

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

А. П. Калининченко, В. В. Ломиворотов, Л. Г. Князькова, И. А. Корнилов

ФГУ ННИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина МЗ и СР РФ, Новосибирск

Effect of Methylprednisolone on Capillary Permeability at Surgery under Extracorporeal Circulation

A. P. Kalinichenko, V. V. Lomivorotov, L. G. Knyazkova, I. A. Kornilov

Academician E. N. Meshalkin Research Institute of Circulatory Pathology,
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Novosibirsk

Цель исследования — оценка влияния метилпреднизолона на синдром капиллярной утечки при операциях в условиях нормотермического искусственного кровообращения. **Материал и методы.** Обследован 21 пациент с внутривенным введением после индукции анестезии метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг массы тела (основная группа) и 21 пациент без применения метилпреднизолона (контрольная группа). Оценивались уровни креатинина, альбумина, цистатина С, sE-селектина, эндотелина-1, глюкозы в крови, креатинина в моче, микроальбуминурии, газовый состав крови и периоперационные результаты. **Результаты.** Уровни микроальбуминурии и отношения альбумина к креатинину в моче в группах статистически значимо не различались. В группе с применением метилпреднизолона при сравнении с контрольной группой на этапах исследования выявлено увеличение потребности в инотропной поддержке, коэффициента венозного шунтирования крови, уровней гликемии, эндотелина-1, sE-селектина, интерлейкина-10, цистатина С, а также уменьшение скорости клубочковой фильтрации, PaO_2/PaO_2 и PaO_2/FiO_2 , уровня ИЛ-6. **Заключение.** Определено, что применение метилпреднизолона не уменьшает проявлений синдрома капиллярной утечки. Введение пульсодозы глюкокортикостероидов способствовало усугублению явлений эндотелиальной дисфункции (таких, как увеличение уровней эндотелина-1 и sE-селектина на этапах исследования) и отрицательно влияло на восстановление легочной и почечной функций после искусственного кровообращения. **Ключевые слова:** глюкокортикостероиды, искусственное кровообращение, синдром капиллярной утечки, эндотелиальная дисфункция.

Objective: to evaluate the effect of methylprednisolone on capillary leak syndrome at surgery under normothermic cardiopulmonary bypass. **Subjects and methods.** Twenty-one patients who received intravenous methylprednisolone in a dose of 20 mg/kg body weight after anesthesia induction (a study group) and 21 patients who were not given this agent (a control group) were examined. The investigators estimated the levels of creatinine, albumin, cystatin C, sE-selectin, endothelin-1, and glucose in blood, creatinine in urine, microalbuminuria, and blood gas composition and assessed perioperative outcomes. **Results.** There were statistically significant differences between both groups in microalbuminuria level and albumin/creatinine ratio. At the study stages, there were increases in inotropic support needs, blood venous shunt ratio, and the levels of glucose, endothelin-1, sE-selectin, interleukin-10, and cystatin C and decreases in glomerular filtration rate, PaO_2/PaO_2 and PaO_2/FiO_2 , and IL-6 level in the methylprednisolone group as compared with the controls. **Conclusion.** The use of methylprednisolone was not ascertained to reduce the manifestations of capillary leak syndrome. The pulse-dose administration of glucocorticosteroids contributed to the worsening of the signs of endothelial dysfunction (such as an elevated endothelin and sE-selectin levels in the study steps) and negatively affected the recovery of pulmonary and renal functions after cardiopulmonary bypass. **Key words:** glucocorticosteroids, cardiopulmonary bypass, capillary leak syndrome, endothelial dysfunction.

