickom referenčnom rozmedzí 7 – 16 g/l (referenčné hodnoty medicínskeho laboratória LABMED a.s., Košice, Slovenská republika).

Protokol klinickej štúdie

Večer po operácii sa pacientom odoberal materiál za účelom stanovenia plazmatických koncentrácií imunoglobulínu G. V rámci klinickej charakteristiky pacientov sa sledovali nasledovné parametre: vek, pohlavie, hodnota EuroSCORE II, typ operácie, dĺžka trvania MTO, počet podaných krvných transfúzií a operačné revízie pre krvácanie. Pooperačný priebeh počas prvých troch dní po operácii sa sledoval u každého pacienta, rovnako sa pozorovala aj incidencia nasledovných pooperačných komplikácií:

- prítomnosť pľúcnych infiltrátov na röntgenovej (RTG) snímke hrudníka,
- leukocytoza $> 15 \times 10^3/\text{mm}^3$,
- pľúcna dysfunkcia s rôznou etiológiou vyžadujúca terapiu kyslíkom,
- riadená pľúcna ventilácia (UPV) > 24 hodín,
- septický šok definovaný stredným arteriálnym tlakom < 70 mmHg, kardiálnym indexom > 3 l/m² a potrebou podávania vysokých dávok inotropnej podpory,
- renálna dysfunkcia definovaná nárastom plazmatických koncentrácií kreatinínu v pooperačnom období na dvojnásobok ich východiskovej hodnoty,
- hepatálna dysfunkcia definovaná nárastom plazmatických koncentrácií aminotransferáz a bilirubínu v pooperačnom období,
- ileus diagnostikovaný pomocou natívneho RTG vyšetrenia brucha,

- závažná pooperačná trombocytopenia $< 60 \times 10^3/\text{mm}^3$,
- pooperačné delírium vyžadujúce farmakologickú terapiu a
- hlboká infekcia sterna.

Stanovenie plazmatických koncentrácií IgG

Plazmatické koncentrácie IgG sa stanovovali použitím imunoprecipitačnej metódy – *imunturbidimetria*. Monoklonálne a polyklonálne protilátky sa získavali z komerčne distribuovaných setov spoločnosti DiaSys Diagnostic Systems GmbH® (Holzheim, Nemecko). Plazmatické koncentrácie IgG $< 7 \text{ g/l}$ boli považované za nízke (laboratórna diagnostika sa realizovala v medicínskom laboratóriu LABMED a. s., Košice, Slovenská republika).

Použitie mimotelového obehu

U pacientov podstupujúcich operačný výkon v MTO sa antikoagulácia dosiahla podaním nefrakcionovaného heparínu (UFH) v dávke 5000 j. (I.U.) udržiavajúcej aktivovaný koagulačný čas (ACT) nad 480 sekúnd (operácie bez použitia MTO – UFH v dávke 2 500 I.U., ACT > 280 sekúnd). Ako náplň (plniaci objem – „priming volume“) do kardio-pulmonálneho by-passu sa použilo 1 000 ml Ringerovho roztoku, 250 ml 20 % manitolu a dexametazón v dávke 16 mg. Ľahká hypotermia 34 – 35 °C sa udržiavala počas štandardného trvania mimotelového obehu, prietok pumpou sa nastavil na 2,4 – 2,8 l/min/m² a stredný arteriálny tlak sa pohyboval medzi 70 – 75 mmHg. Hematokrit sa udržiaval na úrovni 25 – 35 %. Ochrana myokardu sa dosiahla intermitentným podávaním studenej krvnej kardioplegie (St. Thomas kardioplegický roztok ochladený na 3 – 6 °C), kde krv a kryštaloïd sú v pomere 5 : 1. Inspiračná frakcia kyslíka (FiO₂) sa korigovala, aby udržiavala arteriálny tlak kyslíka v rozmedzí 150 – 250 mmHg, a prietok plynov sa nastavil tak, aby udržiaval arteriálny tlak oxidu uhličitého medzi 35 – 40 mmHg bez korekcie teploty (α -stat).

