

21. Edge J. A., Jakes R. W., Roy Y. et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002—2009.
22. Vanilli M., Chiari G., Capuano C. Cost effectiveness of the direct measurement of 3-hydroxybutyrate in management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabet. Care* 2003; 26 (3): 115—118.
23. Пугерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет. Диагностика и лечение. М.: Практика; 2008. 159—197, 463—466.
24. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа; 2007. 8—91.
25. Brown T. B. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? *Emerg. Med. J.* 2004; 21: 141—144.
26. Varfolomeev S.D., Gurevich K. G. J. *Theoret. Biol.* 2001; 212: 367—372.
27. Gardner S. G., Bingley P. J., Sawtell P. A. et al. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aging less than 5 years in the Oxford region time trend analysis. *Br. Med. J.* 1997; 315: 713—717.
28. Танпермен Дж., Тетпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир; 1989. 492—502.
29. Потемкин В. В., Старостина Е. Г. Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство; 2008. 11—125, 365—387.
30. Петряйкина Е. Е., Духарева О. В., Рыбкина И. Г. и др. Помповая инсулинотерапия у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. Эффектив. фармакотер. в эндокринол. 2008; 36—41.

Поступила 12.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.332.03:616.127-089-06-084

А. А. Еременко¹, Е. В. Чернова¹, Л. И. Винницкий², К. А. Бунятян, Е. В. Инвиева², Н. С. Богомолова³,
Л. А. Шишло⁴, И. В. Жбанов⁵, Е. Н. Александрова⁵

ВЛИЯНИЕ КЛАРИТРОМИЦИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

ФГБУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, ¹Отделение реанимации и интенсивной терапии № 2; ²лаборатория иммунологии и регуляторных механизмов в хирургии; ³лаборатория профилактики и лечения инфекции в хирургии; ⁴лаборатория клинической биохимии; ⁵отделение хирургии ИБС, Москва

Цель исследования — изучить эффективность фармакологической коррекции синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования при добавлении к стандартной схеме антибактериальной профилактики кларитромицина. Пациенты 1-й группы (25) получали клацид-СР ("Эбботт") в периоперационном периоде на фоне стандартной профилактической антибактериальной терапии: цефалоспорины 3-го поколения; 2-й группы (25) — стандартную терапию. На 1-м скрининговом этапе, а также на 4-е и 4-е сутки после операции фиксировали данные анамнеза, сопутствующую патологию, проводили объективный осмотр, клинический (уровень лейкоцитов, ЛЛН) и биохимический анализы крови (СРБ), определяли концентрацию интерлейкинов (IL-1, 6, 8, 10, 12) и TNF-α. У всех пациентов исследуемые исходные лабораторные и физикальные показатели не выходили за пределы референтных значений, интраоперационные данные, величина кровопотери и длительность ИВЛ статистически значимо не отличались друг от друга ($p > 0,2$). По результатам исследования у пациентов обеих групп отмечались проявления ССВО в виде достоверно значимого повышения температуры тела, уровня СРБ, IL-6, IL-8 и TNF-α; лейкоцитоза, увеличения ЛЛН. При этом в группе кларитромицина температура тела была достоверно ниже ($p = 0,001$) во всех временных точках. Уровень СРБ к 4-м суткам в 1,5 раза ($p = 0,01$), а TNF-α в 4 раза ($p = 0,001$) меньше, чем в контроле, а значения противовоспалительного IL-10 ко 2-м послеоперационным суткам, напротив, почти в 2 раза ($p = 0,01$) превышал таковой в контрольной группе. Таким образом, полученные данные подтвердили, что операции аортокоронарного шунтирования сопровождаются развитием ССВО неинфекционного генеза. В то же время кларитромицин дает доказанный самостоятельный противовоспалительный эффект и может быть рекомендован к применению в схемах профилактической антибактериальной терапии в периоперационном периоде у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, кларитромицин, кардиохирургия, аортокоронарное шунтирование

CLARITHROMYCIN EFFECTS ON THE SIRS SEVERITY IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Yeremenko A.A., Chernova E.V., Vinnitskiy L.I., Bunatyayn K.A., Inviyaeva E.V., Bogomolova N.S., Shishlo L.A., Zhanov I.V., Aleksandrova E.N.