Повышение капиллярной проницаемости вследствие развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при проведении искусственного кровообращения (ИК) считается одной из основных причин нарушения баланса жидкости при кардиохирургических вмешательствах [1]. Накопление жидкости в интерстициальном пространстве во время ИК способствует

возникновению осложнений в послеоперационном периоде [2]. Одной из стратегий профилактики системного воспалительного ответа является использование глюкокортикостероидов (ГКС). Применение глюкокортикостероидов при ИК началось в 60-х годах прошлого века [3], а в начале 80-х годов доза метилпреднизолона в 30 мг/кг была установлена эмпирически [4] и оставалась стандартом для практического применения в течение десятилетий. В течение полувека изучается влияние ГКС на составляющие ССВО, однако результаты исследований противоречивы [5]. Было показано, что введение ГКС способствовало увеличению уровней

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Калининченко Андрей Петрович
E-mail: kalinichenkoap@gmail.com

противовоспалительных медиаторов при угнетении увеличения уровней провоспалительных медиаторов, вызывало устойчивую гипергликемию, увеличивало время послеоперационной ИВЛ и не оказывало эффектов почечной протекции. Тем не менее, вопрос о влиянии ГКС на синдром капиллярной утечки остается открытым. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния метилпреднизолона на синдром капиллярной утечки (СКУ) при операциях в условиях нормотермического ИК.

Материал и методы

42 пациента с ИБС были рандомизированы на 2 группы равного количества и прооперированы в ФГУ «ННИИПК имени академика Е. Н. Мешалкина МЗ и СР РФ» с февраля по октябрь 2010 года. В контрольную группу включен 21 пациент (20 мужчин и одна женщина). Исследуемую группу составил 21 пациент (15 мужчин и шесть женщин). Критериями исключения из исследования являлись возраст старше 70 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофт-Голт менее 90 мл/мин, хронические obstructивные заболевания легких.

Методика анестезиологического обеспечения в исследуемой группе отличалась от контрольной внутривенным введением после индукции анестезии метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг массы тела.

Забор крови и мочи для биохимических исследований выполняли в контрольных точках (КТ), которые были определены после индукции в анестезию (1-й этап), через 10 минут после окончания ИК (2-й этап), через 2 часа после ИК (3-й этап), через 4 часа после ИК (4-й этап), к исходу первых суток после ИК (5-й этап).

Группы статистически значимо не различались по предоперационным показателям (табл. 1), а также по объему и продолжительности операционной агрессии (табл. 2).

В послеоперационном периоде анализировались: время искусственной вентиляции легких (ИВЛ), потребность в интубационной поддержке, отделяемое по дренажам в первые сутки после операции, длительность пребывания больных в палате интенсивной терапии, летальность.

Исследовали клинические и лабораторные показатели. Определение уровня креатинина, альбумина, цистатина С в крови, креатинина в моче, собранной в течение 10 минут, и исследование микроальбуминурии выполняли, используя стандартные наборы реагентов Thermo Fisher Scientific (Финляндия), на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab – 60 Prime» (Финляндия). Концентрацию sE-селектина в плазме (sE-C), а также уровни интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10 опреде-

ляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реагентов фирмы Bender Medsystems (Австрия) на автоматическом ридере PW-40 фирмы BIO-RAD (США). На этом же приборе определяли содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), используя наборы реагентов фирмы Biomedica (США). Контроль газового, электролитного состава и кислотно-основного состояния артериальной и смешанной венозной крови выполнялся на газоанализаторе «Rapidlab-865» (Германия).

В качестве маркеров СКУ были выбраны микроальбуминурия (МАУ, мкг/мин) и отношение альбумина к креатинину в моче (ОАК, мг/ммоль), как показатели, не подверженные влиянию гиперволеми. Динамика легочной функции оценивалась значениями коэффициентов отношения PaO_2/PAO_2 и PaO_2/FiO_2 , альвеолярно-артериального градиента по кислороду ($AaDO_2$) и венозного шунтирования (Q_s/Q_t). Состояние почечной функции оценивалось по уровням креатинина сыворотки крови, цистатина С и СКФ по Кокрофт-Голт. Уровень цистатина С использовался в исследовании, так как в отношении этого показателя приводились данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в оценке нормальной и незначительно сниженной почечной функции по сравнению с креатинином [6]. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции исследовались факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, E-селектин).