Tabuľka 1 Klinická charakteristika pacientov

Table 1 Clinical characteristics of the patients

Muži	81 (69,23 %)
Ženy	36 (30,77 %)
Vek (v rokoch) ($\pm$ SD)	63,84 $\pm$ 11,56
EuroSCORE II ($\pm$ SD)	2,39 % $\pm$ 2,52 %
CABG	56 (47,86 %)
AVR	36 (30,77 %)
MVR	13 (11,11 %)
OPCAB	12 (10,26 %)
Transfúzie > 4 EM	17 (14,53 %)
Operačná revízia	4 (3,42 %)

SD – smerodajná odchýlka, CABG – chirurgická revaskularizácia myokardu na zastavenom srdci, AVR – náhrada aortálnej chlopne, MVR – náhrada mitrálnej chlopne, OPCAB – chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom srdci, EM – erytrocytárna masa

Štatistická analýza

Údaje sú vyjadrené ako priemerná hodnota $\pm$ smerodajná odchýlka (SD). Jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA) sa použila v rámci štatistickej analýzy za účelom porovnania rôznych skupín premenných. Studentov *t*-test a Tukey-Kramerov test sa použili na vypočítanie *p* hodnoty. Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za štatisticky významné. Štatistická analýza sa realizovala použitím softvéru JMP (Verzia 10, SAS Institute Inc., Cary, Severná Karolína). Korelačné analýzy sa v tejto štúdii nerealizovali.

Výsledky

Spolu 117 konsekutívnych pacientov bolo zaradených do klinickej štúdie. Populáciu pacientov tvorilo 81 mužov (69,23 %) a 36 žien (30,77 %). Priemerný vek pacientov bol 63,84 $\pm$ 11,56 rokov. Klinická charakteristika pacientov je uvedená v **tabuľke 1**. Priemerná hodnota EuroSCORE II predstavovala 2,39 % $\pm$ 2,52 %. Stopäť pacientov (89,74 %) (prvá podskupina) podstúpilo operáciu s použitím MTO, z toho 56 pacienti (47,86 %) sa podrobili chirurgickej revaskularizácii myokardu na zastavenom srdci (CABG), 36 pacientom (30,77 %) sa nahradila natívna aortálna chlopňa (AVR) protézou a u 13 pacientov (11,11 %) sa vykonala náhrada mitrálnej chlopne (MVR). Dvanásť pacientov (10,26 %) (druhá podskupina) podstúpilo operáciu bez použitia MTO v podobe chirurgickej revaskularizácie myokardu na bijúcom srdci (OPCAB). Sedemnástim pacientom (14,53 %) sa v pooperačnom období podali viac než štyri erytrocytárne masy (EM) a štyria pacienti (3,42 %) podstúpili operačnú revíziu vzhľadom na prítomnosť pooperačného krvácania (zvýšené krvné straty do drénov). V pooperačnom období sa u pacientov zaznamenal výskyt nasledovných (cieľene sledovaných) pooperačných komplikácií:

- trinástim pacientom (11,11 %) sa na základe realizácie RTG snímky hrudníka diagnostikovala prítomnosť pľúcnych infiltrátov,
- u 36 pacientov (30,77 %) sa diagnostikovala na základe vykonaných laboratórnych vyšetrení leukocytóza $> 15 \times 10^3/\text{mm}^3$,
- u 10 pacientov (8,55 %) došlo k rozvoju pľúcnej dysfunkcie,
- zdravotný stav jedného pacienta (0,85 %) si vyžiadala potrebu prolongovanej UPV > 24 hodín,
- u 20 pacientov (17,09 %) došlo k rozvoju renálnej dysfunkcie,
- u 23 pacientov (19,66 %) došlo k rozvoju hepatálnej dysfunkcie,
- dvom pacientom (1,71 %) sa na základe realizácie RTG snímky brucha diagnostikovala prítomnosť ileu,
- u 16 pacientov (13,68 %) sa rozvinulo plne manifestované pooperačné delírium vyžadujúce farmakologickú terapiu,

- šiestim pacientom (5,13 %) sa zistila prítomnosť novo-vzniknutej hlbokoj infekcie sternu,
- u žiadneho z pacientov nedošlo k rozvoju závažnej trombocytopenie $< 60 \times 10^3/\text{mm}^3$ či sepsy.

