

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРА 7,2% NaCl / 6% ГИДРОКСИЭТИЛИРОВАННОГО КРАХМАЛА 200/0,5 НА СИСТЕМНУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В. В. Ломиворотов, Е. В. Фоминский, С. М. Ефремов, В. А. Непомнящих,
В. Н. Ломиворотов, А. Н. Шилова, А. М. Чернявский

EFFECT OF 7.2% NaCl / 6% HYDROXYETHYL STARCH 200/0.5 ON A SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE DURING MYOCARDIAL REVASCULARIZATION UNDER EXTRACORPOREAL CIRCULATION

V. V. Lomivorotov, E. V. Fominsky, S. M. Efremov, V. A. Nepomnyashchikh,
V. N. Lomivorotov, A. N. Shilova, A. M. Chernyavsky

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
им. акад. Е. Н. Мешалкина

Оперативные вмешательства в условиях искусственного кровообращения сопровождаются развитием синдрома системной воспалительной реакции, что способно вызывать органную дисфункцию. Применение раствора 7,2% NaCl / 6% гидроксиэтилированного крахмала 200/0,5 уменьшает интенсивность системной воспалительной реакции и активацию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: гипертонический раствор, синдром системной воспалительной реакции, активация эндотелия, искусственное кровообращение.

Surgical interventions under extracorporeal circulation are accompanied by the development of systemic inflammatory response syndrome, which is able to induce organ dysfunction. The use of 7.2% NaCl / 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 reduces the intensity of a systemic inflammatory response and endothelial activation in patients with coronary heart diseases after myocardial revascularization under extracorporeal circulation.

Key words: hypertonic saline, systemic inflammatory response syndrome, endothelial activation, extracorporeal circulation.

Выполнение кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) связано с развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [6, 26, 27]. Основными причинами, инициирующими ССВР, являются: хирургическая травма, контакт крови с экстракорпоральным контуром, ишемия тканей с их последующей реперфузией, а также высвобождение эндотоксина [14, 16]. Системное воспаление, являясь неспецифической генерализованной реакцией, направленной на защиту организма от повреждения, включает в себя клеточный и гуморальный иммунный ответ [26]. В основе ССВР лежат активация комплемента, увеличение образования цитокинов, активация лейкоцитов с одновременным усилением экспрессии молекул межклеточной адгезии

на поверхности эндотелия, что в итоге приводит к миграции лейкоцитов в интерстиций, где они оказывают протективное действие [14, 16]. Прогрессирование системного воспаления приводит к органной дисфункции, что в конечном счете ведёт к неблагоприятным исходам [9, 11]. Несмотря на применение технологических и фармакологических стратегий, направленных на предупреждение развития ССВР, повреждение органов после проведения ИК остаётся неразрешённой проблемой, определяющей поиск новых методов по защите тканей и органов от повреждающего воздействия воспаления. В этой связи актуальной является информация о том, что повышение эффективной осмолярности плазмы при использовании гипертонического раствора (ГР) способно приводить к

уменьшению активации нейтрофилов и их адгезии к эндотелию в модели на клетках человека и в эксперименте на животных в условиях геморрагического шока [1, 17, 18, 20]. Более того, подавление провоспалительной активности нейтрофилов приводило к уменьшению их секвестрации в ткань лёгких и печени, что предотвращало нарушение функции данных органов [4]. Введение ГР также способно подавлять индуцированную эндотоксином активацию альвеолярных макрофагов *in vitro* [5]. В 2006 г. S. B. Rizoli et al. впервые в клинической практике обнаружили, что использование ГР в комбинации с декстраном у пациентов с травмой в состоянии геморрагического шока уменьшало экспрессию молекул адгезии на поверхности нейтрофилов, предотвращало переход моноцитов в периферические ткани, а также увеличивало содержание противовоспалительных цитокинов [19].

Необходимость в защите тканей и органов от повреждающего действия ССВР при операциях в условиях ИК, а также вышеописанные иммуномодулирующие эффекты ГР определили цель исследования – изучить влияния раствора 7,2% NaCl / 6% гидроксиэтилированный крахмал 200/0,5 (ГР/ГЭК) на системную воспалительную реакцию и активацию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Материалы и методы

В локальном этическом комитете Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина рассмотрен вопрос о выполнении исследования. Получено разрешение на проведение исследования, все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия в соответствии с положением Хельсинкской декларации. Кроме того, исследование, согласно требованиям Международного комитета редакторов медицинских журналов, зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под номером NCT01675453.

Сорок пациентов с ИБС в день проведения оперативного вмешательства были рандомизированы на две группы. После индукции анестезии 20 пациентам вводили раствор 7,2% NaCl / 6% ГЭК 200/0,5 (ГиперХАЕС, Fresenius Kabi, Германия) в дозе 4 мл/кг на протяжении 30 мин до начала ИК (группа ГР/ГЭК). Оставшиеся пациенты составили контрольную группу (КГ) и получили плацебо (0,9% NaCl) в эквивалентной дозе. Критериями исключения являлись: возраст > 70 лет; индекс массы тела < 18 кг/м² и > 35 кг/м²; фракция выброса левого желудочка < 40%; инфаркт миокарда давностью < 6 мес.; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью < 6 мес.; са-

харный диабет; скорость клубочковой фильтрации < 90 мл/мин; гематокрит < 30%; экстренное оперативное вмешательство. Для оценки системной воспалительной реакции изучали содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10). В качестве маркёров активации эндотелия исследовали уровень молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), эндотелиальных молекул адгезии лейкоцитов (E-selectin), а также эндотелина (ЕТ).

Всем пациентам выполнили реваскуляризацию миокарда в условиях нормотермического ИК. Анестезиологическое обеспечение было представлено ингаляционной анестезией в комбинации с опиоидной анальгезией. В периоперационном периоде использовали идентичный протокол искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) с контролем по объёму. ИК проводили с объёмной скоростью перфузии 2,4–2,5 л/(мин • м²) и уровнем среднего АД 70–80 мм рт. ст. С целью защиты миокарда применяли дробную фармакоологовую кристаллоидную кардиоплегию. Во время ИК у всех пациентов использовали стандартный протокол ультрафильтрации. Глюкокортикостероидные гормоны не применяли. Базовая инфузионная терапия во время операции, а также в ОРИТ была представлена кристаллоидным раствором, который вводили со скоростью 2 мл/(кг • ч⁻¹). Коллоидные растворы использовали для достижения значений давления заклинивания лёгочных капилляров (ДЗЛК) 12–15 мм рт. ст. Для мониторинга гемодинамики применяли катетер Свана – Ганца и методику транспульмональной термодилуции с использованием системы PiCCO Plus (Pulsion Medical Systems AG, Германия).

Измерение плазменных уровней ИЛ-6, ИЛ-10, ICAM-1, E-selectin, а также ЕТ осуществляли с помощью фермент-связанного иммуносorbентного анализа с использованием набора реагентов Platinum ELISA фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия). Образцы крови центрифугировали со скоростью 3 000 об/мин, полученную плазму замораживали при температуре -70°C. Забор крови осуществляли на следующих этапах: после индукции анестезии; через 5 мин после завершения ИК; через 2 ч после завершения ИК; через 4 ч после завершения ИК; на первые сутки после операции.

Для оценки характера распределения количественных признаков применяли тест Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки представлены в виде медианы и соответствующего интервала между 75%-ным и 25%-ным перцентилями. Для качественных признаков приведены абсолютные цифры с указанием доли в процентах от числа всех наблюдений. Сравнительный анализ количественных признаков выполняли с помощью теста Манна – Уитни. Для внутригруппового сравнения признаков использовали тест Фридмана. Сравнение качественных признаков проводили