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения StatSoft, Inc. (2001) STATISTICA (data analysis software system), version 6.0.437.0 www.statsoft.com. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью *t* критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы. Для сравнения двух групп применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Анализ выборок при повторных измерениях проводили с помощью критерия Фридмана (χ^2_r). Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей с нормальным распределением или без него применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s).

Результаты представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиля; среднее и стандартное отклонение среднего ($M \pm Std.Dev.$). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе периоперационных результатов выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) меж-

Таблица 1

Предоперационные показатели

Показатель	Значения показателей в группах	
	контрольная	исследуемая
Средний возраст, лет	56,7±6,3	57,9±7,8
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±3,9	29,3±4,4
Фракция выброса левого желудочка, %	61,2±7,8	59,8±8,8
Стенокардия II ФК / III ФК / IV ФК, n	5/16/0	3/16/2
ПИКС, n (%)	13 (61,9)	13 (61,9)
НК I/II, n (%)	12(57,1)/9(42,9)	11(52,4)/10(47,6)
Синдром артериальной гипертензии, n (%)	17 (80,9)	20 (92,5)
EuroScore	1,95±1,8	3,62±2,1
Прогнозируемый уровень летальности, %	1,96±2,1	3,29±2,3

Примечание. Здесь и в табл. 2: Данные представлены как $M \pm SD$. Сравнение групп проводилось по критерию Колмогорова-Смирнова для парных сравнений независимых выборок.

Периоперационные результаты

Показатель	Значения показателей в группах	
	контрольная	исследуемая
Продолжительность операции, мин	166,9±28,4	192,6±42,5
Количество шунтов	2,4±0,6	2,6±0,6
ИК общее, мин	57,5±23,9	65,1±26,7
Окклюзия аорты, мин	34,6±15,3	40,5±15,1
П/о ИВЛ, мин	344,3±101,0	405,0±120,6
П/о кровопотеря, мл/кг	3,9±2,0	3,99±1,3
Потребность в инотропной поддержке, <i>n</i>	2/21	9/21 (<i>p</i> <0,05)
Койко-день ОАР, <i>n</i>	1,3±0,6	2,65±4,4
Мерцательная аритмия, <i>n</i>	2/21	1/21
Периоперационный ИМ, <i>n</i>	0/21	2/21
Инфекционные осложнения, <i>n</i>	1/21	2/21
Летальность, <i>n</i>	0/21	1/21

ду группами по потребности в инотропной поддержке — у 2-х больных (9,5%) в контрольной группе и у 9-и больных (42%) в исследуемой группе. По остальным показателям статистически значимого различия не определялось (табл. 2). По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридмана) исследуемые биохимические показатели (табл. 3) в течение всего периода наблюдения (1–5 этапы) статистически значимо изменялись в обеих группах.

Показатели МАУ и ОАК в контрольной и исследуемой группах при анализе статистически значимо не различались. Коэффициенты отношения PaO_2/PAO_2 и PaO_2/FiO_2 при парном сравнении между группами статистически значимо различались на 5-м этапе при $p<0,05$ и $p<0,025$, соответственно. Статистически значимое ($p<0,005$) различие между группами определялось по коэффициенту венозного шунтирования в легких (Q_s/Q_t) на 3-м этапе. Уровень цистатина С при парном сравнении между группами статистически значимо различался на 2-м этапе ($p<0,05$) и 5-м этапе ($p<0,01$), а СКФ различалась на 2-м этапе ($p<0,05$). Статистически значимое различие определено при парном сравнении между группами по уровню ИЛ-6 на 5-м этапе ($p<0,001$), а по уровню ИЛ-10 на 2-м ($p<0,001$), 3-м ($p<0,05$) и 4-м ($p<0,025$) этапах. При сравнении между контрольной и исследуемой группами уровень sE-C статистически значимо различался на 4-м этапе ($p<0,025$), а уровень ЭТ-1 на 2-м ($p<0,025$), 4-м ($p<0,05$) и 5-м ($p<0,025$) этапах. Уровень гликемии при парном сравнении между группами статистически значимо различался на 2-м этапе при $p<0,01$ (табл. 3).