Zo 117 pacientov sa u 97 pacientov (82,91 %) zaznamenali pooperačné plazmatické koncentrácie IgG vo fyziologickom referenčnom rozmedzí ($> 7 \text{ g/l}$), u 20 pacientov (17,09 %) sa pozorovali znížené plazmatické koncentrácie IgG vo včasnom období po operácii. Stopäť pacientov (89,74 %) (prvá podskupina) bolo operovaných s použitím MTO (CABG, AVR, MVR) a 17 z nich (16,19 %) mali včasne po operácii nízke plazmatické koncentrácie IgG v porovnaní s fyziologickým referenčným rozmedzím. Dvanásť pacientov (10,26 %) (druhá podskupina) podstúpilo operáciu bez použitia MTO (OPCAB) a u troch z nich (25,00 %) sa zaznamenali v bezprostrednom pooperačnom období nízke plazmatické koncentrácie IgG v porovnaní s fyziologickým referenčným rozmedzím. Priemerné plazmatické koncentrácie IgG predstavovali $8,44 \pm 0,25 \text{ g/l}$. V skupine pacientov s nízkymi plazmatickými koncentraciami IgG vo včasnom pooperačnom období priemerné plazmatické koncentrácie IgG dosahovali $5,51 \pm 1,32 \text{ g/l}$. **Tabuľka 2** znázorňuje štatistickú analýzu pacientov na základe výstupných pooperačných plazmatických koncentrácií IgG (fyziologické verzus znížené), ako aj klinickú charakteristiku pacientov a incidenciu jednotlivých pooperačných komplikácií.

Výsledky tejto klinickej štúdie preukázali, že včasné pooperačné plazmatické koncentrácie IgG nemajú žiaden významný vplyv na pooperačné zmeny u kardiochirurgických

pacientov. Jednotlivé pooperačné komplikácie sa vzájomne porovnávali so včasnými pooperačnými plazmatickými koncentraciami IgG a následne sa podrobili štatistickej analýze, ktorej výstupom sú tieto klinické výsledky:

- prítomnosť pľúcnych infiltrátov na RTG snímke hrudníka ($p = 0,8145$),
- leukocytóza $> 15 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0,8844$),
- pľúcna dysfunkcia ($p = 0,9360$),
- riadená pľúcna ventilácia > 24 hodín ($p = 0,3032$),
- renálna dysfunkcia ($p = 0,6766$) a hepatálna dysfunkcia ($p = 0,1394$),
- prítomnosť ileu na natívnej RTG snímke brucha ($p = 0,8403$),
- pooperačné delírium vyžadujúce farmakologickú terapiu ($p = 0,3890$),
- hlboká infekcia sternu ($p = 0,7658$).

Pacienti boli na základe hodnôt EuroSCORE II (európsky systém slúžiaci na posúdenie operačného rizika výhradne u kardiochirurgických pacientov) rozdelení do troch skupín: nízke riziko $< 1,6 \%$, stredná miera rizika $1,6 \%$ – $6,7 \%$ a vysoké riziko $> 6,7 \%$. Význam hodnoty EuroSCORE II ako rizikového faktora vo vzťahu k nízkym včasným pooperačným plazmatickým koncentraciám IgG sa taktiež analyzoval. Nezaznamenal sa žiaden štatisticky významný výsledok ($p = 0,4467$). Vyšetrovaný bol aj vplyv použitia MTO ako rizikového faktora na výskyt nízkych plazmatických koncentrácií IgG vo včasnom pooperačnom období. Stopäť pacientov bolo operovaných s použitím MTO, zvyšných 12 pacientov podstúpilo operáciu OPCAB. Výsledok štatistickej analýzy nebol