The aim is to investigate the effectiveness of SIRS pharmacological correction in patients after CABG when adding clarithromycin to the standard antibacterial therapy. Patients of the 1st group ($n=25$) received Klacid — CP ("Abbott") in perioperative period plus to standard antibacterial therapy (3rd generation cephalosporins), patients of 2nd group received standard therapy.

At 1st screening stage, as well as on the 2-nd and 4-th day after operation were recorded data of an anamnesis, concomitant pathology, examination, were measured the level of white blood cells, LII, biochemical blood analysis (CRP), defined the concentration of interleukins (IL-1, 6, 8, 10, 12) and TNF - α. In all studied patients, laboratory and physical data did not go beyond the reference values, intraoperation data, blood loss and ALV duration did not statistically differ. According to the results of research in patients of both groups there were manifestations of SIRS in the form of reliable significant increase in body temperature, as well as the level of IL-6, IL-8, CRP, LII, TNF - α, leukocytosis. While in the clarithromycin group body temperature was significantly lower in all time points. The level of CRP for the 4th day in 1.5 times, and TNF in 4 times less than in the control group, and the values of anti-inflammatory IL-10 to the 2nd day, on the contrary, almost in 2 times higher than those in the control group.

Thus, the obtained data confirmed that the CABG is accompanied by non-inflammatory SIRS development. At the same time clarithromycin gives an independent proven anti-inflammatory effect and can be recommended for application in the schemes of prophylactic antimicrobial therapy during perioperative period in this category of patients.

Key words: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), clarithromycin, cardiosurgery, Coronary artery bypass graft (CABG)

Таблица 1

Особенности операции

Показатель	Основная группа ($M \pm m$)	Контрольная группа ($M \pm m$)	<i>P</i>
Тип операции (количество шунтов)	2,8 (0,63)	2,88 (0,65)	0,7
Количество вмешательств с ИК, на параллельном ИК	8,33 (4,11)	8,333 (4,03)	1
Длительность ишемии миокарда, мин	53,69 (22,83)	46,86 (26,62)	0,4
Длительность ИК, мин	84,31 (26,38)	73,58 (25,9)	0,24
Кровопотеря (1-е сутки), мл	1137 (341)	1145 (218,7)	0,9

Несмотря на достижения современной хирургии и проводимую анестезиологическую защиту организма, кардиохирургическая операция у большинства пациентов нередко сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [1—3], тяжесть проявлений которого зачастую определяет течение послеоперационного периода и прогноз [4, 5]. ССВО возникает как защитная реакция организма на повреждающие факторы [3, 6]. Однако чрезмерная активация воспалительной реакции может быть причиной развития многих осложнений раннего послеоперационного периода, таких как патологическая гипотензия, лихорадка неинфекционного генеза, повышение активности системы свертывания крови вплоть до развития ДВС-синдрома. Нарушение микроциркуляторного русла, сопровождающееся генерализованным интерстициальным отеком, повреждением тканей и органов, может привести к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Учитывая прямое повреждающее действие ССВО на органы и системы организма, снижение степени выраженности воспалительного ответа имеет важное клиническое значение. Существует большое количество разработанных в разные годы методик, уменьшающих проявления ССВО. Среди них методы анестезиологической защиты [7], экстракорпоральные методы детоксикации: аппаратный, обменный плазмаферез, вено-венозная гемодиализация [8, 9]. К используемым фармакологическим методам коррекции ССВО относятся: применение кортикостероидов [10, 11], апрогитина [12], пропифола [13, 14], моноклональных антител, ингибирующих систему комплемента, ингибиторов нуклеарного фактора κB [15], НПВС, мексидола [16].

В последнее время все больший интерес вызывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие макролидов. Известны публикации, демонстрирующие положительное влияние кларитромицина (полусинтетического 14-членного макролида последней генерации) на снижение реакции ССВО при различных оперативных вмешательствах [17—21], однако у кардиохирургических пациентов этот вопрос не изучался.