Несмотря на совершенствование методики ИК с момента внедрения ее в 1953 году, основным ее недостатком остается развитие ССВО. К специфическим факторам хирургической агрессии в условиях ИК относятся контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата ИК, хирургическая травма, ишемически-реперфузионные повреждения, изменения температуры тела, вызывающие развитие системного воспаления [7]. Синдром капиллярной утечки является одним из проявлений ССВО, развивающегося в организме больного в тяжелом состоянии вне зависимости от причины такого состояния.

Увеличение микрососудистой проницаемости плазменных белков происходит в результате действия медиаторов воспаления. Недостаточная капиллярная перфузия вследствие капиллярной утечки повышает риск окислительного повреждения и гибели в ране, а также дополнительного высвобождения и активации медиаторов, которые способствуют адгезии клеток и сосудистому спазму. Отек и нарушение микроциркуляции вызывает порочный круг прогрессирующего тканевого повреждения, что усугубляет дисфункцию органов [8].

Одной из стратегий профилактики ССВО является использование ГКС, которые угнетают увеличение уровней провоспалительных медиаторов при увеличении уровней противовоспалительных медиаторов после ИК [9]. Полученные в ходе нашего исследования данные согласуются в этом вопросе с мнением большинства авторов. Уровень провоспалительного ИЛ-6 ожидаемо продемонстрировал статистически значимое различие между группами на 5-м этапе, также как и уровень противовоспалительного ИЛ-10 показал статистически значимое различие между группами на 2–4-м этапах. Очевидно, что снижение активности воспалительного ответа в группе пациентов с применением ГКС должно было привести к снижению проявлений СКУ. В работах Toft и соавт. [10], а также von Spiegel и соавт. [11] высказывалось мнение о том, что ГКС могут уменьшить экстравазальное накопление жидкости. Однако полученные нами результаты не подтвердили этой гипотезы.

Микроальбуминурия отражает быстрые изменения системной капиллярной проницаемости у здоровых субъектов [12] и используется как маркер синдрома капиллярной утечки при экспериментальных исследованиях [13]. Динамика этих показателей характеризовалась максимальным увеличением значений обоих маркеров в обеих группах на 2-м этапе исследования — 10 минут после ИК — с последующим снижением значений до исходного уровня в течение остальных этапов исследования. Полученные данные согласуются с мнением Brundey и соавт. [13] о возрастании степени системной капиллярной утечки под воздействием ИК с последующим уменьшением выраженности процесса

Таблица 3
Динамика показателей контрольной и исследуемой групп на этапах исследования