Tabuľka 2 Štatistická analýza: porovnanie pacientov na základe pooperačných koncentrácií IgG (klinická charakteristika pacientov a incidencia pooperačných komplikácií)

Table 2 Statistical analysis: the comparison of patients based on postoperative concentrations of IgG (clinical characteristics of the patients and the incidence of postoperative complications)

Parameter	N°	Fyziologické koncentrácie IgG	Znížené koncentrácie IgG	Student <i>t</i> -test <i>p</i> hodnota
Muži	81	68	13	0,7563
Ženy	36	29	7	0,7565
CABG	56	44	12	0,9380
AVR	36	33	3	0,0903
MVR	13	11	2	0,2929
OPCAB	12	9	3	0,6324
Pľúcna infiltrácia	13	10	3	0,8145
Leukocytóza $> 15 \times 10^3/\text{mm}^3$	36	26	10	0,8844
Pľúcna dysfunkcia	10	6	4	0,9360
UPV $> 24 \text{ h}$	1	1	0	0,3032
Renálna dysfunkcia	20	16	4	0,6766
Hepatálna dysfunkcia	23	20	3	0,1394
Ileus na RTG	2	1	1	0,8403
Delírium	16	14	2	0,3890
Hlboká sternálna infekcia	6	5	1	0,7658

N° – počet, IgG – imunoglobulín G, CABG – chirurgická revaskularizácia myokardu na zastavenom srdci, AVR – náhrada aortálnej chlopne, MVR – náhrada mitrálnej chlopne, OPCAB – chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom srdci, UPV – riadená pľúcna ventilácia, mm – milimeter, h – hodina, RTG – röntgen

signifikantný ($p = 0,6064$). Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín v závislosti od dĺžky trvania MTO, význam parametra času ako rizikového faktora vo vzťahu k nízkym plazmatickým koncentráciám IgG vo včasnom pooperačnom období sa tiež analyzoval. V prvej skupine sa nachádzali pacienti, ktorí podstúpili operáciu s dĺžkou trvania MTO ≤ 60 minút. Do druhej skupiny boli zaradení pacienti, ktorí strávili počas operácie v podmienkach MTO > 60 minút. Výsledok štatistickej analýzy nebol ani v tomto prípade signifikantný ($p = 0,5539$). Nepodarilo sa preukázať, žeby použitie MTO, respektíve dĺžka jeho trvania predstavovali rizikové faktory včasného poklesu pooperačných plazmatických koncentrácií IgG. Výsledky štatistickej analýzy sú znázornené v **tabuľke 3**.

Diskusia

Všeobecne je známe, že MTO má imunosupresívny účinok, ktorý v širšom zmysle slova zahŕňa aj pokles pooperačných koncentrácií imunoglobulínov. Cieľom tejto štúdie bolo posúdiť a zhodnotiť výsledný vplyv použitia MTO na včasné pooperačné plazmatické koncentrácie IgG. Zo všetkých kardiokirurgických pacientov operovaných v elektívnom alebo urgentnom režime 16,19 % pacientov operovaných s použitím MTO malo nízke plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii. Podľa výsledkov štatistickej analýzy operácie s použitím MTO, ani samotná dĺžka trvania MTO nepredstavovali rizikové faktory včasného poklesu pooperačných koncentrácií IgG. Cieľom tejto klinickej štúdie bolo taktiež pokúsiť sa stanoviť vzájomný súvis medzi zníženými plazmatickými koncentraciami IgG včasne po operácii a výsledkom operácie (výskytom pridružených pooperačných komplikácií) u pacientov. Nízke plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii nekorelovali s mierou prežívania či zvýšenou incidenciou pooperačných komplikácií. Okrem toho, 25,00 % pacientov, ktorí podstúpili operáciu OPCAB, malo rovnako včasne po operácii znížené plazmatické koncentrácie IgG, čo

možno v tomto prípade pripísať imunosupresívnemu účinku uplatňujúcemu sa v dôsledku vzniknutej traumy a stresovej odpovede počas operácie. Podobné výsledky v literatúre prezentujú aj iní autori.