Цель исследования — оценить эффективность фармакологической коррекции ССВО у пациентов после операции коронарного шунтирования при добавлении к стандартной схеме антибактериальной профилактики кларитромицина.

Материал и методы. Дизайн исследования — двойное открытое проспективное рандомизированное исследование. В исследование были включены 50 пациентов (45 мужчин и 5 женщин), страдающих ишемической болезнью сердца, которым в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН была выполнена реваскуляризация миокарда. Пациенты были рандомизированы (метод конвертов) в 2 группы, по 25 больных в каждой.

В основной группе больные получали кларитромицин в периоперационном периоде, в контрольной — стандартную терапию.

Критерии включения: подсанное информированное согласие; ишемическая болезнь сердца, впервые требующая выполнения реваскуляризации миокарда; возраст 18—80 лет; хирургический доступ — срединная стернотомия; все исследуемые лабораторные показатели до операции располагаются в пределах референтных значений.

Информация для контакта.

Чернова Елена Валерьевна — врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-II РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва. E-mail: chernova_ev@mail.ru

Критерии исключения: аллергические реакции на макролиды в анамнезе; острое или хроническое инфекционное заболевание и антибактериальная терапия в предоперационном периоде; гормональная терапия, прием антигистаминных препаратов в предоперационном периоде; иммуносупрессивная терапия в периоперационном периоде; исследуемые лабораторные показатели до операции выходят за пределы референтных значений.

На 1-м скрининговом этапе исследования фиксировали паспортные данные пациентов, данные анамнеза, сопутствующую патологию, лекарственный анамнез, проводили обследование пациентов, которое, помимо объективного осмотра, измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела, включало клинический и биохимический анализы крови, определение концентрации интерлейкинов (IL) и фактора некроза опухоли. Комплекс перечисленных выше исследований проводили также на 2-е и 4-е сутки после операции. Уровень цитокинов определяли с помощью проточного цитометра Facscan (США) с использованием наборов "СВА Human Inflammatory Cytokine". Биохимические показатели крови определяли на автоанализаторе KONELAB Prime 60 (Финляндия), клинические — на аппарате Beckman Coulter (США). При этом оценивали следующие показатели: уровень лейкоцитов, ЛИИ, СРБ, IL-1, 6, 8, 10, 12 и TNF- α . Кроме этого, фиксировался объем оперативного вмешательства, длительность искусственного кровообращения или его отсутствие, кровопотерю во время и после операции, длительность ИВЛ, а также послеоперационные осложнения.

Схема терапии кларитромицином (кларид-СР компании "Эбботт", Великобритания).

Пациенты основной группы ежедневно в течение 3 дней до операции получали кларитромицин в таблетках в дозе 500 мг 1 раз в сутки. Далее с первых послеоперационных суток проводили внутривенное капельное введение кларитромицина в дозе 1 г 1 раз в сутки в течение 3 дней после операции на фоне стандартной профилактической антибактериальной терапии: цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим) 3 раза в день внутривенно в стандартной дозировке, рассчитанной на массу пациента.

В исследование было включено 50 человек, 25 из которых составили основную группу и 25 контрольную. При этом в основную группу вошли 22 мужчины и 3 женщины, средний возраст которых составил 60,6 года, тогда как в контрольную группу вошли 23 мужчины и 2 женщины, средний возраст которых составил 59,8 лет (различия по возрасту в основной и контрольной группах не были статистически достоверны, $p = 0,75$). Все пациенты страдали ишемической болезнью сердца, по поводу которой им была выполнена реваскуляризация миокарда в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН.

Пациенты основной и контрольной групп не отличались по функциональному классу сердечной недостаточности и стенокардии, частоте гипертонической болезни и перенесенного инфаркта миокарда до операции.

В 2 группах также не было выявлено статистически значимых различий между интраоперационными показателями, такими как тип операции (количество наложенных шунтов), выполнение операции в условиях ИК и без него, длительность ишемии миокарда, длительность ИК, величина интраоперационной и послеоперационной кровопотери (табл. 1).