Периоперационная характеристика пациентов

Характеристики	Группа ГР/ ГЭК (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)	p
Возраст, лет	59 [54–63]	57 [51–63]	ns
Пол, ж	5 (20%)	1 (5%)	ns
Индекс массы тела, кг/м ²	28,9 [26,3–31,6]	31,2 [28,1–32,9]	ns
Фракция выброса ЛЖ, %	64 [56–67]	59 [54–64]	ns
ПИКС, n	16 (80%)	15 (75%)	ns
ХСН (NYHA)	3 [2–3]	2 [2–3]	ns
Стеноз БЦА, n	3 (15%)	4 (20%)	ns
ОНМК в анамнезе, n	0 (0%)	2 (10%)	ns
Стенокардия напряжения, n			ns
0 ФК	2 (10%)	0 (0%)	ns
I ФК	0 (0%)	0 (0%)	ns
II ФК	4 (20%)	4 (20%)	ns
III ФК	10 (50%)	12 (60%)	ns
IV ФК	3 (15%)	0 (0%)	ns
Нестабильная стенокардия, n	1 (5%)	4 (20%)	ns
EuroSCORE, баллы	2 [1–4]	2 [0–5]	ns
Количество шунтов	3 [2–3]	3 [2,5–3]	ns
Эндартерэктомия, n	4 (20%)	0 (0%)	ns
Время ИК, мин	58 [44–73]	58 [48–75]	ns
Время окклюзии аорты, мин	33 [26–44]	36 [27–42]	ns
Объем кардиоплегии (мл)	1 050 [950–1 250]	1 050 [950–1 250]	ns
Длительность ИВЛ, ч	6 [5–7]	7 [5–8]	ns
Кровопотеря в 1-й ПОД, мл/кг	4,97 [3,60–5,54]	3,97 [2,67–5,73]	ns
Инотропная под- держка, n	3 (15%)	8 (40%)	ns
Фибрилляция пред- сердий, n	4 (20%)	3 (15%)	ns
Количество дней в ОРИТ	1 [1–2]	2 [1–3]	ns
Длительность госпи- тализации, день	16 [13–18]	16 [14–18]	ns

Примечание: данные представлены как медиана [25-й–75-й процентиля], сравнение групп проводили с помощью теста Манна – Уитни и точного критерия Фишера. Аббревиатуры: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИК – искусственное кровообращение; EuroSCORE – Европейская шкала оценки риска кардиохирургической операции; ПОД – послеоперационный день.

с помощью критерия Фишера. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Для статистического анализа использовали программу MedCalc Statistical Software v12.1.4 (MedCalc Software, Mariakerke, Бельгия).

Результаты

Демографические и клинические характеристики, представленные в табл. 1, статистически значимо между группами не различались. Гемодинамические показатели были сопоставимы в обеих группах, за исключением более высоких значений сердечного индекса, индекса ударного объема и ДЗЛК непосредственно после введения ГР/ГЭК (табл. 2).

Динамика содержания цитокинов и молекул межклеточной адгезии представлена на рисунке. Исходные концентрации данных маркеров не отличались между группами. Однако в дальнейшем, после окончания ИК, в обеих группах было выявлено увеличение содержания цитокинов, которое достигло максимальных значений через 2 ч после ИК ($p < 0,05$) с последующим уменьшением концентрации к концу первых суток после операции. При этом уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 был достоверно меньше через 4 ч после ИК в группе ГР/ГЭК по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При изучении динамики молекул межклеточной адгезии было установлено, что содержание ICAM-1 и E-selectin не претерпевало изменений в группе ГР/ГЭК в сравнении с исходными значениями, в то время как в контрольной группе отмечали увеличение содержания ICAM-1 через 2 ч, 4 ч после ИК ($p < 0,05$) и к концу первых суток после операции. Уровень E-selectin в контрольной группе увеличивался к окончанию первых суток после операции по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Также было выявлено меньшее содержание ICAM-1 и E-selectin через 4 ч после ИК ($p < 0,05$) и к окончанию первых суток после операции ($p < 0,05$) у пациентов после инфузии ГР/ГЭК по сравнению с пациентами контрольной группы. При изучении содержания ЕТ не было обнаружено межгрупповых различий (табл. 3).

Обсуждение

Настоящее исследование выявило определённые иммуномодулирующие свойства ГР/ГЭК у больных ИБС, которым было выполнено шунтирование коронарных артерий в условиях ИК. Проведение искусственной перфузии создаёт для организма пациента целый ряд нефизиологических условий, которые в зависимости от длительности и выраженности воздействия запускают развитие неспецифической воспалительной защитной ре-