Lante et al. (2) v súbore s 83 pacientmi, ktorí podstúpili operáciu srdca v elektívnom režime, sledovali vplyv MTO na homeostázu perioperačných koncentrácií imunoglobulínov. Autori preukázali, že tak plazmatické koncentrácie IgG, ako aj plazmatické koncentrácie IgM bývajú signifikantne znížené v prvý pooperačný deň. Kým plazmatické koncentrácie IgM sa vrátia k hodnotám východiskových koncentrácií z obdobia pred operáciou na piaty pooperačný deň, plazmatické koncentrácie IgG zostávajú znížené v porovnaní s hodnotami východiskových koncentrácií z obdobia pred operáciou aj po piatom pooperačnom dni. Zaujímavým zistením uvedenej štúdie bolo zaznamenanie nárastu koncentrácií IgE ako dôsledku generalizovanej humorálnej imunitnej odpovede organizmu na použitie MTO. Siminelakis et al. (3) vo svojej štúdii, ktorú tvorilo 20 konšekutívnych pacientov, kvantifikovali imunosupresívny účinok MTO a zaznamenali pre zmenu pokles plazmatických koncentrácií IgG a IgA po operácii. Autori dospeli k záveru, že pozorovaná alterácia imunity vo väčšine prípadov nemala imunologický pôvod a súvisela s hemodilúciou či zápalovou reakciou, ktoré sa uplatňovali v kombinácii s imunosupresívnym účinkom traumy a stresovej odpovede. V podmienkach MTO môže dochádzať v niektorých prípadoch k hemodilúcii rôzneho stupňa v závislosti od aplikovaného objemu kryštaloïdov, respektíve koloidov v danom čase. Cieľom nami realizovanej klinickej štúdie nebolo identifikovať mechanizmy zodpovedné za pooperačne navodenú imunosupresiu u pacientov podstupujúcich operáciu srdca. Szerafín et al. (4) demonštrovali, že operácia CABG navodzuje masívnu dlhotrvajúcu sekréciu kardiálneho biomarkera ST2, ktorý predstavuje proteín súvisiaci s potláčaním imunity. Pokiaľ ide o výsledok operácie u kardiokirurgických pacientov, nízke plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii nekorelovali

Tabuľka 3 Štatistická analýza: Porovnanie pacientov na základe pooperačných koncentrácií IgG (EuroSCORE II klasifikácia, použitie MTO a dĺžka trvania MTO)

Table 3 Statistical analysis: the comparison of patients based on postoperative concentrations of IgG (EuroSCORE II classification, use and duration of the ECC)

Parameter	N°	Fyziologické koncentrácie IgG	Znížené koncentrácie IgG	Student <i>t</i> -test p hodnota
EuroSCORE II				
Nízka miera operačného rizika	58	49	9	0,4467
Stredná miera operačného rizika	52	42	10	0,4467
Vysoká miera operačného rizika	7	6	1	0,4467
Operácia bez použitia MTO	12	10	2	0,6064
Operácia s použitím MTO	105	87	18	0,6064
MTO > 60 min	68	57	11	0,5539
MTO ≤ 60 min	37	30	7	0,5539