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили стандартную терапию. Обезболивание в обеих группах осуществляли с использованием кетопрофена ("Кетонал Лек", Словения) в дозе 100 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 3 дней с добавлением опиоидных анальгетиков (тримеперидина) по потребности. Длительность ИВЛ в исследуемых группах не отличалась и составляла в среднем 7,5 ч.

Результаты исследования и их обсуждение. В представленном исследовании степень выраженности системного воспалительного ответа оценивали по динамике цифр температуры, уровня лейкоцитов крови и ЛИИ, провоспалительных цитокинов IL-1, 6, 8, TNF- α , противовоспалительного цитокина IL-10 и СРБ внутри групп. У пациентов основной и контрольной групп все исследуемые исходные лабораторные показатели не выходили за пределы референтных значений и статистически значимо не отличались друг от друга (табл. 2).

По результатам проведенного исследования можно утверждать, что операции реваскуляризации миокарда сопровождаются выраженной системной воспалительной реакцией неинфекционного генеза, исходя из критериев ССВО. В то же время кла-

Таблица 2

Исходные лабораторные показатели

Показатель	Основная группа ($M \pm m$)	Контрольная группа ($M \pm m$)	<i>p</i>
Лейкоциты	7,5 (1,86)	7,36 (1,9)	0,8
ЛИИ	1,4 (0,5)	1,26 (0,35)	0,257
СРБ	1,78 (1,07)	2,44 (1,34)	0,06
IL-1	3,08 (0,76)	2,6 (0,75)	0,2
IL-6	11,78 (20,06)	11,49 (21,98)	0,9
IL-8	15,34 (5,37)	16,59 (7,13)	0,5
IL-10	3,68 (2,69)	3,3 (1,34)	0,6
TNF- α	3,88 (3,55)	4,2 (3,6)	0,8

ристромидин способен оказывать самостоятельное противовоспалительное действие (табл. 3).

Так, у пациентов обеих групп отмечали повышение температуры тела. Однако в основной группе максимальная температура тела составила 37°C через 48 ч после операции, тогда как в контрольной группе она была достоверно выше во всех временных точках.

Уровень СРБ был повышен как в контрольной, так и в основной группе на 2-е и 4-е сутки. В то же время к 4-м суткам в основной группе цифры СРБ были в 1,5 раза ниже таковых у пациентов, получавших стандартную терапию, что подтвердило противовоспалительный эффект исследуемого препарата.

Интересно, что уровень лейкоцитов и ЛИИ был достоверно выше на 2-е и 4-е сутки в обеих группах по отношению к начальным данным, а парные сравнения между группами оказались статистически недостоверны.

При сравнении уровня IL-1 как между, так и внутри группы не получено существенных различий ни в контрольной, ни в основной группе.

Уровень IL-6 и IL-8 повышался во всех временных точках у пациентов, получавших как кларитромицин, так и стандартную терапию. При этом парные сравнения между группами не выявили достоверных различий уровней IL-6 и IL-8.

Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект исследуемого препарата был доказан на основании динамики IL-10 и TNF- α . Отмечено достоверное увеличение уровня IL-10 во всех временных точках в обеих группах, однако на 2-е сутки показатель IL-10 в основной группе почти в 2 раза превышал таковой в группе, находящейся на стандартной терапии (контроль). Уровень TNF- α существенно повышался в контрольной группе во всех временных точках, а в группе достоверных изменений показателя во времени отмечено не было. Таким образом, в целом полученные данные подтвердили результаты существующих исследований [17—21] о подавляющем влиянии кларитромицина на ССВО при "больших" операциях.

Известно, что в основе патогенеза ССВО лежит нарушение регуляции про- и противовоспалительных механизмов [22], сопровождающееся массивным неконтролируемым выбросом эндогенных медиаторов (цитокинов, гормонов, нейротрансмиттеров) с последующим развитием системного воспаления и полиорганной поврежденности.