Показатель	Группа	Значения показателей на этапах исследования					ANOVA Фридмана χ^2
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
МАУ (мкг/мин)	контрольная	28,0 (20,0; 48,8)	160,5 (14,4; 240)	56 (3,4; 127)	20,3 (1,6; 47,2)	15,0 (10,98; 30,0)	49,9; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	29,0 (21,2; 109,8)	162 (100; 194,8)	88,8 (43,9; 216,7)	24,4 (14,6; 41,4)	14,2 (11,88; 36,4)	39,2; $p < 0,0000\#$
ОАК (мг/дмоль)	контрольная	1,42 (1,24; 2,68)	15,6 (11,1; 24,6)	7,4 (4,8; 12,3)	2,8 (1,7; 4,3)	1,5 (1,3; 2,0)	46,09; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	1,73 (0,68; 5,85)	11,3 (6,9; 22,7)	12,5 (6,5; 24,4)	5,1 (2,9; 8,4)	2,15 (1,16; 6,1)	36,3; $p < 0,0000\#$
АлД ₀₂ (мм рт.ст.)	контрольная	110 (77,8; 128,7)	199 (165; 244)	153 (127; 177,9)	137 (98,5; 164)	30,4 (18,4; 38,2)	53,68; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	110(53,6; 158,3)	159(126; 221,6)	183(139; 211,2)	132 (116; 208,7)	39,5 (32,5; 52,6)	34,4; $p < 0,0000\#$
РаО ₂ /РАО ₂	контрольная	0,66 (0,53; 0,77)	0,39 (0,29; 0,5)	0,49 (0,42; 0,59)	0,56 (0,47; 0,68)	0,73 (0,63; 0,82)	47,83; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	0,66 (0,53; 0,83)	0,41 (0,32; 0,57)	0,42 (0,32; 0,54)	0,51 (0,35; 0,6)	0,61 (0,5; 0,67)*	27,62; $p < 0,0000\#$
РаО ₂ /FiO ₂	контрольная	426(344; 474,3)	240(183,8; 306)	310 (260; 361,9)	349 (285; 409,9)	345(305; 399,6)	29,77; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	417 (338; 520,9)	264 (207; 357,1)	261 (196; 342,7)	318 (217; 373,0)	297(260; 323,3)*	20,33; $p < 0,0004\#$
Qs/Qt	контрольная	0,07 (0,04; 0,1)	0,2 (0,17; 0,26)	0,13 (0,1; 0,17)	0,11 (0,09; 0,14)	0,13 (0,09; 0,2)	37,43; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	0,08 (0,06; 0,12)	0,24 (0,15; 0,29)	0,2(0,1; 0,27) **	0,15 (0,09; 0,22)	0,18 (0,14; 0,25)	31,01; $p < 0,0000\#$
Цистатин С (мг/л)	контрольная	0,79 (0,75; 0,92)	0,74 (0,71; 0,82)	0,75 (0,7; 0,78)	0,73 (0,69; 0,78)	0,8 (0,77; 0,94)	19,6; $p < 0,0006\#$
	исследуемая	0,94 (0,84; 0,99)	0,85 (0,77; 0,93)*	0,8 (0,7; 0,87)	0,76 (0,71; 0,88)	1,0 (0,86; 1,05)**	32,42; $p < 0,0000\#$
Креатинин (мкмоль/л)	контрольная	83 (72; 91,5)	89 (83; 102)	101 (90; 110)	104,5 (94,5; 119)	106 (83; 116)	56,12; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	80 (70; 93)	91 (88; 102)	103 (95,5; 120,5)	109 (100; 120)	101 (93,5; 115,5)	43,98; $p < 0,0000\#$
СКФ по Кокрофт-Голт, мл/мин	контрольная	96,3 (90,4; 119,9)	99,1 (79,5; 113,2)	81,6 (73,1; 98,8)	77,4 (66,6; 95,4)	90,1 (68,2; 101,2)	52,78; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	91,6 (90,4; 101,4)	78,9 (67,1; 91,3)*	71,4 (61,1; 81,6)	66,1 (58,4; 74,1)	75,1 (64,4; 85,7)	43,98; $p < 0,0000\#$
ЭТ-1 (фмоль/мл)	контрольная	0,16 (0,12; 0,23)	0,1 (0,06; 0,2)	0,35 (0,16; 0,47)	0,28 (0,19; 0,56)	0,27 (0,17; 0,41)	51,9; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	0,2 (0,17; 0,3)	0,24 (0,13; 0,35)*	0,47 (0,32; 0,75)	0,57 (0,4; 0,73)*	0,51 (0,37; 0,75)*	47,5; $p < 0,0000\#$
sE-C (нг/мл)	контрольная	18,2 (11,4; 25,2)	21,3 (13,7; 27,9)	22,0 (15,7; 29,2)	21,0 (15,6; 33,4)	18,1 (11,6; 26,8)	23,1; $p < 0,0001\#$
	исследуемая	24,4 (20,9; 36,4)	24,5 (20,7; 31,5)	28,6 (22,9; 40,0)	31,8 (24,3; 35,7)*	21,85 (18; 34,2)	12,33; $p < 0,015\#$
ИЛ-6 (пкг/мл)	контрольная	0,37 (0; 0,61)	14,4 (7,26; 22,3)	43,6 (24,4; 59,7)	49,4 (23,5; 58,1)	26,5 (17,0; 40,1)	53,08; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	0,33 (0; 0,87)	11,9 (4,73; 30,7)	22,1 (11,5; 46,3)	22,9 (10,3; 32,1)	3,8 (1,66; 6,2)***	48,15; $p < 0,0000\#$
ИЛ-10 (пкг/мл)	контрольная	1,76 (1,04; 2,9)	96,3 (29,8; 151,1)	28,4 (17,2; 44,3)	4,74 (3,17; 10,8)	2,44 (1,62; 4,11)	55,24; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	1,97 (1,57; 3,0)	334(196; 564)***	90,5 (35; 155,1)*	19,8 (11; 33,9)*	2,64 (1,78; 3,83)	60,02; $p < 0,0000\#$
Глюкоза крови, ммоль/л	контрольная	5,1 (4,8; 5,8)	7,2 (6,8; 8,6)	8,7 (7,6; 9,7)	9,55 (8; 10,7)	7,2 (6,6; 7,95)	40,8; $p < 0,0000\#$
	исследуемая	4,9 (4,8; 5,7)	9,7 (8,7; 11)**	9,75 (8,85; 11,85)	9,6 (8,1; 12,3)	8,15 (6,9; 9,3)	40,37; $p < 0,015\#$

Примечание. Данные представлены как медиана (нижний квартиль 25%, верхний квартиль 75%). # — показатель статистически значимо изменяется в течение 5-и этапов наблюдения при $p < 0,05$ (ANOVA Фридмана). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при сравнении групп по критерию Колмогорова-Смирнова для парных сравнений независимых выборок.

через 24–48 часов. Отсутствие статистически значимого различия МАУ и ОАК между группами на этапах исследования говорит о том, что применение метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг не уменьшает системной капиллярной утечки.

Кроме этого, статистически значимое различие между группами на 5-м этапе по показателям PaO_2/PaO_2 и PaO_2/FiO_2 , а также значимое различие между группами на 3-м этапе по величине Q_s/Q_t говорит о том, что у пациентов группы с применением ГКС было более выраженное ухудшение легочной функции. Приведенные результаты согласуются с мнением Chaney M. A. [14], но отличаются от мнения Yasseg и соавт. [15].

Уровень цистатина С в крови находился на всех этапах исследования в границах физиологической нормы, установленной Galteau M. M. и соавт. [16]. На 2–4-м этапах исследования отмечалось уменьшение цистатина С в крови, что, вероятно, обусловлено гиперволемией в промежутке 10 минут – 4 часа после ИК. Однако динамика показателей почечной функции характеризовалась прогрессивным увеличением уровня креатинина сыворотки крови с превышением показателей на 25% от исходного уровня у 45% пациентов в обеих группах, что можно трактовать как развитие почечной дисфункции. Более высокие уровни цистатина С и низкие уровни СКФ на этапах исследования у пациентов в группе с применением ГКС говорят о том, что у пациентов этой группы было более выраженное ухудшение почечной функции. В пользу этого свидетельствуют и более высокие уровни креатинина сыворотки крови в исследуемой группе на 2–4-м этапах. Полученные данные согласуются с мнением Yasseg и соавт. [15], которые не выявили в своем исследовании ренальной протекции в группе пациентов с применением дексаметазона.