N° – počet, IgG – imunoglobulín G, MTO – mimotelový obeh, min – minúta

s mierou prežívania či zvýšenou incidenciou pooperačných komplikácií. Podobné zistenie zastávajú aj Lante et al. (2), ktorí udávajú, že prechodný deficit koncentrácií IgM a IgG zaregistrovaný v ich štúdiu nevedol u pacientov k žiadnym klinicky nepriaznivým príhodám a zdalo sa, že takýto klinický stav si nebude vyžadovať žiadnu terapeutickú intervenciu. Ďalším cieľom štúdie bolo preskúmať, či existuje populácia pacientov, ktorá by v rámci prevencie komplikácií mohla byť včasne identifikovaná pomocou stanovenia nízkych plazmatických koncentrácií IgG, a ktorá by mala potenciálny benefit z podania hyperimúnného gamaglobulínu.

V nami realizovanej klinickej štúdiu nízke plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii nekorelovali s mierou prežívania ani s významne zvýšenou incidenciou pooperačných komplikácií. Vzhľadom na túto skutočnosť sa žiadna profylaktická intervencia hyperimúnnym gamaglobulínom nejavila byť potrebná. Podľa údajov dostupných v literatúre sa súčasné skúsenosti s liečbou intravenózne aplikovanými imunoglobulínmi (IVIG) zakladajú najmä na výsledkoch klinických štúdií s populáciami septických pacientov. Treba si ale uvedomiť, že patofyziologický mechanizmus zápalovej reakcie pri sepe sa odlišuje od mechanizmu, ktorý sa uplatňuje pri MTO. Použitie MTO predstavuje nefyziologický zásah do integrity organizmu, na ktorý organizmus reaguje systémovou zápalovou reakciou, v niektorých prípadoch až charakteru SIRS (syndróm systémovej zápalovej odpovede) na podklade traumy. V takomto prípade býva zápalová reakcia oveľa viac predvídateľná, limitovaná na uplatnenie MTO a v rámci manažmentu profylaxie potlačená kortikoidmi. Pokiaľ ide o túto problematiku, viacerí autori uverejnili rozporné výsledky. Rankin et al. (5) pracovali vo svojej klinickej štúdiu s populáciou vekovo starších polymorbidných pacientov, ktorí boli v nemocnici hospitalizovaní kvôli diagnostikovanému akútne prebiehajúceho ochorenia a v čase prijatia vykazovali známky nutričnej a v niektorých prípadoch aj suspektnej imunitnej nedostatočnosti. V tejto skupine pacientov došlo k rozvoju pneumónie neodpovedajúcej na antibiotickú liečbu, u niektorých pacientov v kombinácii s klinickým a laboratórnym obrazom renálneho zlyhania. V tejto populácii pacientov sa po operácii stanovili nízke plazmatické koncentrácie IgG. Pacientom sa počas piatich po sebe nasledujúcich dní podávali vysoké dávky IVIG a v klinickom obraze sa u nich zaznamenalo celkové zlepšenie zdravotného stavu.

Na druhej strane, v štúdiu ESSICS (Early Supplemental severe SIRS treatment with IVIG in score-identified high-risk patients after Cardiac Surgery), ktorej autormi sú Werdan et al. (6), sa podávali pacientom, u ktorých sa rozvinula závažná forma SIRS nízke dávky IVIG bez akéhokoľvek zlepšenia, pokiaľ ide o krátkodobú morbiditu či 28-dňovú mortalitu. IVIG zahŕňajú skupinu modulačných protilátok, ktoré regulujú imunitnú odpoveď a pomáhajú organizmu zvládnuť akúkoľvek nežiaducu aktiváciu imunity, zápalový proces, či navodzujú protilátkami sprostredkovanú neutralizáciu superantigénov,

kedy sa uplatňuje ich silný antitoxínový účinok s príslušnými imunomodulačnými dôsledkami (7, 8). Navyše, v literatúre je taktiež zmienka o používaní IgA a obohateného IgM v rámci terapie u kardiochirurgických pacientov. V štúdiu, ktorej autormi sú Buda et al. (9), podávanie obohatených polyklonálnych IgM u septických pacientov po kardiochirurgických operáciách viedlo k významnému zlepšeniu miery prežívania v podskupine pacientov so závažnou sepsou. Podobne aj v štúdiu Friedricha et al. (10) boli pacientom v rámci profylaxie podané obohatené IgM. Výsledky tejto štúdie podporujú profylaktické podávanie IVIG u pacientov podstupujúcich operáciu s použitím MTO.

Kress et al. (11) vo svojej štúdiu podávali anergickým pacientom podstupujúcim operáciu srdca obohatené IgA a IgM, čím významne znížili incidenciu pooperačných infekcií v sledovanej populácii pacientov. Biologický materiál sa zasiela z našej inštitúcie za účelom realizácie laboratórnej diagnostiky do medicínskeho laboratória LABMED a. s. (Košice, Slovenská republika), ktoré stanovuje v prípade plazmatických koncentrácií IgG dolnú hranicu fyziologického referenčného rozmedzia rovnú 7 g/l. Z tohto dôvodu sa v nami realizovanej klinickej štúdiu výsledné hodnoty plazmatických koncentrácií IgG < 7 g/l včasne po operácii považovali za nízke. Zaujímavým zistením dostupným v literatúre je asociácia pľúcnej dysfunkcie a syndrómu multiorgánovej dysfunkcie s plazmatickými koncentraciami IgG < 7 g/l. Cines et al. (12) udávajú, že signifikantné zmeny plazmatických koncentrácií IgG, asociované s použitím MTO, majú tendenciu sa vyskytovať spolu s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT). Avšak v nami realizovanej klinickej štúdiu nebola u žiadneho pacienta diagnostikovaná HIT, ani nedošlo u žiadneho pacienta k rozvoju inej závažnej pooperačnej trombocytopénie.

Štúdia má určité obmedzenia. Po prvé, klinická štúdia analyzovala iba pacientov operovaných v elektívnom, respektíve urgentnom režime a sledovali sa iba plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii. Po druhé, sledovanú populáciu tvorilo 117 pacientov, z toho len 105 pacientov podstúpilo operáciu s použitím MTO. Tento počet nemusí predstavovať dostatočne veľkú kohortu pacientov na to, aby jednoznačne zodpovedal otázku vzájomného vzťahu a veľkosti vplyvu použitia MTO na výsledné plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii. Po tretie, sledovaná populácia pacientov bola veľmi heterogénna. Operácie na otvorenom srdci, vyžadujúce si vykonanie kardiotómie (AVR, MVR), sú sprevádzané úplne odlišnými (vyššími) pooperačnými koncentraciami zápalových markerov, než operácie na zatvorenom srdci, u ktorých dochádza len k rozrušeniu epikardu (CABG, OPCAB). Okrem toho v štúdiu nesledoval ani potenciálny vplyv hemodilúcie na zmenu plazmatických koncentrácií IgG po operácii. Vzhľadom na tieto obmedzenia budúce štúdie by sa mali zamerať na zostavenie väčšej a homogénnejšej kohorty pacientov, do ktorej by boli taktiež zaradení aj pacienti podstupujúci operáciu srdca z vitálnej indikácie v emergentnom režime.

V štúdiách sledujúcich vplyv použitia MTO na pooperačné zmeny by mali komparatívne súbory s homogénnou populáciou pacientov po operáciách CABG priniesť minimálne porovnateľné výsledky.