На согласительной конференции АССР/СССМ в Чикаго в 1991 г. были утверждены 4 критерия ССВО. При этом для диагностики синдрома было необходимо проявление 2 признаков или более: 1) температура тела 38°C или более или 36°C или менее; 2) частота сердечных сокращений 90 в 1 мин или более; 3) частота дыхания более 20 в 1 мин или гипервентиляция (p_{CO_2} 32 мм. рт. ст. или менее); 4) лейкоциты крови более $12 \cdot 10^9/\text{мл}$ или менее $4 \cdot 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм более 10%. Между тем в последние годы в литературе стали появляться аналитические статьи, подчеркивающие низкую степень чувствительности и специфичности существующих критериев ССВО. В то же время у пациентов после кардиохирургических вмешательств данные критерии ССВО не всегда достоверны, учитывая наличие продленной контролируемой ИВЛ, терапию НПВС в раннем послеоперационном периоде, а также частый кардиальный генез тахикардии.

Развитие и тяжесть системного воспалительного ответа (СВО) после ревазуляризации миокарда связаны с различными факторами: операционным стрессом, хирургической травмой (стернотомия), кровопотерей, активацией защитных систем крови при ее контакте с поверхностью чужеродных материалов, возраст, исход-

Таблица 3

Динамика маркеров ССВО в основной и контрольной группах в послеоперационном периоде

Показатель	Основная группа ($M \pm m$)	Контрольная группа ($M \pm m$)	<i>p</i>
Температура тела (в °C) через:			
12 ч	36,71 (0,44)	36,93 (0,33)	0,05
24 ч	36,79 (0,36)	37,53 (0,61)	0,001
2 сут	36,97 (0,43)	37,49 (0,3)	0,001
4 сут	36,72 (0,26)	37,28 (0,24)	0,001
Лейкоциты			
на 2-е сутки	15,28 (4,26)	14,14 (4,32)	0,35
на 4-е сутки	10,8 (2,57)	11,78 (4,57)	0,35
ЛИИ			
на 2-е сутки	7,98 (2,42)	8,298 (4,36)	0,75
на 4-е сутки	3,13 (1,18)	3,47 (1,29)	0,34
СРБ			
на 2-е сутки	50,3 (21,31)	67,73 (40,18)	0,06
на 4-е сутки	78,7 (47,14)	116,2 (56,16)	0,01
IL-1			
на 2-е сутки	2,879 (0,76)	2,95 (0,63)	0,8
на 4-е сутки	3,943 (3,61)	2,825 (0,58)	0,6
IL-6			
на 2-е сутки	43,96 (27,78)	57,44 (59,52)	0,3
на 4-е сутки	47,2 (45,74)	52,43 (49,79)	0,7
IL-8			
на 2-е сутки	30,21 (15,08)	23,58 (15,71)	0,2
на 4-е сутки	28,02 (12,92)	27,36 (17,94)	0,7
IL-10			
на 2-е сутки	10,44 (8,65)	5,74 (2,17)	0,01
на 4-е сутки	5,32 (1,87)	5,26 (2,98)	0,9
TNF- α			
на 2-е сутки	3,808 (3,19)	15,55 (7,34)	0,001
на 4-е сутки	8,57 (16,28)	13,91	0,4

ная тяжесть состояния пациента и индивидуальная реактивность больных, а при проведении оперативного вмешательства в условиях ИК также с длительностью ИК, контактом клеток крови с компонентами аппарата ИК, феноменом ишемии—реперфузии [3, 6].

Вышеперечисленные факторы риска приводят к активации кинин-калликреиновой системы, систем комплемента, коагуляции и фибринолиза. Образующиеся при этом провоспалительные медиаторы, такие как брадикинин, активированные протеазы системы комплемента, активные факторы свертывания, фибрин и плазмин, запускают каскадную воспалительную реакцию, что приводит к активации тромбоцитов, лейкоцитов, клеток эндотелия и выбросу большого количества провоспалительных цитокинов IL-1, 6, 8, TNF- α [24]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов коррелирует с увеличением тяжести ССВО и частотой развития СПОН [25]. При этом для ССВО характерны как общая цитокинемия, так и выраженный дисбаланс цитокинов различных функциональных групп [26, 27].