Чем может быть обусловлена неэффективность применения ГКС в отношении СКУ и их отрицательное влияние на восстановление легочной и почечной функций после ИК? Одним из факторов, возможно, является влияние гипергликемии, которая отмечается в большинстве исследований и подтверждена в нашей работе статистически значимым различием между группами на 2-м этапе. Минералокортикоидная составляющая фармакологических свойств ГКС, вероятно, также оказывает влияние своим эффектом задержки в организме натрия и жидкости. И определенный вклад, по нашему

мнению, в это вносит воздействие ГКС на эндотелиальную дисфункцию. Анализ динамики маркеров эндотелиальной дисфункции показал, что у пациентов группы с применением ГКС были более высокие уровни ЭТ-1 и sE-C на этапах исследования. Увеличение уровня ЭТ-1, как мощного вазоконстриктора, усиливает вазоспазм микроциркуляторного русла, а увеличение sE-C способствует усилению процессов роллинга, адгезии и трансмиграции полиморфноядерных лейкоцитов из сосудистого русла с выделением в ткани медиаторов воспаления. Возможно, это и способствует уменьшению податливости легких с ухудшением альвеолярно-артериального переноса кислорода, развитию почечной дисфункции, а также является одной из тех неопределенных причин, вызывающих увеличение длительности послеоперационной ИВЛ при применении ГКС, на которые указывают в обзорных статьях Chaney M. A. [14] и Apostolakis E. E. [17].

Полученные в нашем исследовании данные говорят о том, что применение пульс-дозы ГКС при ИК способствует усугублению явлений эндотелиальной дисфункции и отрицательно влияет на восстановление легочной и почечной функций после ИК. Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными в работах, которые выявили взаимосвязь хронической гиперкортизолемии с эндотелиальной дисфункцией и усугубление последней при длительном применении ГКС [18, 19], что, однако, требует дальнейшего изучения у кардиохирургических больных.

Выводы

Применение метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг после индукции анестезии при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения:

- Не уменьшает проявлений синдрома капиллярной утечки;
- Ведет к достоверному снижению уровня ИЛ-6 и увеличению уровня ИЛ-10 на этапах операционного и послеоперационного периода;
- Способствует усугублению явлений эндотелиальной дисфункции (таких, как увеличение уровней эндотелина-1 и sE-селектина на этапах исследования), а также ухудшению функции легких и почек.

Литература

1. Hirtleman E., Larson D. F. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion* 2008; 23 (6): 311–322.
2. Toraman F., Evrenkaya S., Yuce M. et al. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfusion* 2004; 19 (2): 85–91.
3. Moses M. L., Camishion R. C., Tokunaga K. et al. Effect of corticosteroid on the acidosis of prolonged cardiopulmonary bypass. *J. Surg. Res.* 1966; 6 (8): 354–360.
4. Thompson M. A., Broadbent M. P. Methylprednisolone prior to cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1980; 35 (4): 345–353.
5. Whitlock R. P., Chan S., Devereaux P. J. et al. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (21): 2592–2600.
6. Dharmidharka V. R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (2): 221–226.
7. Хенсли Ф. А.-мл., Мартин Д. Е., Гревли Г. П. Практическая кардиоанестезиология. 3-е изд. М.: МИА; 2008.
8. Барбараш Л. С., Григорьев Е. В., Плотноков Г. П. и соавт. Полиорганная недостаточность после кардиохирургических вмешательств. *Общая реаниматология* 2010; VI (5): 31–34.
9. Tassani P., Richter J. A., Barankay A. et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999; 13 (2): 165–172.
10. Toft P., Christiansen K., Tomnensen E. et al. Effect of methylprednisolone on the oxidative burst activity, adhesion molecules and clinical outcome after open heart surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 1997; 31 (5): 283–288.