Záver

Podľa údajov dostupných v literatúre sa doposiaľ len niekoľko štúdií pokúsilo stanoviť potenciálnu spojitosť medzi použitím MTO, plazmatickou koncentráciou IgG včasne po operácii a incidenciou pooperačných komplikácií u pacientov po kardiochirurgických operáciách. V nami realizovanej klinickej štúdii sme sa pokúsili preskúmať vplyv použitia MTO na plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii a stanoviť ich prípadnú súvislosť s výsledkom operácie u kardiochirurgických pacientov. Použitie MTO, ani dĺžka jeho trvania nepredstavujú rizikové faktory včasného poklesu pooperačných plazmatických koncentrácií IgG. Zo všetkých kardiochirurgických pacientov operovaných v elektívnom, respektíve urgentnom režime 20 pacientov (17,09 %) – z toho 17 pacientov (16,19 %) operovaných s použitím MTO – vykazovalo nízke plazmatické koncentrácie IgG včasne po operácii, avšak bez akéhokolvek významného nárastu klinicky nepriaznivých pooperačných komplikácií.

Prehlásenie autorov o možnom strete záujmov

Všetci autori prehlasujú, že pred ani počas realizácie klinickej štúdie, rovnako ako pri písaní predkladaného rukopisu neboli v žiadnom konflikte záujmov.

Prehlásenie autorov o publikačnej etike

Etická komisia schválila klinickú štúdiu. Štúdia sa realizovala podľa etických aspektov Helsinskej deklarácie. Všetci pacienti poskytli písomný informovaný súhlas s účasťou na klinickej štúdii.

Financovanie

Žiadna inštitúcia neposkytla finančný príspevok na realizáciu klinickej štúdie ani na prípravu predkladaného rukopisu.

Literatúra

- Rankin JS, Glower DD, Teichmann TL, Muhlbaier LH, Stratton CW. Immunotherapy for refractory pulmonary infection after adult cardiac surgery: immune dysregulation syndrome. *J Heart Valve Dis* 2005;14:783-791.
- Lante W, Franke A, Weinhold C, Markewitz A. Immunoglobulin levels and lymphocyte subsets following cardiac operations: further evidence for a T-helper cell shifting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53(1):16-22.
- Siminelakis S, Bossinakou I, Antoniou F, Pallanza Z, Tolios J, Vasilogiannakopoulou D, Kasapli M, Parigori P, Chlapoutakis E. A study of the effects of extracorporeal circulation on the immunologic system of humans. *J Cardiovasc Vasc Anesth* 1996;7:893-898.
- Szerafin T, Niederpold T, Mangold A, Hoetzenecker K, Hacker S, Roth G, Lichtenauer M, Dworschak M, Wolner E, Ankersmit HJ. Secretion of soluble ST2: possible explanation for systemic immunosuppression after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(1):25-29.
- Rankin JS, Oguntolu O, Binford RS, Trochtenberg DS, Muhlbaier LH, Stratton CW. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:575-580.
- Werdan K, Gunter P, Muller-Werdan U, Enriquez MM, Schmitt DV, Mohr FW, Neeser G, Schöndube F, Schäfers HJ, Haverich A, Fraunberger P, Andersson J, Kreuzer E, Thijs LG. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome – The ESSICS study. *Crit Care Med* 2008;36(3):716-723.
- Papageorgiou AC, Acharya KR. Microbial superantigens: from structure to function. *Trends Microbiol* 2000;8:369-375.
- McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Ann Rev Microbiol* 2001;55:77-104.
- Buda S, Riefole A, Biscione R, Goretti E, Cattabriga I, Grillone G, Bacchi-Reggiani L, Pacini D. Clinical experience with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19(4):440-445.
- Friedrich I, Silber RE, Bauman B, Fischer C, Holzheimer RG. IgM-enriched immunoglobulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2002;177(12):544-549.
- Kress HG, Scheidewig C, Schmidt H, Silber R. Reduced incidence of postoperative infection after intravenous administration of an immunoglobulin M-enriched preparation in anergic patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999;27(7):1281-1287.
- Cines DB, Rauova L, Arepally G, Reilly MP, McKenzie SE, Sachais BS, Poncz M. Heparin-induced thrombocytopenia: an autoimmune disorder regulated through dynamic autoantigen assembly/disassembly. *J Clin Apher* 2007;22(1):31-36.