Генерализованный воспалительный ответ, сопровождающийся массивной активацией и выбросом провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода, продуктов перекисного окисления липидов и последующей эндогенной интоксикацией, приводит к поражению органов-мишеней: легких [28, 29], сердца, головного мозга, печени, почек, что в итоге может привести к развитию выраженной полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [30].

По данным ряда исследований, кларитромицин оказывает собственное противовоспалительное действие за счет снижения продукции медиаторов воспаления — IL-1, 6, 8 и TNF- α ; молекул межклеточной адгезии ICAM, E-селетина и др. [31—35]. По данным J. Siddiqui [36], B. Wallwork и соавт. [37], противовоспалительный эффект кларитромицина сопоставим с действием НПВС.

Наше исследование показало, что у пациентов, получавших кларитромицин, уровень противовоспалительного IL-10 был выше, а показатели TNF- α и СРБ существенно ниже, чем в контроле.

В основе большинства противовоспалительных эффектов макролидов лежит их способность влиять на регуляцию ядерной транскрипции. По данным ряда авторов [38—40], макролиды способны ингибировать нуклеарный фактор- κ B (NF- κ B) — белок, потенцирующий транскрипцию генов, кодирующих ряд провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-6, IL-8, а также молекул межклеточной адгезии.

В клинических исследованиях показано, что кларитромицин способен снижать системную воспалительную реакцию при сепсисе, ИВЛ-ассоциированной пневмонии, а также после проведения "больших" операций [19—21]. Также иммуномодулирующее действие кларитромицина доказано при длительной терапии пациентов с диффузным панbronхитом, хроническими синуситами и муковисцидозом [41—43].

Проведенное нами исследование убедительно подтвердило противовоспалительный эффект кларитромицина, проявляющийся снижением степени выраженности лихорадки, уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α) и острофазных белков (СРБ), а также повышением противовоспалительного IL-10. При этом СПОН не развился ни у одного пациента.

Выводы

1. Реваскуляризация миокарда сопровождается развитием выраженной системной воспалительной реакции неинфекционного генеза, которая проявляется повышением температуры тела концентрации СРБ, провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8 и TNF- α ; лейкоцитозом, увеличением ЛЛН.

2. Уровень лейкоцитов и ЛЛН не всегда коррелирует со степенью повышения провоспалительных цитокинов и острофазных белков, а значит достоверно не отражает выраженность воспалительного ответа и не может являться единственным маркером ССВО.

3. В основной группе по сравнению с контрольной, получавшей стандартную антибактериальную профилактику, достоверно повышался уровень противовоспалительного цитокина (IL-10), снижался уровень TNF- α и белков острой фазы (СРБ), играющих ведущую роль в возникновении ССВО.

4. У пациентов, получавших кларитромицин, была достоверно ниже температурная реакция в раннем послеоперационном периоде, что может позволить качественно улучшить самочувствие пациента, ускорить активизацию и реабилитацию, а также способствовать более раннему выявлению и дифференциальной диагностике инфекционных осложнений.

5. Кларитромицин, являясь антибактериальным препаратом широкого спектра действия, дает доказанный самостоятельный противовоспалительный эффект и может быть рекомендован к применению в схемах профилактической антибактериальной терапии в периоперационном периоде у пациентов, при аортокоронарном шунтировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996; 27 (Suppl. 1): S1—S5.
2. 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—252.
3. Hess P. J. Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 2005; 62 (18): 6—9.
4. Шевченко О. П., Хубутия М. Ш., Чернова А. В. и др. Молекулярные и клеточные механизмы развития осложнений после искусственного кровообращения. *Трансплантол. и искусств. органы* 1996; 3: 49—55.
5. Bulter J., Rucker G. M., Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 55 (2): 552—559.
6. Paparella D., Yau T. M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21 (2): 232—244.
7. Ngaage D. L. Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 24: 557.
8. Рагимов А. А., Еременко А. А., Никифоров Ю. В., 2005.
9. Порешина С. А., Бабаев М. А., Еременко А. А., Рагимов Г. А., 2004.
10. El Azab S. R., Rosseel P. M., de Lange J. J. et al. Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88: 496—501.
11. von Spiegel T., Giannaris S., Wietsch G. J. et al. Effects of dexamethasone on intravascular and extravascular fluid balance in pa-