11. *von Spiegel T., Gianarris S., Wietasch G.J. et al.* Effects of dexamethasone on intravascular and extravascular fluid balance in patients undergoing coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 96 (4): 827–834.
12. *Jensen J. S., Borch-Johnsen K., Jensen G., Feldt-Rasmussen B.* Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically health subjects. *Clin. Sci. (Lond.)* 1995; 88 (6): 629–633.
13. *Brudney C. S., Gosling P., Manji M.* Pulmonary and renal function following cardiopulmonary bypass is associated with systemic capillary leak. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2005; 19 (2): 188–192.
14. *Chaney M. A.* Corticosteroids and cardiopulmonary bypass. A review of clinical investigations. *Chest* 2002; 121 (3): 921–931.
15. *Yasser M. A., Elmistekawy E., El-Serogy H.* Effects of dexamethasone on pulmonary and renal functions in patients undergoing CABG with cardiopulmonary bypass. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 13 (4): 231–237.
16. *Galteau M. M., Guyon M., Gueguen R., Siest G.* Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39 (9): 850–857.
17. *Apostolakis E. E., Koletsis E. N., Baikoussis N. G. et al.* Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5 (1): 1–9.
18. *Akaza I., Yoshimoto T., Tsuchiya K., Hirata Y.* Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome. *Endocr. J.* 2010; 57 (3): 245–252.
19. *Tabrizchi R.* Corticosteroids and endothelial dysfunction. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005; 1 (4): 261–262.

Поступила 23.12.10

CARDIAC CALENDAR 2011

The 26th Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists. *Vienna, Austria.*

June 1–4, 2011. www.eacta.org

8th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia. *Milwaukee, Wisconsin.*

June 2–5, 2011. www.mcw.edu/maa

19th European Conference on General Thoracic Surgery. *Marseille, France.*

June 5–8, 2011. Email: sue@ests.org

Euroanesthesia. *Amsterdam, The Netherlands.*

June 11–14, 2011. www.euroanesthesia.org

14th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology. *Dubrovnik, Croatia.*

June 15–18, 2011. www.fecect.org

Annual Meeting of the Canadian Anesthesiologists Society. *Toronto, Ontario, Canada.*

June 24–28, 2011. Email: meeting@cas.ca

6th Biennial Meeting – Joint Meeting of the Society for Heart Valve Disease & Heart Valve Society of America. *Barcelona, Spain.*

June 25–28, 2011

14th World Conference on Lung Cancer. *Amsterdam, The Netherlands.*

July 3–7, 2011. www.2011worldlungcancer.org

3rd Joint Scandinavian Conference in Cardiothoracic Surgery. *Tampere, Finland.*

August 18–29, 2011. Email: matti.tarkka@sydanekskns.fi

Australian Society of Anesthesiologists National Scientific Congress. *Sydney, Australia.*

September 8–11, 2011. www.asa2011.com

30th Annual Meeting The European Society of Regional Anesthesia. *Dresden, Germany.*

September 11–17, 2011. Email: ESRA_2011@mail.vresb.com

22nd International Congress of the Israel Society of Anesthesiologists. *Tel Aviv, Israel.*

September 13–15, 2011.

Email: team7@congress.co.il, www.icisa.co.il

Inaugural Meeting of the Federation of Asian Perfusion Societies. *Singapore.*

September 17–18, 2011.

Email: secretariat@ssect.org

9th Asian Meeting of the Society of Cardiothoracic Anesthesia
7th International Chinese Cardiovascular Anesthesia Forum. *Taipei, Taiwan.*

September 29 – October 2, 2011.

www.asca2011.org

25th Annual Meeting European Association for Cardio-thoracic Surgery. *Lisbon, Portugal.*

October 1–5, 2011. www.eacts.org

18th International Congress of the Czech Society of Anesthesiology and Critical Care Medicine. *Prague, Czech Republic.*

October 6–8, 2011.

Email: csarim2011@guarant.cz, www.csarim2011.cz

American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. *Chicago, IL.*

October 15–19, 2011. www.ASAhq.org

7th International Meeting on Intensive Cardiac Care. *Tel Aviv, Israel.*

October 30 – November 1.

Email: conventions@isas.co.il, www.isas.co.il/isas.co.il

Surgery of the Thoracic Aorta. *Bolognese, Italy.*

November 7–8, 2011. www.noema-congressi.it

Sixty-fifth Postgraduate Assembly, New York State Society of Anesthesiologists. *New York, NY.*

December 9–11, 2011. Email: hq@nyssa-pga.org