Динамика показателей гемодинамики

Показатели	После индукции анестезии	5 мин после инфузии	5 мин после ИК	30 мин после ИК	Конец операции	2 ч после ИК	4 ч после ИК	6 ч после ИК	12 ч после ИК	1-й ПОД
ЧСС (сокр./мин)										
ГР/ГЭК	65 (58–71)	77 (67–80)	85 (80–90)	82 (79–88)	85 (81–92)	91 (81–96)	84 (74–90)	79 (77–91)	84 (79–89)	85 (76–94)
КГ	71 (62–76)	71 (61–75)	83 (78–93)	84 (79–91)	87 (81–94)	86 (80–96)	84 (76–93)	82 (77–89)	80 (77–90)	82 (79–94)
САД (мм рт.ст.)										
ГР/ГЭК	83 (78–87)	80 (76–87)	80 (76–82)	73 (70–84)	78 (75–82)	76 (72–83)	78 (72–81)	81 (75–87)	83 (80–86)	84 (77–91)
КГ	83 (78–87)	84 (77–88)	77 (75–86)	80 (75–85)	76 (71–83)	80 (74–85)	73 (70–80)	73 (68–78)	75 (70–79)	82 (79–87)
ДЗЛК (мм рт.ст.)										
ГР/ГЭК	11 (9–12)	13 (11–14)*	12 (11–13)	12 (10–13)	11 (11–13)	10 (8–12)	11 (10–12)	11 (10–13)	11 (11–12)	12 (11–14)
КГ	10 (8–11)	12 (10–13)	12 (11–13)	12 (11–13)	12 (11–13)	11 (9–13)	13 (12–15)	13 (11–14)	12 (10–14)	13 (11–14)
сДЛА (мм рт.ст.)										
ГР/ГЭК	16 (14–18)	19 (18–21)	18 (16–21)	18 (16–22)	19 (17–20)	19 (16–21)	20 (18–21)	21 (19–23)	20 (17–24)	21 (18–23)
КГ	17 (15–19)	19 (16–20)	18 (17–21)	19 (19–21)	19 (18–21)	18 (16–21)	20 (17–21)	20 (19–22)	20 (18–22)	22 (20–24)
ИУО (мл/мг)										
ГР/ГЭК	36 (33–40)	45 (39–50)*	45 (38–48)	37 (35–43)	38 (33–42)	35 (32–39)	37 (33–41)	37 (33–44)	38 (33–44)	35 (33–42)
КГ	38 (34–40)	42 (33–45)	41 (36–45)	36 (33–41)	35 (34–38)	32 (28–38)	37 (31–44)	40 (30–47)	41 (35–48)	40 (34–46)
ИССС (дин·с·см ⁵ /мг)										
ГР/ГЭК	2605 (2 114–3 067)	1724 (1607–1996)†	1515 (1 300–1 854)	176 (1 440–2 054)	1761 (1 432–2 128)	1754 (1 449–2 005)	1859 (1 446–2 158)	1993 (1 478–2 212)	1879 (1 636–2 231)	1946 (1 676–2 412)
КГ	2339 (2 103–2 612)	2161 (1 946–2 406)	1615 (1 379–1 851)	1849 (1 560–1 922)	1678 (1 537–1 866)	1970 (1 697–2 259)	1600 (1 370–1 924)	1571 (1 320–2 006)	1544 (1 416–1 955)	1675 (1 436–2 042)
СИ (л·мин/мг)										
ГР/ГЭК	2,36 (2,06–2,56)	3,24 (2,95–3,73)‡	3,76 (3,15–4,17)	3,10 (2,80–3,50)	3,15 (2,64–3,64)	3,12 (2,78–3,64)	2,99 (2,57–3,46)	3,07 (2,61–3,39)	3,02 (2,78–3,45)	3,05 (2,77–3,42)
КГ	2,61 (2,31–2,86)	2,73 (2,43–2,90)	3,28 (3,03–4,06)	2,95 (2,78–3,37)	3,00 (2,79–3,37)	2,71 (2,44–3,34)	2,92 (2,65–3,49)	3,14 (2,53–3,86)	3,32 (2,70–3,66)	3,30 (2,93–3,72)

Примечание: данные представлены как медиана [25-й–75-й процентиля]. * – $p < 0,05$; † – $p < 0,01$; ‡ – $p < 0,001$. Сравнение групп проводили с помощью теста Манна – Уитни. Аббревиатуры: СИ – сердечный индекс; ИК – искусственное кровообращение; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – среднее артериальное давление; сДЛА – среднее давление в лёгочной артерии; ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления; ИУО – индекс ударного объёма; ГР/ГЭК – группа с использованием ГР/ГЭК; КГ – контрольная группа.

акции организма, направленной на поддержание постоянства внутренней среды. Однако когда воспаление приобретает системный характер и сопровождается дисбалансом составляющих его звеньев, оно приводит к повреждению тканей и органов, вызывая их дисфункцию [10, 13]. Одно из центральных мест в инициировании ССВР принадлежит ИЛ-6 [22]. Ишемия тканей с последующим восстановлением кровоснабжения, активированные компоненты комплемента, эндотоксин приводят к резкому увеличению концентрации ИЛ-6, что, в свою очередь, может вызывать миокардиальную дисфункцию, острое повреждение лёгких, почек и приводить к неблагоприятному исходу операций

в условиях ИК [2, 7, 10, 15, 24, 25]. В настоящем исследовании у пациентов контрольной группы обнаружили увеличение уровня ИЛ-6 в 40 раз по сравнению с исходными значениями, при этом в группе с использованием ГР/ГЭК данное повышение было в 2 раза менее выраженным. Данный факт свидетельствует о противовоспалительном эффекте изучаемого раствора. Полученный результат согласуется с выводами других авторов, показавших уменьшение содержания провоспалительных цитокинов у больных с геморрагическим шоком при использовании ГР [19]. Образование провоспалительных цитокинов запускает синтез и секрецию противовоспалительных цитокинов,

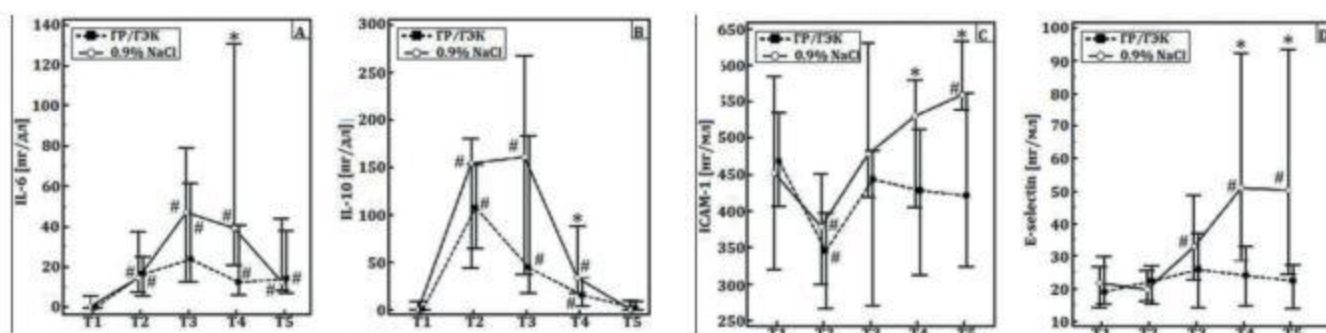


Рис. Динамика плазменных уровней: (А) интерлейкина-6 (ИЛ-6, норма: < 5 пг/дл); (В) интерлейкина-10 (ИЛ-10, норма: 2–24 пг/дл); (С) молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1, норма: 200–300 нг/мл); (D) эндотелиальных молекул адгезии лейкоцитов (E-selectin, норма: 7–137 нг/мл). Данные представлены как медиана [25-й–75-й процентиля]. * – $p < 0,05$ Сравнение групп проводили с помощью теста Манна – Уитни. # – $p < 0,05$ Сравнение внутри групп проводили с помощью теста Фридмана. Этапы исследования: T1 – после индукции анестезии; T2 – 5 мин после ИК; T3 – 2 ч после ИК; T4 – 4 ч после ИК; T5 – 1-й послеоперационный день.

Таблица 3

Динамика эндотелина, пг/мл

	После индукции анестезии	После ИК			1-й ПОД
		5 мин	2 ч	4 ч	
ГР/ГЭК	0,311 [0,15–0,37]	0,23 [0,18–0,01]	0,56 [0,27–0,73] ^a	0,68 [0,37–1,17] ^a	0,52 [0,44–0,91]
КГ	0,43 [0,00–1,35]	0,35 [0,26–0,49]	0,52 [0,41–0,95] ^a	0,67 [0,27–1,13] ^a	0,58 [0,24–0,94] ^a

Примечание: данные представлены как медиана [25-й–75-й процентиля]. Сравнение групп проводили с помощью теста Манна – Уитни.

– $p < 0,05$ Сравнение внутри групп выполняли с помощью теста Фридмана. Аббревиатуры: ГР/ГЭК – группа с использованием ГР/ГЭК; КГ – контрольная группа.

которые подавляют секрецию первых, тем самым оказывая защитное действие [13]. При изучении динамики ИЛ-10 обнаружили меньшее содержание данного цитокина в группе ГР/ГЭК через 4 ч после ИК (в той же точке исследования, где зарегистрирован меньший уровень ИЛ-6) по сравнению с контрольной группой. Возможным объяснением полученного результата является реципрокный характер связи между образованием двух цитокинов, в результате чего меньшая концентрация ИЛ-6 приводила к снижению секреции ИЛ-10 [13]. ИЛ-6, являясь одним из ключевых провоспалительных цитокинов, усиливает активность рецепторов не только на поверхности нейтрофилов, но и на мембране эндотелиоцитов [8]. Так, наряду с другими медиаторами воспаления, ИЛ-6 повышает экспрессию E-selectin и ICAM-1 на поверхности эндотелия сосудов [3]. Молекулы E-selectin обеспечивают адгезию нейтрофилов к поверхности эндотелия, в то время как посредством молекул межклеточной адгезии 1 происходит миграция лейкоцитов из сосудистого русла в периферические ткани, где они оказывают повреждающее действие [17, 21]. Наряду с увеличением концентрации ИЛ-6, после ИК в контрольной группе было выявлено увеличение содержания E-selectin через 2 ч, 4 ч после ИК и в конце первых суток после операции, а также более высокий уровень ICAM-1 на

последнем этапе измерения, что способствует экстравазации нейтрофилов. В то же время в группе ГР/ГЭК содержание данных маркеров активации эндотелия не претерпевало изменений по сравнению с исходными значениями. Таким образом, выявленное снижение содержания провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии при введении ГР/ГЭК может приводить к уменьшению адгезии и миграции нейтрофилов в ткани, что является ключевым звеном повреждающего действия системного воспалительного ответа на организм пациента.

Исследование содержания эндотелина выявило увеличение секреции данного протеина эндотелием сосудов, которое наблюдалось в обеих группах после окончания ИК и не имело межгрупповых отличий. Однако повышение концентрации эндотелина в группе ГР/ГЭК было непродолжительным (до 4 ч после ИК), в то время как в контрольной группе уровень эндотелина оставался повышенным до конца первых суток после операции. Данный факт также может свидетельствовать о меньшей степени активации эндотелия сосудов в основной группе.

Несмотря на выявленный иммуномодулирующий ответ ГР/ГЭК, настоящее исследование имеет определённые ограничения. Прежде всего, в работе провели анализ динамики лишь отдельных марке-

ров ССВР, представляющих гуморальное звено воспаления. Также необходимо учитывать тот факт, что выраженность ССВР и, соответственно, степень его повреждающего действия зависят от сопутствующей патологии, травматичности оперативного вмешательства и длительности ИК [23, 26, 27]. Исследуемая группа пациентов представляла собой пациентов с нормальной фракцией выброса, без тяжёлой сопутствующей патологии и непродолжительным ИК. Следовательно, полученные результаты не могут быть отнесены к более тяжёлой категории пациентов с ИБС, имеющих низкую фракцию выброса левого желудочка и длительную перфузию.

Тем не менее на основе полученных результатов можно сделать вывод о том, что инфузия ГР/ГЭК уменьшает интенсивность системного воспалительного ответа и активацию эндотелия у пациентов с ИБС, которым была выполнена реваскуляризация миокарда в условиях ИК. Представленные результаты определяют необходимость проведения дальнейших исследований по изучению иммуномодулирующих свойств ГР/ГЭК у больных со сниженной сократительной способностью миокарда и длительной перфузией.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина

630055, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Речниковская, д. 15.
Тел.: +7 (383) 332-51-82.

Ломиворотов Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заместитель

директора по научной работе, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: vvloim@mail.ru

Фоминский Евгений Васильевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии взрослых.

E-mail: evfominskiy@gmail.com

Ефремов Сергей Михайлович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: sergeyefremov@gmail.com

Непомнящих Валерий Анатольевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: nepomna57@mail.ru

Ломиворотов Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе.

E-mail: vlomivorotov@hotmail.com

Шилова Анна Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинико-биохимических исследований.

E-mail: shilovaanna77@mail.ru

Чернявский Александр Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра аорты, коронарных и периферических артерий.

E-mail: amchern@mail.ru

Литература

1. Angle N., Hoyt D. B., Coimbra R. et al. Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock // Shock. – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 164-170.
2. Apostolakis E., Filos K. S., Koletsis E. et al. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass // J. Card Surg. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 47-55.
3. Balciunas M., Bagdonaite L., Samalavicius R. et al. Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules // Medicina (Kaunas). – 2009. – Vol. 45, № 6. – P. 434-439.
4. Coimbra R., Hoyt D. B., Junger W. G. et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock // J. Trauma. – 1997. – Vol. 42, № 4. – P. 602-606.
5. Cuschieri J., Gourlay D., Garcia I. et al. Hypertonic preconditioning inhibits macrophage responsiveness to endotoxin // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, № 3. – P. 1389-1396.
6. Day J. R. S., Taylor K. M. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass // Int. J. Surg. – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 129-140.
7. Deng M. C., Dasch B., Erren M. et al. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – Vol. 62, № 1. – P. 184-190.
8. Eikemo H., Sellevold O. E., Videm V. Markers for endothelial activation during open heart surgery // Ann. Thorac Surg. – 2004. – Vol. 77, № 1. – P. 214-219.
9. Hall R. Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery // J. Cardiothorac Vasc. Anesth. 2012, Dec. 28. [Epub ahead of print].
10. Holmes J. H. 4th, Connolly N. C., Paull D. L. et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes // Inflamm. Res. – 2002. – Vol. 51, № 12. – P. 579-586.
11. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97, № 1. – P. 215-252.

12. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease // Trends Mol. Med. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 263-268.
13. McBride W. T., McBride S. J. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 15-22.
14. McGuinness J., Bouchier-Hayes D., Redmond J. M. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery // Surgeon. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 162-171.
15. Musleh G. S., Datta S. S., Yonan N. N. et al. Association of IL6 and IL10 with renal dysfunction and the use of haemofiltration during cardiopulmonary bypass // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 511-514.
16. Nilsson B., Ekdahl K. N., Mollnes T. E. et al. The role of complement in biomaterial-induced inflammation // Mol. Immunol. – 2007. – Vol. 44, № 1-3. – P. 82-94.
17. Rizoli S. B., Kapus A., Parodo J. et al. Hypertonic immunomodulation is reversible and accompanied by changes in CD11b expression // J. Surg. Res. – 1999. – Vol. 83, № 2. – P. 130-135.
18. Rizoli S. B., Kapus A., Parodo J. et al. Hypertonicity prevents lipopolysaccharide-stimulated CD11b/CD18 expression in human neutrophils in vitro: role for p38 inhibition // J. Trauma. – 1999. – Vol. 46, № 5. – P. 794-798.
19. Rizoli S. B., Rhind S. G., Shek P. N. et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243, № 1. – P. 47-57.
20. Rizoli S. B., Rotstein O. D., Parodo J. et al. Hypertonic inhibition of exocytosis in neutrophils: central role for osmotic actin skeleton remodeling // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2000. – Vol. 279, № 3. – P. 619-633.
21. Rossaint J., Berger C., Van Aken H. et al. Cardiopulmonary bypass during cardiac surgery modulates systemic inflammation by affecting different steps of the leukocyte recruitment cascade // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. e45738.
22. Sablotzki A., Dehne M., Welters I. et al. Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass // Perfusion. – 1997. – Vol. 12, № 6. – P. 393-403.
23. Salis S., Mazzanti V. V., Merli G. et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 814-822.
24. Sawa Y., Ichikawa H., Kagisaki K. et al. Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 116, № 3. – P. 511-517.
25. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 63, № 1. – P. 269-276.
26. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies // Chest. – 1997. – Vol. 112, № 3. – P. 676-692.
27. Warren O. J., Smith A. J., Alexiou C. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1-mechanisms of pathogenesis // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 223-231.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРЛИПРЕССИНА ДЛЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Л. Л. Плоткин¹, В. А. Руднов², В. А. Багин³

EVALUATION OF THE EFFICACY OF TERLIPRESSIN FOR HEMODYNAMIC SUPPORT IN SEPTIC SHOCK

L. L. Plotkin¹, V. A. Rudnov², V. A. Bagin³

¹Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

²Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

³Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

Проведено проспективное, контролируемое рандомизированное, слепое исследование, в которое включено 74 пациента с септическим шоком. Гемодинамическую поддержку осуществляли комбинацией допамина с добутамином (1-я группа) и терлипессина с добутамином (2-я группа). Установлено, что инфузия терлипессина и добутамина в сравнении с комбинацией допамина и добутамина пациентам с септическим шоком и исходным сердечным индексом, превышающим значение $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$, обеспе-