- tients undergoing coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 96: 827—834.
12. Greilich P. E., Okada K., Latham P. et al. Aprotinin but not epsilon-aminocaproic acid decreases interleukin-10 after cardiac surgery with extracorporeal circulation: randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients receiving aprotinin and epsilon-aminocaproic acid. *Circulation* 2001; 104 (12, Suppl. 1): I265—I269.
13. Kahraman S., Kilinc K., Dal D., Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (3): 279—281.
14. Green T. R., Bennet S. R., Nelson V. M. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1994; 129: 163—169.
15. Maharaj C., Laffey J. G. New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2004; 17 (1): 35—48.
16. Еременко А. А., Золяева Т. П., Егоров В. М., Фоминых М. В. Влияние препарата "Мексидол" на выраженность системного воспалительного ответа у больных при операциях аортокоронарного шунтирования. *Кардиология и серд.-сосуд. хир.* 2008; 1.
17. Xiangming Fan, Yinglong Liu, Qiang Wang et al. Lung perfusion with clarithromycin ameliorates lung function after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81: 896—901.
18. Hiroshige Mikamo, Kyoko Kawazoe, Yasumasa Sato, Teruhiko Tamaya. Effects of long term/low-dose clarithromycin on neutrophil count and interleukin-8 level in pyometra. *Chemotherapy* 1998; 44: 50—54.
19. Evangelos J. Giamarello-Bourboulis. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31: 12—20.
20. Evangelos J. Giamarello-Bourboulis et al. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 32: 39—43.
21. Hirata T. et al. *Eur. Surg. Res.* 2004; 36: 13—19.
22. Шано В. П., Гольмамедов Ф. И., Нестеренко А. Н., Джоджуа Т. В. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа. *Анестезиол. и реаниматол.* 1997; 6: 48—53.
23. Kristof A. S., Magder S. Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1121—1127.
24. Mojicik C. F., Levy J. H. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71 (2): 745—754.
25. de Mendonca-Filho H. T., Pereira K. C., Fontes M. et al. Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Crit. Care* 2006; 10 (2): 46.
26. 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—559.
27. Bergermann J., Flohe S., Scheubel R. J. et al. Regulation of cytokine synthesis in cardiac surgery: Role of extracorporeal circuit and humoral mediators in vivo and in vitro. *Inflamm. Res.* 2007; 56: 126—132.
28. Ng C. S., Wan S., Yim A. P. et al. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002; 121: 1269—1277.
29. Bhatia M., Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J. Pathol.* 2004; 202: 145—156.
30. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. *Цитокины и воспаление* 2007; 4.
31. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: С. Русич; 1998.
32. Labro M. T. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (Suppl. B): 37—46.
33. Jun Tamaoki. Clinical Implications of the Immunomodulatory Effects of Macrolides. *Am. J. Med.* 2004; 8: 117.
34. Jun Tamaoki. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125: 41—51.
35. Scharer G. Systemic inflammatory responses in children with acute otitis media due to streptococcus pneumoniae and the impact of treatment with clarithromycin. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003; 6: 721—724.
36. Javeed Siddiqui. Immunomodulatory effects of macrolides: Implications for practicing clinicians. *Am. J. Med.* 2004; 8: 117.
37. Wallwork B., Coman W., Feron Fr., Mackay-Sim A. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002; 8.
38. Tanju Kadir, Fikret Vehbin Izzetin, Cevikbas A., Johanson C. B. In vitro effects of clarithromycin on human polymorphonuclear leukocyte functions. *Chemotherapy* 2000; 46: 198—203.
39. Takeshi Yamaryo, Kazunori Oishi, Hiroyuki Yoshimine et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 1: 48—53.
40. Borszcz P. D., Befus D., Moqbel R. et al. Effects of clarithromycin on inflammatory cell mediator release and survival. *Chemotherapy* 2005; 51: 206—210.
41. Пухальский А. Л., Шмарина Г. В., Капранов Н. И., Кокаровцева С. Н. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты