

ФГБУ “НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА” МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Соколова Ольга Вячеславовна

АБДОМИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У
БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Академик РАН, д.м.н., профессор Ю.Л. Шевченко

д.м.н., профессор В.П. Тюрин

Москва 2014 год

Оглавление

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
	16
Глава I. Осложнения со стороны пищеварительной системы в госпитальном периоде после открытых операций на сердце (Обзор литературы)	
1.1. Факторы, определяющие возникновение осложнений со стороны пищеварительной системы после кардиохирургических операций в госпитальном периоде.....	16
1.2. Острый панкреатит в раннем послеоперационном периоде и причины его развития.....	25
1.3. Ишемический и токсический гепатиты в раннем послеоперационном периоде.....	36
1.3.1. Ишемическое поражение печени.....	36
1.3.2. Токсические поражения печени.....	48
1.4. Стрессовые повреждения желудочно-кишечного тракта при синдроме полиорганной недостаточности.....	51
Глава II. Материал и методы исследования.....	66
2.1. Общая характеристика больных.....	66
2.1.1. Характеристика больных группы “поражение поджелудочной железы”.....	71
2.1.2. Характеристика больных группы “поражение печени”.....	72
2.1.3. Характеристика групп больных с наличием желудочно-кишечных осложнений	74
2.2. Методы исследования.....	75
2.2.1. Клинические исследования.....	75
2.2.2. Инструментальные методы исследования	78
2.2.3. Статистическая обработка материала.....	91

Глава III. Повреждения структуры и нарушения функции поджелудочной железы в госпитальном периоде после открытых операций на сердце.....	94
3.1. Оценка причинных факторов повреждения структуры и нарушения функции поджелудочной железы.....	94
3.1.1. Факторы риска развития гиперамилаземии.....	94
3.1.2. Факторы риска развития острого панкреатита.....	100
3.2. Клинические особенности осложнений со стороны поджелудочной железы у больных в раннем госпитальном периоде после кардиохирургических операций.....	110
Глава IV. Осложнения со стороны печени у больных после открытых операций на сердце в раннем госпитальном периоде.....	131
4.1. Изучение влияния причинных факторов развития осложнений со стороны печени.....	131
4.1.1. Факторы риска развития острых гепатитов.....	131
4.1.2. Факторы риска развития послеоперационной желтухи	135
4.2. Клинические особенности осложнений со стороны печени у больных в раннем госпитальном периоде после кардиохирургических операций	139
4.2.1. Клинические особенности острого гепатита	139
4.2.2. Клинические особенности послеоперационной желтухи.....	146
4.2.3. Лечение и профилактика нарушений функции печени.....	151
Глава V. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта у больных после открытых операций на сердце в раннем госпитальном периоде.....	155
5.1. Оценка причинных факторов развития повреждений желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических больных в раннем госпитальном периоде	155
5.1.1. Факторы риска развития острого гастрита	155
5.1.2. Факторы риска развития стресс-язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.....	161
5.1.3. Факторы риска развития острого колита	166

5.1.4. Факторы риска развития желудочно-кишечной диспепсии	169
5.2. Анализ клинических особенностей повреждений желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических больных в раннем госпитальном периоде	174
5.3. Профилактика и лечение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта	190
Общее заключение (обсуждение результатов собственных исследований)	201
Выводы.....	219
Практические рекомендации.....	222
Список литературы.....	225

Список сокращений

АКШ – Аорто-коронарное шунтирование
АЧТВ - Активированное частичное тромбиновое время
БДС – Большой дуоденальный сосок
ЖК – Желудочно-кишечные
ЖКБ – Желчнокаменная болезнь
ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт
ИАБП – Интрааортальная баллонная помпа.
ИБС – Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – Искусственная вентиляция легких
ИК – Искусственное кровообращение
ИПП – Ингибиторы протонной помпы
КА – Аортальный клапан
КАГ – Коронароангиография
ЛИПП – Лекарственно индуцированные поражения печени
МК – Митральный клапан
МНО – Международное нормализованное отношение
НК – Недостаточность коронарных артерий
НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты
ОДН – Острая дыхательная недостаточность
ОНП – Острая недостаточность печени
ОП – Острый панкреатит
ОПН – Острая почечная недостаточность
ОЦК – Объем циркулирующей крови
ПАК – Протезирование аортального клапана
ПАТ - Пептид активирующий трипсиноген
ПЖ – Поджелудочная железа
ПМК – Протезирование митрального клапана
ПМН – Полиморфонуклеары
ПОН – Полиорганная недостаточность
ППС – Приобретенные пороки сердца
ПТ – Протромбиновое время
ПТИ – Протромбиновый индекс
СВР – Системная воспалительная реакция

СЗП – Свежезамороженная плазма

СО – Слизистая оболочка

СОПЖ – Синдром острого повреждения желудка

ТН – Трикуспидальная недостаточность

УДХК – Урсодезоксихолевая кислота

ФД – Функциональная диспепсия

ХДЗП – Хронические диффузные заболевания печени.

ХПН – Хроническая почечная недостаточность

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ЭРХПГ – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ARDS – Острый респираторный дистресс-синдром

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

ELAM – Эндотелиальные лейкоцитарные адгезивные молекулы

OR – Отношение шансов

PAF – Фактор активации протромбинового времени

Введение

По данным ВОЗ от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает более 17,3 мил. человек. В России в 2009 г. от болезней органов кровообращения умерло 1 миллион 136 тысяч человек, что составило 56,5% среди всех причин смерти. Поэтому лечение кардиологических заболеваний по-прежнему является важнейшей задачей клинической медицины. За последнее десятилетие существенно возросла активность в хирургическом лечении ишемической болезни и других заболеваний сердца. Каждый год в мире проводится более миллиона операций с использованием искусственного кровообращения (ИК). В России в условиях ИК выполняется 86% от общего количества операций АКШ (МЗ РФ, 2008). Из года в год снижается летальность после кардиохирургических операций. По данным 2012 года летальность после коронарного шунтирования уменьшилась до 2,2%, а при приобретенных пороках сердца – до 4,5% в среднем по России (Л.А. Бокерия, 2013). Вместе с тем, осложнения со стороны органов пищеварения развиваются у 0,3 - 4% больных после открытых операций на сердце, несмотря на улучшение дооперационной подготовки, техники операции, анестезии и послеоперационного ведения больных (Гельфанд Б.Р., 2007; Шумаков В.И., 2003; Perez A., 2005). Смертность от этих осложнений продолжает оставаться достаточно высокой - от 11 до 59% (Ивашкин В.Т., 2010). Современная диагностика и лечение осложнений со стороны органов пищеварения является одним из направлений снижения госпитальной летальности (Парфёнов А.И., 2010). При этом не учитывается большое количество осложнений со стороны органов пищеварения, потенциально не угрожающих жизни больного, но значительно отягощающих течение послеоперационного периода. Трудности диагностики, атипичная клиническая картина, высокий уровень летальности вызывают необходимость их углубленного изучения.

Считается, что в основе осложнений со стороны пищеварительной системы лежит гипоперфузия органов, на развитие которой оказывают влияние ряд пред-, интра- и послеоперационных факторов. Среди причинных факторов указывается возраст более 70 лет, длительное искусственное кровообращение, массивное переливание крови, наличие ИБС и других заболеваний сердца, облитерирующего атеросклероза, почечной недостаточности, воспалительных процессов (Шевченко Ю.Л., 2010). Из других факторов, влияющих на частоту развития осложнений со стороны пищеварительной системы, помимо перечисленных выше, указываются экстренность операций и интраоперационная Intra-aorticBallonPump (Замятин М.Н., 2010). Однако единого мнения о значении каждого из перечисленных факторов риска нет, как и не определена роль отдельных факторов и их совокупность, что является предметом постоянных дискуссий. Вместе с тем выявление факторов риска и проведение эффективной профилактической терапии - обязательная часть лечения этой тяжелой категории больных.

Таким образом, в проблеме осложнений со стороны органов пищеварения остаются неясные и нерешенные вопросы. Прежде всего, необходимо с позиций доказательной медицины изучить влияние анамнестических факторов риска на развитие осложнений, таких факторов хирургического лечения, как время операции, ИК, а также влияние и связь других осложнений раннего послеоперационного периода с развитием осложнений со стороны органов пищеварения. Необходимо уточнить систему профилактических и терапевтических мер, предупреждающих формирование осложнений со стороны пищеварительной системы у больных после кардиохирургических операций и скорректировать показания к их назначению. Все перечисленные выше сложности, высокий уровень летальности делают актуальным дальнейшее углубленное изучение факторов риска, поиск путей профилактики и лечения абдоминальных осложнений у пациентов после открытых операций на сердце. Решению обозначенных вопросов посвящена наша работа.

Цель исследования.

Улучшение результатов хирургического лечения больных после открытых операций на сердце с использованием искусственного кровообращения посредством совершенствования диагностики, лечения и профилактики осложнений со стороны органов пищеварения в госпитальном периоде.

Задачи исследования.

1. Уточнить частоту развития осложнений со стороны пищеварительной системы у больных после операций на сердце в условиях ИК.
2. Определить предикторы развития осложнений со стороны пищеварительной системы у больных после операций на сердце в условиях ИК.
3. Изучить влияние хронических заболеваний пищеварительной системы на развитие осложнений у больных после кардиохирургических операций в госпитальном периоде.
4. Исследовать основные предикторы, вероятность развития острого панкреатита и гиперамилаземии у больных в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических операций.
5. Определить критерии диагностики и уточнить особенности клинической картины и лечения ОП у больных после кардиохирургических операций в госпитальном периоде.
6. Изучить причины, частоту, вероятность, сроки развития и особенности лечения острого токсического и ишемического гепатита у больных после кардиохирургических операций в госпитальном периоде.
7. Исследовать причины, частоту, вероятность и сроки возникновения послеоперационной желтухи у больных после кардиохирургических операций в госпитальном периоде.
8. Определить частоту, риск-факторы, вероятность развития желудочно-кишечных осложнений и их клинические особенности у больных после

кардиохирургических операций в госпитальном периоде.

9. Разработать показания и систему профилактических и терапевтических мер, предупреждающих развитие осложнений со стороны органов пищеварения у больных после кардиохирургических операций в госпитальном периоде.

Научная новизна.

Впервые изучено состояние пищеварительной системы (поджелудочной железы, печени, желудка, толстой кишки) у больных после различных вариантов кардиохирургических операций по поводу ишемической болезни сердца, врожденных и приобретенных пороков, инфекционных эндокардитов, опухолей сердца и различных сочетаний перечисленной патологии. Изучена частота выявления, причины и механизмы развития абдоминальных осложнений (острый панкреатит, гиперамилаземия, острый гепатит, желтуха, острый гастрит, стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острый колит, функциональная диспепсия) с использованием современных методов диагностики.

Впервые проведена оценка особенностей клинических проявлений острого панкреатита, острого токсического гепатита и ишемического стеатогепатита, стрессовых язв, псевдомембранозного и ишемического колита, развившихся в госпитальном периоде после кардиохирургических операций с применением искусственного кровообращения.

Впервые был выполнен пошаговый дискриминантный анализ факторов риска, оказывающих влияние на развитие абдоминальных осложнений, на основании этого разработаны прогностические критерии абдоминальных осложнений. В статистической обработке были использованы самые современные методы корреляционного анализа, выявлены наиболее значимые предикторы развития осложнений и доказана их причинная зависимость. Все это существенно повысило достоверность результатов и выводов. Степень достоверности результатов исследования определяется

значительным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов.

Впервые в качестве предикторов рассматривались факторы больного (возраст, ранее перенесенные заболевания пищеварительной системы и абдоминальные операции, вредные привычки), факторы хирургического лечения (продолжительность операции, искусственного кровообращения и пережатия аорты) и факторы послеоперационного периода (проведение повторных оперативных вмешательств, влияние осложнений, развивающихся вне пищеварительной системы, влияние интенсивной лекарственной терапии).

Впервые было показано, что факторами риска развития острого панкреатита являются полиорганная недостаточность, сепсис, сердечная, дыхательная недостаточность, а также увеличение времени операции и искусственного кровообращения. На развитие острого гепатита оказывали влияние сепсис, полиорганная и сердечная недостаточность, превышение длительности операции. Основные причины желтухи были связаны с синдромом гемолиза вследствие массивных гемотрансфузий, экстра- или интралобулярным холестаазом и токсическим воздействием на печеночные клетки вслед за развитием сепсиса, полиорганной недостаточности, операционной травмы, а также на фоне длительного парентерального питания и антибактериальной терапии. Развитие острого гастрита определяло наличие у больных в послеоперационном периоде сепсиса, инфаркта миокарда, ДВС-синдрома, увеличение продолжительности операции и выполнение рестернотомии. Острый геморрагический гастрит был частым осложнением у больных инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Образование острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки было связано с развитием сепсиса, увеличением времени операции и искусственного кровообращения, преклонным возрастом пациентов.

Впервые разработан дизайн исследования с целью раннего выявления абдоминальных осложнений у кардиохирургических пациентов в

госпитальном периоде, комплекс профилактических и терапевтических мероприятий. Работа содержит положения, совокупность которых формирует организационные, диагностические и лечебные принципы ведения больных с осложнениями со стороны пищеварительной системы.

Диссертационная работа выполнена на основе большого количества наблюдений больных, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения, и включает анализ течения заболеваний на протяжении всего госпитального периода. В работе всесторонне изучены причины возникновения осложнений со стороны пищеварительной системы, особенности клинических проявлений осложнений, их диагностики и дифференциальной диагностики.

Практическая значимость.

Практическая значимость полученных данных заключается в углублении знаний о течении послеоперационного периода у больных после кардиохирургических операций, причин и особенностей формирования абдоминальных осложнений. Острый панкреатит чаще развивается в комплексе с другими осложнениями послеоперационного периода. Это полиорганная недостаточность, сепсис, сердечная, дыхательная недостаточность, а также увеличение продолжительности операции и времени искусственного кровообращения. Нарушение функции поджелудочной железы в виде возникновения гиперамилаземии происходит на фоне ишемии органа преимущественно у больных сердечной недостаточностью и у пациентов пожилого и старческого возраста.

Решающее значение на развитие острых гепатитов токсического и ишемического генеза оказывали сепсис, полиорганная и сердечная недостаточность, превышение времени операции. Послеоперационная желтуха, как правило, являлась следствием синдрома гемолиза, экстра- или интралобулярного холестаза, а также токсического воздействия на гепатоциты экзогенных и эндогенных факторов.

Острые геморрагические и эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являлись следствием ишемии, стрессового состояния и лекарственной терапии.

Применение результатов исследования позволяет прогнозировать вероятность развития осложнений и оптимизировать тактику послеоперационного ведения больных с учетом принятия профилактических мер.

Для лечения и профилактики каждого вида осложнений (острый панкреатит, желтуха, различные виды острого гепатита, острый гастрит, стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки) разработана стандартизированная терапия, способствующая ускорению выздоровления пациентов.

Внедрение результатов исследования.

Материалы проведенного исследования могут быть применены гастроэнтерологами, терапевтами, кардиохирургами, анестезиологами и реаниматологами в ведении больных после кардиохирургических и других обширных оперативных вмешательств и позволят добиться улучшения качества лечения оперированных больных.

Основные положения и материалы диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного учреждения “3 Центральный Военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого” Министерства обороны Российской Федерации и используются в учебном процессе кафедры терапии Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации.

Основные результаты работы доложены на VIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2013); на конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2013); на XIX российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2013); на XII Съезде кардиологов и кардиохирургов (Краснодар, 2013); на III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014); на конгрессе “Человек и лекарство” (Москва, 2014). Диссертация прошла официальную апробацию на совместном заседании сотрудников кафедры терапии и кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института усовершенствования врачей ФГБУ “Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова” Минздрава России “10” июля 2014 года.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ, из них – 17 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 310 источников. Из них 108 отечественных и 202 зарубежных. Диссертация изложена на 258 страницах машинописного текста, содержит 60 таблиц, 7 диаграмм и 21 рисунок.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предикторами развития абдоминальных осложнений в госпитальном периоде являются сопутствующие заболевания органов пищеварения, возраст больных (>70 лет), время операции (>250 мин.), время ИК (>90 мин.), проведение рестернотомии, а также неблагоприятное течение раннего послеоперационного периода.

2. Среди сопутствующих заболеваний органов пищеварения факторами риска развития осложнений являлись хронический дуоденит, ЖКБ, ХДЗП, хронический холецистит и ранее перенесенные операции на органах пищеварения.

3. Среди факторов хирургического лечения наибольшее влияние на формирование абдоминальных осложнений оказывают общая продолжительность операции и длительность искусственного кровообращения.

4. Наибольшее влияние на развитие осложнений оказывают неблагоприятные факторы послеоперационного периода, такие как полиорганная недостаточность, как следствие ишемии и системной воспалительной реакции; сердечная недостаточность, усугубляющая существующую ишемию внутренних органов; а также длительная инотропная, антибактериальная, противовоспалительная, антикоагулянтная терапия, которая оказывает отрицательное воздействие на функциональное и структурное состояние органов пищеварительной системы.

5. Применение разработанной стандартизированной терапии каждого вида осложнений со стороны поджелудочной железы, печени, желудочно-кишечного тракта повышает эффективность лечебных мероприятий и улучшает прогноз.

6. Профилактическую терапию, направленную на предупреждение абдоминальных осложнений, следует проводить больным, возраст которых превышает 70 лет, а также при длительном времени операции (>250 мин.) и ИК (>90 мин.). При появлении первых признаков развития сепсиса и ПОН к лечению необходимо подключать терапию, направленную на предупреждение развития осложнений со стороны органов пищеварения. Профилактические мероприятия должны соответствовать всему времени действия факторов риска развития осложнений.

Глава I. Осложнения со стороны пищеварительной системы в госпитальном периоде после открытых операций на сердце

1.1. Факторы, определяющие возникновение осложнений со стороны пищеварительной системы после кардиохирургических операций в госпитальном периоде

Несмотря на улучшение дооперационной подготовки, техники операции, анестезии и послеоперационного ведения больных, осложнения после продолжительных и сложных оперативных вмешательств продолжают оставаться важной проблемой. Абдоминальные осложнения, сочетающиеся с высокой степенью инвалидности и смертности, описывались и ранее [12, 143, 145, 154, 160]. Согласно литературным источникам последних лет, эти осложнения встречаются в 0,3-3,7% наблюдений. Среди них наиболее часто развиваются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, энтериты, желудочно-кишечные кровотечения и ишемические колиты, острый панкреатит. При этом смертность от этих осложнений продолжает оставаться достаточно высокой - от 11 до 59% [60, 113, 117, 121, 222].

По данным Техасского Института Сердца из 11 тысяч оперированных больных по поводу различных заболеваний осложнения со стороны пищеварительной системы развились у 129 пациентов (1,2%), при этом летальность составила 22,5% [91]. Среди осложнений чаще встречались кровотечения (28,6%), далее, в порядке убывания, острый эзофагит, острый гастрит -12,2%, острый колит - 12,2%, ишемия тонкой кишки - 11,5%, смешанные осложнения - 9,5%, острый панкреатит - 8,8%, острый холецистит - 6,8%. Самая высокая смертность наблюдалась у больных с ишемией тонкой кишки (64,7%). В исследовании Gonzalez и соавт. (1999)

изучено 1352 пациента после операций на сердце. Из них 516 (38%) больных были оперированы по поводу коронарной реваскуляризации, 502 (37%) пациентам выполнено протезирование клапана, 68 (5,2%) - комбинированные протезирования клапанов и реваскуляризация, 144 (10,6%) - коррекция врожденных пороков сердца, 122 (9,6%) больным проведено лечение других нарушений. Осложнения развились у 44 пациентов (3,3%). У 14 больных (32%) наблюдали послеоперационную тонкокишечную непроходимость. Гепатобилиарные осложнения составили 13 случаев (29,5%). У 10 (22,7%) больных развилась пептическая язва, осложнившаяся перфорацией или кровотечением. Тяжелый острый панкреатит был установлен у 2 больных и сопровождался некрозом кишки. Смертность составила 11 из 44 (25%) пациентов [128]. Yoshida K. и соавт. (2005) из 549 больных, перенесших коронарное шунтирование, осложнения со стороны ЖКТ наблюдали у 17 (3,1%). Они включали желудочно-дуоденальное кровотечение из пептической язвы, перфорацию язвы, острый панкреатит, ишемический колит [240]. На высокую вероятность перфорации язвы и массивного кровотечения у больных с язвенной болезнью в анамнезе указывают и другие авторы [121]. Наряду с этим, имеются публикации, авторы которых отмечают положительный эффект от превентивного назначения H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы, благодаря которому удалось предотвратить развитие пептических язв [143]. Tsiotos G.G. и соавт. (1994) после проведения аорто-коронарного шунтирования (АКШ) наблюдали 17 случаев желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическим энтеритом или колитом. В исследовании D'Ancona Giuseppe (2003) желудочно-кишечные осложнения встречались в 3,1% наблюдений; большинство из них возникало после операций с ИК. Эти осложнения увеличивали госпитальный период, приводили к инвалидности. В других источниках после аналогичных операций кровотечения при ишемии кишечника встречались значительно реже, от 0,02% до 0,3% [173]. Абдоминальные осложнения после операций

на сердце, такие как пептическая язва, панкреатит, острый холецистит, ишемия кишечника и дивертикулиты, Sakorafas G.H. и соавт. (1999) наблюдали менее чем в 1%, но они вызывали высокую инвалидизацию и смертность (около 30%). В исследовании Simić O. и соавт. (1999) представлен анализ 4288 пациентов после открытых операций на сердце, средний возраст которых составил 62,5 лет. У 59 из них развились ранние абдоминальные осложнения. Из них в 36% - паралитическая непроходимость, в 21% - эрозивный гастрит, в 18% - верхнее желудочно-кишечное кровотечение, в 12% - ишемия кишечника, в 5% - псевдообструкция толстой кишки, в 6% - острый холецистит, в 2% - острый панкреатит [274]. В другом фундаментальном исследовании (Herline A.J. и соавт, 1999) проведен анализ 24631 наблюдений больных после операций на сердце. Установлено, что острый панкреатит чаще встречался в группе больных, перенесших пересадку сердца, - 12 из 394 (3%), в то время как в остальных наблюдениях это осложнение встречалось лишь в 0,1% (27 случаев из 24237 оперированных). Рядом авторов ОП описывается как редкое осложнение после АКШ, менее чем 0,1% [151].

На рубеже XX-XXI столетий появилась новая волна публикаций, посвященная вопросу возникновения и патогенеза абдоминальных осложнений в раннем послеоперационном периоде. В этих исследованиях подчеркивается, что их развитие увеличивает риск вторичного поражения других органов и систем. Но даже если осложнения не развиваются, система пищеварения, пострадавшая в ходе оперативного вмешательства и ИК, может индуцировать или усиливать поражение других органов. Любое патологическое состояние, сопровождающееся снижением перфузии и ишемией кишечной стенки, ведет к потере ее барьерной функции с последующей транслокацией бактерий и эндотоксина в системный кровоток, развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. Не менее значимым является факт, что желудочно-кишечный тракт, как самый большой иммунный орган, обладает значительным провоспалительным потенциалом,

биологическое значение которого заключается в активации иммунного ответа в случае проникновения микрофлоры кишечника за пределы его стенки. Если эта реакция избыточна, биологически активные вещества по лимфатическим сосудам, минуя портальную систему, поступают в кровоток и ведут к развитию острого поражения легкого, дисфункции миокарда, поражению костного мозга, активации нейтрофилов и повреждению эндотелиоцитов [3, 21, 24].

В исследовании Yoshida K. (2005) выделены 5 факторов, влияющих на осложнения после АКШ, - это возраст старше 70 лет, сахарный диабет (преимущественно инсулинзависимый), цереброваскулярные заболевания в анамнезе, почечная недостаточность (использование гемодиализа) и послеоперационный низкий сердечный выброс [311]. Признавая патогенез желудочно-кишечных осложнений многосложным и многофакторным, Mutlu G.M. и соавт. (2001) считают основным механизмом снижение объема циркулирующей крови, которое приводит к гипоксии. Органы ЖКТ особенно подвержены ишемии, поскольку доставка кислорода к желудочному и кишечному эпителию может нарушаться даже в нормальных условиях. Ишемия бассейна внутренних органов при ИК объясняется перераспределением кровотока, при котором снижается кровоснабжение органов брюшной полости, обладающее высокой чувствительностью к изменению регионарной гемодинамики. Желудочно-кишечный тракт не имеет механизма ауторегуляции кровяного давления. Более того, вследствие устойчивой вазоконстрикции гипоперфузия внутренних органов остается даже после восстановления общей гемодинамики. Во время операции гиповолемиа, длительное искусственное кровообращение и назначение вазоконстрикторов могут провоцировать гипоперфузию желудочно-кишечного тракта. Таким образом, искусственное кровообращение сопряжено с целым рядом системных осложнений, включающих не пульсирующий кровоток, гемолиз, активацию воспалительных процессов, антикоагуляцию, гипотермию, и, наконец, снижение органной перфузии.

Более того, ИК может повышать проницаемость клеточных мембран кишечника и вследствие этого усиливать выброс цитокинов, которые приводят к повреждению слизистой и расстройству микроциркуляции [239].

В исследовании Simić O. и соавт. (1999) частота развития осложнений также напрямую зависела от времени ИК. Так, при операциях на коронарных артериях время ИК было 94,4 мин. У этих пациентов абдоминальные осложнения составили 1%, и в одном наблюдении наступила смерть. После операций на клапанах и комбинированных операций время ИК составило 129 мин. Осложнения возникли у 2,4% больных, из них 7 умерло. Сорок пациентов (24%) с развившимися осложнениями были подвергнуты абдоминальным операциям. Госпитальная смертность составила 13,5%. Абдоминальные осложнения чаще возникали после операций на клапанах и комбинированных операциях на клапанах и артериях. Авторы делают вывод, что причиной абдоминальных осложнений с большой вероятностью являются операции на сердце с применением ИК [274].

На длительную искусственную вентиляцию (больше 24 часов), как самый сильный фактор, определяющий развитие абдоминальных осложнений, указывают и другие авторы [24, 88, 117, 161, 215, 222]. В этих исследованиях подчеркивается, что интраоперационные факторы, такие как использование ИАБП и развитие острой почечной недостаточности являются надежными индикаторами сниженного сердечного выброса и могут быть напрямую или косвенно связанными с ЖК осложнениями. Интраортальная баллонная помпа в основном применяется у больных с продолжающейся во время операции ишемией сердца или сердечной недостаточностью, устойчивой к медикаментозной терапии. Эти больные уже предрасположены к гипоперфузии желудочно-кишечного тракта, поэтому к развитию осложнений предрасполагает не столько сама ИАБП, сколько ее необходимость. С другой стороны, сама ИАБП может облегчать формирование тромба, эмболизацию, разрушение тромбоцитов и, таким образом, способствовать инфаркту кишечника. Использование ИАБП также

выступает в роли одного из определяющих факторов при развитии абдоминальных осложнений и по данным других исследователей [146, 216].

Показательно, что частота осложнений существенно не менялась за последние несколько лет, несмотря на улучшение предоперационной подготовки, мониторингования, анестезии и высокой техники выполнения самой операции. В основном эти улучшения расширили показания к операции, но существенно не повлияли на ее исход. Таким образом, совершенно очевидно, что на частоту ранних послеоперационных осложнений влияют сроки ИК и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Вместе с этим, имеются работы (D'Ancona G., 2003), показывающие необходимо учитывать и остальные факторы, влияющие на частоту абдоминальных осложнений. Так, Herline A.J. и соавт. (1999) наибольшее значение, как фактору развития осложнений, придают иммуносупрессии, которая является следствием преобладания провоспалительных цитокинов и снижения клеточного иммунитета после ИК [143, 191].

В других исследованиях [142, 161] указывается связь между хронической почечной недостаточностью (ХПН), острой почечной недостаточностью (ОПН) и желудочно-кишечными осложнениями после операций на сердце. Острая почечная недостаточность после операций на сердце, связанная с высокой инвалидизацией и смертностью, наступает в результате гипоперфузии внутренних органов во время операции и в послеоперационном периоде. Эксперименты на животных показали, что ХПН изменяет дуоденоюнальную моторику, снижает время прохождения по толстой кишке и таким образом может способствовать поражению ЖКТ [145]. Представляет интерес связь между сепсисом и состоянием ЖКТ. Сепсис приводит к эндотоксемии, высвобождению цитокинов и активации каскада воспаления. Все эти состояния повышают проницаемость слизистого барьера кишечника, ухудшают его микроциркуляцию, что приводит к структурным изменениям слизистой оболочки. Более того, прогрессирование сепсиса может привести к системной гипоперфузии и вследствие этого к

мультиорганной недостаточности. В исследовании D'AnconaG. (2003) и сепсис, и остеомиелит грудины показали сильную связь с осложнениями со стороны ЖКТ. В то же время, данные, полученные D'Ancona, свидетельствуют, что только пожилой возраст является существенным фактором развития осложнений. YoshidaK. и соавт. (2005) также отметили, что случаи желудочно-кишечных осложнений у пациентов после наложения коронарных анастомозов увеличиваются в зависимости от возраста.

Нарушение функции печени в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических операций описано лишь в единичных источниках [21, 55, 82]. Однако оно является закономерным следствием системной и регионарной гипоперфузии при применении ИК. Кратковременное и умеренное повышение аминотрансфераз отмечается у 40-50% оперированных пациентов, у 10% - отмечается преходящая гипербилирубинемия, связанная в определенной степени с гемолизом эритроцитов. Вероятность тяжелого поражения печени возрастает у больных с сепсисом, олигурией, декомпенсированной острой недостаточностью кровоснабжения и после массивных гемотрансфузий.

Среди различных интраоперационных причин, которые могут вызвать абдоминальные осложнения, ряд авторов указывают операции на клапанах [145, 154, 160, 215]. Пациенты после таких операций составляют группу риска по развитию ЖК кровотечений, поскольку антикоагулянтная терапия и связанные с ней кровотечения остаются самыми частыми в структуре абдоминальных осложнений. В исследовании HeikkinenL.O. и соавт. кровотечения после операций на сердце имели место у 24% пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [188].

Путем многофакторного анализа, учитывая пред-, интра- и послеоперационные изменения, D'AnconaG. и соавт. (2003) выделили шесть различных независимых факторов, предрасполагающих к развитию ЖК осложнений:

1. Длительная ИВЛ. 2. Послеоперационная ОПН. 3. Сепсис. 4. Операции на клапанах. 5. ХПН. 6. Остеомиелит грудины.

С учетом изложенного, очевидно, что длительная ИВЛ играет первостепенную роль в изменении кровотока в различных органах. Гипоперфузия органов во время искусственной вентиляции может наступать вследствие снижения среднего артериального давления и повышения сосудистого сопротивления. Длительная искусственная вентиляция с положительным давлением на выдохе может приводить к снижению сердечного выброса и гипотензии, при этом нарушается кровоснабжение внутренних органов [146]. Более того, повышение давления на выдохе при ИВЛ также способствует повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению уровня катехоламинов [91]. Все эти нейрогуморальные нарушения приводят к вазоконстрикции внутренних органов и перераспределению ОЦК. Наступающий дисбаланс между потребностью и снабжением кислородом приводит к повреждению СО, ее изъязвлению и парезу ЖКТ. В итоге гиперперфузионные поражения, которые развиваются в связи с нормализацией сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления после ИК, могут быть причиной острой неокклюзионной ишемии [75, 88].

В поисках причин высокой летальности при развитии осложнений со стороны органов брюшной полости многие авторы [53, 63, 117, 143, 173] сходятся во мнении о поздней диагностике. Признаки и симптомы осложнений с одной стороны маскируются самой операцией, с другой стороны нивелировка клинических симптомов и признаков происходит по причине долгого нахождения пациентов на искусственной вентиляции и седативной терапии. В послеоперационном периоде отсутствует полноценный контакт с больным, применяются седативные препараты и наркотические анальгетики, а также иммуносупрессивные и гормональные лекарственные средства. Все это в значительной степени способствует бессимптомному развитию клинических проявлений. Поэтому необходимо

помнить о вероятности возникновения осложнений у больных даже с минимальными отклонениями от обычного течения послеоперационного периода [20, 51]. Вместе с тем, высокая летальность обусловлена не только сложностями диагностики. Авторы единодушны во мнении, что на перфузию внутренних органов влияют предоперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы. Сопутствующая патология, такая как снижение фракции выброса, заболевания периферических сосудов, могут провоцировать гипоперфузию внутренних органов и выступать в роли факторов, способствующих развитию ЖК осложнения. Любое патологическое состояние, сопровождающееся снижением перфузии и ишемией кишечника, ведет к потере барьерной функции стенки кишки с последующим проникновением бактерий или эндотоксина в системный кровоток.

Анализируя данные литературы, можно заключить, что в раннем послеоперационном периоде у ряда больных развивается синдром полиорганной недостаточности, который, в том числе, влияет на развитие осложнений со стороны ЖКТ. В его основе лежит гипоперфузия, но на ее развитие у больных в раннем послеоперационном периоде оказывают влияние ряд пред-, интра- и послеоперационных факторов. Среди них указывается возраст более 70 лет, длительное ИК, переливание крови, ишемия сердца в анамнезе, облитерирующий атеросклероз, почечная недостаточность и низкий сердечный выброс, сепсис, операции на клапанах, остеомиелит грудины. Из других факторов, влияющих на частоту ЖК осложнений, помимо перечисленных выше, указывается экстренность операций и интраоперационная ИАБП. Однако необходимо отметить, что единого мнения о значении каждого из факторов риска нет. Роль отдельных факторов и их совокупность являются предметом постоянных дискуссий. Таким образом, проблема развития осложнений у больных в раннем послеоперационном периоде не потеряла актуальности и является одной из главных проблем клинической медицины. Трудности диагностики,

атипичная клиническая картина, высокий уровень летальности делают актуальным дальнейшее углубленное изучение факторов риска, поиск путей профилактики и лечения абдоминальных осложнений.

1.2. Острый панкреатит в раннем послеоперационном периоде и причины его развития

По данным литературы в структуре абдоминальных осложнений раннего послеоперационного периода на долю ОП приходится как единичные случаи, так и достаточно высокая частота наблюдений - от 11 до 35% [5, 31, 72, 82, 94, 307]. Летальность при этом осложнении наступает в течение трех недель после оперативных вмешательств, а ее уровень достигает 35-85% [135, 194, 238]. Наибольшее количество случаев ОП описано после операций на сердце с применением ИК. За 15-летний период RoseD. и соавт. наблюдали тяжелую форму ОП после операций на сердце у 14 пациентов. Выявленные изменения включали: обширный некроз парапанкреатической клетчатки, панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс и псевдокисты. У всех 14 пациентов имелась сердечная недостаточность, у 13 - острая почечная и дыхательная недостаточность [261]. В наблюдениях Perez A. и соавт. (2005) ОП развился у 39 (0,4%) из 10249 оперированных больных, что существенно удлинило послеоперационный период (51 ± 5 дней) и приводило к высокой госпитальной смертности (28%). В контрольной группе летальный исход составил 4% ($p < 0,05$) [251]. HerlineA.J. и соавт (1999) провели ретроспективный анализ состояния 24631 больных после пересадки и других открытых операций на сердце. После операций на сердце было 30 (0,1%) случаев развития панкреатита. В группе больных с пересадкой сердца панкреатит развился у 12 из 394 (3%) [191]. В исследовании OjedaG. A. и соавт. (1999) изучено 1352 наблюдения после операций на сердце, ОП развился у 44 пациентов (3,3%).

Среди наиболее частых причин развития ОП многие авторы выделяют три тесно взаимосвязанных группы повреждающих факторов:

1. Механические, как следствие нарушения эвакуации панкреатического секрета по протоковой системе поджелудочной железы, приводящие к внутрипротоковой гипертензии и формированию билиарного панкреатита. Данные нарушения обусловлены, главным образом, заболеваниями внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря и различными заболеваниями БДС, приводящими к повышению внутрипротокового давления и дискинезии сфинктерного аппарата.

2. Нейрогуморальные, лежащие в основе метаболических функций поджелудочной железы и печени различной этиологии. Они появляются у больных с гиперлипидемией, сахарным диабетом, вирусным гепатитом, васкулитами различной этиологии, заболеваниями печени, паразитовидных желез, кардиогенным и септическим шоком.

3. Токсические, вызванные присутствием экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы. Среди широкого спектра химических соединений, являющихся этиологическими факторами ОП, необходимо отметить лекарственные препараты, широко используемые в ведении оперированных пациентов: омнопон, фуросемид, ненаркотические противовоспалительные средства (индометацин, вольтарен и т.д.), эритромицин, метронидазол, тетрациклин и др. [25, 60, 68, 78, 212, 225].

При всем многообразии этиологических причин и повреждающих факторов в патогенезе развития ОП у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, большинство авторов в качестве главной причины указывают на ишемическое повреждение клеток поджелудочной железы, особенно выделяя острое нарушение микроциркуляции вследствие гипоперфузии органов брюшной полости, обусловленной экстракорпоральным кровообращением [29, 164, 189, 238, 243, 283]. FeinerН. еще в 1976 году в качестве возможных этиологических факторов развития ОП указывал венозный тромбоз на фоне стаза венозной крови и ишемию при

тотальной вазоконстрикции внутренних органов [162]. В последующих исследованиях также обращено внимание на тяжесть повреждений ацинусов поджелудочной железы при расстройстве микроциркуляции [75, 252]. Экспериментальные исследования, проведенные Svensson L.G. и соавт. (1985), и результаты проведенных ими вскрытий показали, что поджелудочная железа очень восприимчива к ишемии. Sakorafas G.H. и соавт. (2000), проведя литературный обзор по проблеме ОП в послеоперационном периоде, пришли к аналогичному заключению. Поскольку средний возраст оперированных больных достаточно высокий, то имели место сопутствующие поражения брыжейки атеросклерозом, именно по этой причине гипоперфузия является наиглавнейшим элементом в патогенезе ОП и повышении его частоты. Гипотензия ухудшает микроциркуляцию в поджелудочной железе за счет вазоконстрикции, артериовенозного шунтирования, внутрикапиллярного свертывания и венозного стаза [101, 205, 234, 264].

Warshaw A.L. и Haas G.S. также обнаружили корреляцию между ишемией внутренних органов на фоне гиповолемического шока и ОП. В частности, было замечено, что чаще панкреатит развивался у пациентов с острым тубулярным некрозом и с низкой фракцией выброса. Эти больные больше склонны к развитию ПОН, и у всех наблюдалось повышение уровня амилазы [181]. Чувствительность поджелудочной железы к ишемии доказана в эксперименте и клинических наблюдениях после операций с применением ИК у больных, перенесших геморрагический шок, пересадку поджелудочной железы. Оксиды свободных радикалов, активированные полиморфноядерными лейкоцитами, недостаточность микрососудистой перфузии, клеточный ацидоз и расстройство внутриклеточного гомеостаза являются важными факторами в патогенезе индуцированного ишемией и реперфузией ОП [193,]. Все это позволяет рассматривать ишемию в роли основного патогенетического механизма, ответственного за развитие постперфузионного панкреатита [246, 264, 281].

В качестве альтернативного суждения представляет интерес исследование Jacobson В.С. и соавт. (2001), авторы которого поставили цель установить, является ли гипотензия риск-фактором развития ОП. С этой целью были отобраны и обследованы 1854 больных после выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Факт возникновения ОП устанавливали на основании появления абдоминальных болей и повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке более чем в 4 раза относительно верхней границы нормы через 24 часа и больше после проведения исследования. В основной группе обследуемых ОП развился у 96 больных (5,2%). Гипотонию фиксировали при падении систолического давления ниже 100 мм рт. ст., диастолического – ниже 60 мм рт. ст. Случаи гипотонии были зарегистрированы в 32% наблюдений основной группы (больные с ОП) и в 30% - контрольной (без проявлений ОП). Авторы делают вывод, что развитие гипотензии закономерно при ЭРХПГ, но не является риск-фактором развития post-ЭРХПГ панкреатита. В этой связи уместно заметить, что развитие ОП после проведения ЭРХПГ обычно вызывается повышением давления в протоках поджелудочной железы [187].

Среди риск-факторов, определяющих развитие ОП после открытых операций на сердце, авторы выделяют алкогольный abusius, увеличение времени ИК и увеличение времени пережатия аорты. Полиорганная недостаточность была определяющим предиктором смерти у пациентов с панкреатитом [250]. По результатам исследований Herline А.Л. и соавт. (1999) установлено, что риск-факторы развития ОП включают низкий сердечный выброс, внутриаортальную баллонную помпу, перенасыщение экзогенным кальцием, иммуносупрессию, цитомегаловирусную инфекцию, холелитиаз, предшествующий панкреатит, острую и хроническую сердечную недостаточность. Иммуносупрессия, как риск-фактор, имела наибольшее значение [191]. В роли других этиологических факторов могут выступать диуретики группы хлоротиозида, активация комплемента. Также

немаловажную роль играет преждевременный переход на пероральное питание в раннем послеоперационном периоде [219, 283].

Диагностика ОП у больных, перенесших операцию на сердце в условиях ИК, по мнению Moneta G.L. и соавт. (1985), основывается на динамическом мониторинге уровня панкреатической изоамилазы и инструментальных исследованиях. Гиперамилаземия считается известным симптомом ОП [283]. Однако некоторые авторы подчеркивают неспецифичность повышения уровня панкреатической изоамилазы и считают диагностическую ценность этого теста не высокой. Так, по данным Fitzgerald T. соавт. (2000) из 14521 пациента, перенесших кардиохирургическую операцию в условиях ИК, у 166 отмечены большие гастроинтестинальные осложнения, при этом гиперамилаземия установлена в 41% случаев, в то время как ОП диагностирован лишь у 12% больных [164]. Исследование более чувствительного теста - уровня диастазы, зачастую невозможно в связи с развитием у больного в послеоперационном периоде острой почечной недостаточности [78].

По результатам исследования Svensson L.G. (1985), гиперамилаземия после операций на сердце с ИК также встречалась достаточно часто (до 30%), в то время как клинические проявления ОП гораздо реже – 2,7%. Автор считает, что гиперамилаземия при отсутствии абдоминальных проявлений или повышение липазы в сыворотке, вероятно, имеет не панкреатогенную природу, что подтверждается нормальными значениями изоамилазы (панкреатической). Однако получена интересная связь между повышением уровня непанкреатической амилазы и послеоперационной летальностью. У пациентов с изолированной гиперамилаземией (без клинических проявлений) смертность достигала 9% (5 из 54), что достоверно выше ($p < 0,01$), чем смертность пациентов без гиперамилаземии - 1% (2 из 204). Причина развития гиперамилаземии в послеоперационном периоде до конца не ясна. Возможно, она развивается вследствие метаболических нарушений, так как это бывает при диабетическом кетоацидозе, черепно-мозговой травме и

других послеоперационных состояниях, которые вызывают повышение амилазы сыворотки [283].

В этой связи среди исследователей активно обсуждается различие между постперфузионной гиперамилаземией и постперфузионным панкреатитом. Механизм гиперамилаземии и его связь с повреждением клеток поджелудочной железы был изучен у 20 больных, перенесших шунтирование (РаајanenН. и соавт., 1998). Исследовали сыворотку крови и мочу, собранные за 8 дней, во время и через 24 часа после операции - аортокоронарного шунтирования. В слюне и в сыворотке определяли содержание изоамилазы, панкреатической изоамилазы, фракцию клиренса изоамилазы (т.е., отношение к клиренсу креатинина), панкреатическую фосфолипазу А2 (специфический сывороточный маркер повреждения клеток поджелудочной железы) и цистатин С (чувствительный маркер гломерулярной фильтрации). Незначительная гиперамилаземия (<1000 ед/л) была обнаружена у 11 из 20 (55%) и значительная (>1000 ед/л) - у 6 из 20 при отсутствии клинической картины ОП. Гиперамилаземия наблюдалась от 6 до 24 часов после операции и была, главным образом, представлена панкреатической изоамилазой. Концентрация панкреатической фосфолипазы А2 оставалась без изменений, что исключало ацинарно-клеточное повреждение. Также в течение операции оставалась нормальной почечная гломерулярная фильтрация, определяемая цистатином С сыворотки и клиренсом креатинина, фракционный клиренс изоамилазы снижался. Таким образом, было доказано, что главной причиной гиперамилаземии после шунтирования является снижение уровня экскреции изоамилазы почками. Авторы приходят к заключению, что, несмотря на причину и патогенез гиперамилаземии, изолированную гиперамилаземию следует рассматривать как побочное явление, не требующее специфического лечения [249].

Другие авторы [165] также считают показатель амилазы ненадежным маркером ОП у больных после операций на сердце. Более значимым маркером, по их мнению, является определение содержания трипсиногена-2

и трипсин-2-ААТ в сыворотке. Повышение их концентрации может свидетельствовать о субклинической форме панкреатита, однако может быть причиной воспалительного ответа с высвобождением экстрапанкреатического трипсина.

Поражение поджелудочной железы не всегда ведет к фатальному исходу. Rose D.M. и соавт. (1989) считают, что примерно у 1/3 пациентов с гиперамилаземией развивается субклиническое поражение. В этих случаях панкреатогенный характер гиперамилаземии подтверждается повышением изоамилазы или липазы сыворотки. При этом у большинства пациентов отсутствуют клинические проявления. У небольшого количества больных с гиперамилаземией наблюдается частичная кишечная непроходимость. На КТ изменения не обнаруживаются, хотя повышение сывороточной липазы и амилазы остается на протяжении 3-4 недель. В наблюдении авторов ни у одного из таких пациентов не развилась клиника ОП. Хотя ими описано несколько субклинических форм ОП, которые трансформировались в панкреонекроз или абсцесс во временном промежутке от 2 недель до 3 месяцев после операции на сердце. [261].

В литературе рассматриваются и другие провоцирующие факторы ОП. Проспективное исследование, проведенное Fernandez-delCastillo C. (1991), подтверждает, что инфузия высоких доз кальция хлорида после ИК представляет важный фактор риска для повреждения поджелудочной железы. Индуцированное реперфузией повышение уровня внутриклеточного кальция, вероятно, продолжает повышаться и дальше за счет увеличения кальция крови [163]. В исследовании Mithofer K. (1995) предпринята попытка дать объяснение этому факту. На крысах был предложен экспериментальный аналог в виде геморрагического шока, который вызывает снижение перфузии в поджелудочной железе и панкреатит. На этой основе провели сравнение влияния на железу изолированной временной гиповолемической гипотензии и ее сочетание совместно с болюсной инфузией кальция. Это имитировало клиническую последовательность изменений во время ИК. Наблюдаемые

авторами влияния системной гипотензии на активность сывороточной амилазы и морфологические изменения железы были похожи на те, которые возникают на фоне панкреатической ишемии. Однако последующее введение хлорида кальция значительно ускоряло и усиливало появление признаков повреждения поджелудочной железы. Гиперкальцемия способствовала агрегации тромбоцитов, свертыванию крови, уменьшала эластичность эритроцитов, а также повышала сократимость прекапиллярных сфинктеров, следовательно, ее роль в нарушении микроциркуляции неоспорима [236].

Установлено, что введение хлорида кальция также существенно усиливает внутрипанкреатическое высвобождение пептида активирующего трипсиноген (ПАТ). Наблюдение за больными и животными одинаково подтверждает, что преждевременная внутрипанкреатическая активация предшественников пищеварительных ферментов является иницирующим фактором в развитии ОП. Синтез трипсина играет кардинальную роль в процессе активации панкреатических протеаз вследствие своей аутокаталитической активности трипсина и способности активизировать другие ферменты поджелудочной железы [259]. В физиологических условиях ПАТ отщепляется от трипсиногена с помощью энтерокиназы в стенке тонкой кишки и в дальнейшем разрушается пептидазой слизистой. Однако когда имеет место эктопическая интрапанкреатическая активация, ПАТ является количественным индикатором синтеза активного трипсина, что коррелирует с тяжестью повреждения ПЖ [209, 269]. В условиях проведенного исследования, небольшое количество ПАТ было обнаружено в ткани ПЖ в контрольной группе и оставалось неизменным на протяжении всего эксперимента, что указывает на минимальную физиологическую активацию, которая происходит в нормальной железе. Напротив, концентрация ПАТ постепенно возрастала после гипотензии наряду с высвобождением амилазы и развитием отека. Изолированная временная гипотензия вызывала смерть у 22% животных. Частота фатального исхода увеличивалась более чем в 2 раза при введении хлорида кальция. Если допустить, что все пациенты после ИК

находятся в гипокальцемии (и таким образом, менее подвержены развитию гиперкальциемии после инфузии Ca^{++}), то после болюсного введения Ca^{++} , как это обычно и бывает, неминуемо развивается преходящая гиперкальциемия [259]. Авторы делают вывод, что введение хлорида кальция усиливает синтез ПАТ в поджелудочной железе. Таким образом, кальций выступает и в роли катализатора активации трипсиногена.

Диагностика ОП в раннем послеоперационном периоде, по мнению многих исследователей, сложна. Из инструментальных методов диагностики имеет значение УЗИ и СКТ. Современная ультразвуковая аппаратура позволяет, несмотря на сопутствующую ОП паралитическую непроходимость, своевременно диагностировать острое воспаление поджелудочной железы, более того, возможно проведение дифференциальной диагностики стадий развития острого панкреатита в 75-90%, что очень важно в плане своевременного выбора способа лечения больного [64]. Другой точки зрения придерживаются Савельев В.С. и соавт. (2004), которые, не умаляя, важности УЗИ в диагностике ОП, считают, что достоверно верифицировать его клинико-морфологическую форму возможно только в 40-86% случаев, а при парезе желудочно-кишечного тракта, что наблюдается у 25-30% пациентов, достоверность метода не превышает 30-45%. В этой связи острую абдоминальную ишемию у больных, оперированных на сердце в условиях ИК, относят в реестр больших гастроинтестинальных осложнений [212].

При невозможности выполнить УЗИ (отсутствие адекватного акустического окна) или неоднозначном заключении необходимо проведение КТ, которая в диагностике деструктивных форм панкреатита превосходит УЗИ [49]. Появились сообщения об эффективном использовании МРТ с целью диагностики ОП [54].

Sakorafas G.H. и соавт. (2000) признают, что в клинической практике диагностика ишемического панкреатита трудна, а его возникновение часто удлиняет послеоперационный период после хирургических вмешательств на

сердце или сосудах. В клинической картине ОП доминирующим синдромом является паралитическая кишечная непроходимость [57, 67, 238, 307]. По данным исследований Huver H. и соавт. (2004) острая абдоминальная ишемия при ОП была отмечена у 48% больных. Ведение больных с постперфузионным панкреатитом требует специального подхода. Профилактический прием препаратов, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (допмин) или предотвращающих стаз венозной крови (декстран), улучшает исход у подобных больных [283]. При развитии ОП следует увеличивать период голодания. После длительных операций необходимо переходить на парентеральное питание. После протезирования клапанов часто необходимо назначать антикоагулянтную терапию. При этом ОП сам по себе не является противопоказанием для контролируемой антикоагулянтной терапии. Для предотвращения кровотечений и стрессовых язв, характерных для этих больных, рекомендуется назначать ИПП. Геморрагический панкреатит и желудочно-кишечные кровотечения, уже развившиеся, требуют немедленного прекращения антикоагулянтной терапии. Поскольку тяжелый ОП часто осложняется инфекциями, пациенты с искусственными клапанами находятся в группе риска по развитию эндокардита или сепсиса. При отсутствии сепсиса авторы не рекомендуют превентивное назначение антибиотиков, а настоятельно рекомендуют проводить СКТ каждые 7-10 дней с целью поиска очага инфекции. Скопления большого количества жидкости должны подвергаться чрескожному дренированию или открытой операции [261].

Основные принципы хирургического лечения ОП сформулированы в материалах Международной конференции по острому панкреатиту (1992) и рекомендованы для широкого клинического применения IX Всероссийским Съездом хирургов (2000). Показания к операции при стерильном панкреонекрозе строго ограничены ситуациями сохранения или прогрессирования ПОН на фоне проводимого комплексного консервативного лечения, включающего лапароскопическое дренирование брюшной полости

и транскутанное дренирование жидкостных образований забрюшинной локализации под контролем УЗИ. По рекомендациям Съезда открытое оперативное вмешательство, предпринятое в экстренном порядке, следует считать необоснованным лечебным мероприятием. При инфицированном панкреонекрозе оперативное вмешательство, предпринимаемое при наличии отграниченных зон некроза или гнойно-некротических изменениях в парапанкреатической, брыжеечной или тазовой клетчатке, должно быть направлено на адекватное дренирование этих зон с максимально возможным удалением нежизнеспособных фрагментов ПЖ и забрюшинной клетчатки. Резекционные способы допустимы лишь в крайних случаях (при дистальных отграниченных поражениях ПЖ), так как они сопровождаются высоким уровнем летальности, достигающим 90-95% [25, 78, 95].

Таким образом, анализ литературных данных убедительно показывает, что основным патогенетическим моментом развития ОП в раннем послеоперационном периоде является значительное нарушение центральной гемодинамики, которое сопровождается развитием генерализованных нарушений микроциркуляторного русла, тромбогенным состоянием систем гемостаза и ухудшением реологических свойств крови. У больных, оперированных в условиях ИК, эти изменения значительно утяжеляют течение послеоперационного периода и нередко приводят к развитию необратимых фатальных изменений гомеостаза в организме, о чем убедительно свидетельствует крайне высокий уровень летальности даже в специализированных многопрофильных хирургических центрах [175, 182, 188, 255, 283]. Накопление внутриклеточного кальция, которое также происходит в течение нескольких минут после реперфузии, считается решающим фактором в развитии реперфузионно индуцированных повреждений тканей. Введение иона кальция в конечном итоге индуцирует высвобождение активного трипсина, что коррелирует с тяжестью повреждения поджелудочной железы.

В заключение следует отметить, что в доступной литературе мнение исследователей по вопросам диагностики и тактики лечения ОП у больных, перенесших операцию в условиях ИК, во многом неоднозначны, а порой противоречивы. Высокий уровень летальности во многом определяет актуальность проблемы и диктует необходимость дальнейшего продолжения исследований, раскрывающих глубинные аспекты этиологии и патогенеза, формирования диагностической и лечебной составляющей этого тяжелого заболевания.

1.3. Ишемический и токсический гепатиты в раннем послеоперационном периоде

1.3.1. Ишемическое поражение печени

Синдром полиорганной недостаточности (ПОН) представляет наиболее тяжелое патологическое состояние, развивающееся как терминальная стадия практически всех острых заболеваний и травм. Особый интерес это состояние стало привлекать с 80-х годов XX века, когда одновременно рядом авторов убедительно было показано, что выпадение функций трех и более органов и систем пациента практически однозначно ассоциировано с неблагоприятным исходом синдрома ПОН [35, 122, 136, 170, 299]. Впервые определение “полиорганная недостаточность” использовали Eiseman В. и соавт. в 1977 г. и связывали данное определение с инфекционным процессом. Вначале в синдром включали недостаточность легких, сердца, печени, ЖКТ и почек. Шевченко Ю.Л. и соавт. (2009) предложили включить в синдром патологию других систем: систему коагуляции, метаболизма, ЦНС, поджелудочной железы. В настоящее время синдром ПОН объединяет: 1) острую сердечно-сосудистую недостаточность; 2) острую легочную недостаточность; 3) острую недостаточность печени; 4) острую недостаточность почек; 5) недостаточность системы крови; 6)

недостаточность ЦНС. Множество проявлений местных признаков воспаления и прогрессирующей ПОН очевидны и описаны многими авторами [4, 46, 61, 115, 120, 148, 278]. У больных с тяжелой травмой или сепсисом происходит раннее генерализованное повышение проницаемости капилляров с потерей воды и белков, снижение онкотического давления с исходом в генерализованный отек. Клинически этот процесс, в первую очередь, проявляется как отек легких с типичными явлениями раннего острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS). Впоследствии наблюдается клеточная инфильтрация полиморфонуклеарами (ПМН), а затем моноцитами. Указанная последовательность повреждений может наблюдаться не только в легких, а также в печени, почках, сердце, селезенке и головном мозге.

Развитие органосистемных повреждений наиболее подробно изучено при сепсисе [16, 50, 74, 124, 125, 152, 223], при котором наблюдается неконтролируемое распространение из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения. Под их влиянием происходит активация макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода [157, 301]. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть трудноуловимой. Однако и это способно запускать выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от гнойного очага [22]. Экзотоксины и эндотоксины бактерий также могут активировать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия.

Таким образом, суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют синдром системной воспалительной реакции (СВР). В его развитии выделяют три основных этапа. На первом этапе наблюдается локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов.

Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, которая контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты, стромальные клетки.

На втором этапе происходит выброс малого количества цитокинов в системный кровоток, которое способно активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивается острофазовая реакция, которая контролируется провоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гемопоеза. К системным адаптационным изменениям можно отнести стрессовую реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в кровяное русло, гиперпродукцию белков острой фазы в печени.

На третьем этапе наступает генерализация воспалительной реакции. При выраженном воспалении некоторые цитокины могут проникать в системную циркуляцию и накапливаться в количестве, достаточном для реализации своих эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску ARDS, развитию моно- и полиорганной дисфункции. На этой стадии синдрома СБП с позиции взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов первый, начальный, период гипервоспаления характеризуется выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности. Однако уже в данный момент происходит

выделение противовоспалительных цитокинов, развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, – период иммунного паралича [23, 40, 158].

Работы отечественных и зарубежных ученых убедительно показали, что около 50% больных с ПОН не имели инфекционного процесса [4, 86, 99, 177, 147, 171]. В этой связи была высказана идея, что ПОН начинается с СВР и развивается как дисрегулируемый гиперовоспалительный системный ответ, а не является непосредственным продолжением сепсиса и инфекции. Одним общим фактором, который может приводить к развитию вышеупомянутых процессов, является ишемически-реперфузионная травма. В настоящее время признано, что и локальная недостаточность, и ПОН являются результатом СВР и запускаются вследствие реперфузии ишемических тканей оксигенированной кровью. Carden D.L. и соавт. (2000) описывают две основные проблемы, связанные с реперфузией ишемизированных тканей. Первая - это “no-reperfusion” феномен - заключается в том, что при восстановлении кровотока некоторый процент капилляров и даже артериол остаются окклюзированными тромбами и по-прежнему поддерживают ишемию тканей. Вторая проблема заключается в генерализованном повреждении эндотелия вследствие воздействия оксирадикалов, фактора активации тромбоцитов (PAF), взаимодействия полиморфонуклеаров (ПМН) с эндотелием. Последние факторы ведут к транскапиллярной потере плазмы, отеку и продолжению повреждения тканей вследствие активации ПМН. Для уменьшения последствий инфузионно-реперфузионной травмы была предложена и с успехом использовалась фильтрация и инактивация лейкоцитов [130].

Salter J.W. и соавт. (2001) провели рандомизированное исследование последствий реперфузии у больных после пересадки сердца. Авторы использовали комбинацию уменьшения количества лейкоцитов с насыщением плазмы аспаратом и глутаматом. Данные исследований

миокарда у 16 больных с проведенной фильтрацией лейкоцитов показали значительно меньшие ультраструктурные повреждения по сравнению с контрольной группой. Важен и другой вывод, сделанный в данном исследовании: в контрольной группе симптомы реперфузионной травмы начинались уже спустя 10 минут, в исследуемой (после фильтрации лейкоцитов) эти симптомы не наблюдались. Таким образом, в развитии ишемически-реперфузионной травмы активную роль играют эндотелиальные лейкоцитарные адгезивные молекулы (ELAM), вызывающие адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия. Их уровень повышается в ответ на действие цитокинов и ведет к лейкоцитарно-эндотелиальному клеточному взаимодействию и нейтрофильной инфильтрации пораженных тканей. В эксперименте было показано, что при ишемии одной доли печени в течение 45 минут уровень ELAM был повышен не только в ишемизированной доле, но и во второй доле, а также в сердце, почках, кишечнике и поджелудочной железе. В легких повышение было незначительным. Следовательно, при ишемически-реперфузионной травме ELAM активирует эндотелий в отдаленных органах и, возможно, индуцирует в них гипервоспалительный ответ. С этой точки зрения было бы целесообразно ограничить попадание в системный кровоток медиаторов при реперфузии ишемизированных тканей. Используя данную стратегию, Salter J.W. и соавт. (2001) был достигнут определенный прогресс путем назначения дозы коллоидов (оксиэтилкрахмала) перед реперфузией. Видеомикроскопией *in vivo* была показана значительно меньшая адгезия ПМН к эндотелию. Таким образом, ПОН после ишемически-реперфузионной травмы может возникнуть вследствие нарушенного баланса про- и противовоспалительных цитокинов как в одну, так и во вторую сторону. Противовоспалительные цитокины могут как защищать ткани от дальнейших эпизодов ишемии-реперфузии, так и напрямую стимулировать развитие ПОН [265].

Как было отмечено выше, для больных с ПОН характерно нарушение функции печени (ишемический гепатит) с высокой летальностью (58,6%),

которая определяется не повреждением печени, а вызвавшей его причиной [67, 159]. Печеночная дисфункция обычно возникает после сердечно-сосудистой, легочной и почечной недостаточности. Выявляются снижение печеночной перфузии, гипоксия, лактат-ацидоз, повышение уровней сывороточных АЛТ и АСТ. Как следствие, возникают прекращение окислительного фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушение функции мембран и синтеза белка, ионного баланса гепатоцитов, гипогликемия, расстройства коагуляции, прогрессирующая холестатическая желтуха, энцефалопатия [162]. При сепсисе резкий рост количества бактерий в кишечнике, транслокация их и токсинов через кишечную стенку в портальный кровоток вызывают активацию купферовских клеток с выбросом провоспалительных цитокинов, воздействующих на клеточное ядро. Купферовские клетки, увеличиваясь в размерах, ведут к частичной обструкции синусоидов. Повышаются уровни циркулирующих эндотелина, эндотелиумзависимого фактора вазоконстрикции, вызывая сокращение постсинусоидальных сфинктеров. В результате возрастает синусоидальное сопротивление и увеличивается давление в портальной системе. В норме оксид азота (NO) оказывает малое влияние на портальный кровоток, однако это влияние, по-видимому, резко нарастает в условиях эндотоксемии и реакции эндотелия портальной системы, когда NO играет центральную роль в поддержании печеночной синусоидальной микроциркуляции. В условиях сепсиса резко уменьшается сопротивление в системе печеночной артерии и в то же время повышается в венозной системе. Происходит перераспределение регионального объема кровотока с доминированием венозной его части. Главным проявлением этого является увеличение объема крови во внутренних органах, отек и возрастающие потери в третьем пространстве, что в немаловажной степени способствует возникновению септической гиповолемии. Несмотря на максимальное компенсаторное расширение печеночной артерии вследствие эндотоксемии, потеря механизмов активного контроля ведет к неполной

компенсации уменьшенного портального и системного кровотока. Таким образом, при сепсисе, несмотря на компенсаторные механизмы сосудистой печеночной системы, возникает относительная ишемия печени в условиях повышенного печеночного метаболизма [66, 260].

При гистологическом исследовании печени обнаруживают неспецифический гепатит, сопровождающийся среднезональным и периферическим некрозом. Может наблюдаться выраженный холестаз, в тяжёлых случаях со сгущением желчи внутри расширенных и пролиферирующих портальных и перипортальных желчных протоков [73, 186]. Основной причиной повреждения печени является гипоксия (в эксперименте на животных установлено, что ишемия печени ведет к гепатоцеллюлярному апоптозу, нарушению функции, уменьшению синтеза желчи), хотя в развитии поражения печени играют роль многие факторы. Повреждения холангиол могут быть связаны также с нарушением обмена воды и электролитов в канальцах, с эндотоксемией, действием стафилококкового эндотоксина. Реперфузия существенно усугубляет возникшие изменения, приводя к появлению в тканях большого количества свободных радикалов кислорода. Они играют значительную роль в окислении липидов с нарушением целостности клеточных мембран. В эксперименте показано, что образующийся при реперфузии супероксидный ион способен связываться с NO и вызывать повреждение гепатоцитов [190].

При лабораторных исследованиях отмечается значительное повышение активности трансаминаз сыворотки и увеличение протромбинового времени. Выраженность патологических изменений может определяться продолжительностью шока. Так, если шок продолжается более 24 часов, то некрозы развиваются почти у 100% больных. Насыщение крови кислородом при этом снижено. Парциальное давление кислорода в зоне 3 ниже, чем на периферии печеночной доли. Этим объясняется большая уязвимость центральных гепатоцитов по отношению к гипоксии, часто приводящей к некрозу. Впоследствии во внутренних органах развивается выраженная

вазоконстрикция, возможно, обусловленная эндогенным выбросом ангиотензина II [96]. Посевы ткани печени стерильны. Желтуха, связанная с внепеченочными инфекционными заболеваниями, носит функциональный характер и проходит при эффективном лечении инфекции.

На повышение уровня билирубина и аминотрансфераз сыворотки у небольшого количества пациентов после открытых операций на сердце уже обращалось внимание в самых первых исследованиях. Однако ретроспективные исследования последних лет обнаружили, что послеоперационная желтуха развивается в гораздо большем количестве случаев, и ее частота достигает более 20%. В то же время остается невыясненной причина наблюдаемых биохимических сдвигов и их роль в развитии послеоперационных осложнений. Отмечено, что развитие послеоперационной гипербилирубинемии сопряжено с тяжелыми последствиями, а смертность при ней достигает 25% [139, 245]. Вместе с тем, в некоторых работах, напротив, отвергается связь между повышением уровня конъюгированного билирубина и смертностью [136]. Ретроспективные исследования обнаруживают множество возможных факторов риска, лежащих в основе развития желтухи, среди которых различают: вид хирургического вмешательства, возраст пациента, время ИК, сроки пережатия аорты, объем перелитой крови и плазмы, дисфункция печени и сердечная недостаточность перед операцией, развитие гипоксемии во время операции [303]. Mastoraki A. и соавт. (2007) провели проспективное исследование, целью которого явилось изучение частоты и причины возникновения послеоперационной желтухи у больных, перенесших операцию на сердце, анализ детерминант и клинической значимости этого осложнения с учетом тяжести заболевания. В него вошли 128 пациентов старше 18 лет, перенесшие операцию на сердце с использованием ИК. В зависимости от вида операции пациенты разделялись на 3 группы. В группу А включили 50 больных, перенесших АКШ, в группу В - 31 пациент с комбинированным вмешательством, это протезирование аортального клапана

(ПАК) + АКШ, и группу С составили 47 пациентов с ПМК + АКШ. Большинству пациентов устанавливался механический клапан. Из исследования исключались пациенты с дисфункцией печени и гипербилирубинемией в предоперационном периоде. Под дисфункцией печени подразумевалось удлинение протромбинового времени (ПТ), гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия вместе с повышением печеночных ферментов. Забор крови для оценки функции печени осуществлялся за 2 дня до операции. Уровень креатинина, мочевины, γ -глобулина, альбумина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТП, щелочной фосфатазы, общего билирубина, неконъюгированного и конъюгированного билирубина исследовался в день поступления и через 24 часа после операции. Желтухой считалось повышение уровня билирубина более 3 мг/дл.

Гипербилирубинемия развилась только у 34 пациентов. Общая частота послеоперационной желтухи составила 26,5% и была выше в группе С. Обнаружена корреляция между уровнем билирубина сыворотки и временем ИК, длительностью пережатия аорты, использованием интрааортального ретроградного кровотока, введением инотропов, объемом перелитой крови и плазмы. Послеоперационная желтуха развивается, главным образом, за счет повышения уровня конъюгированного (прямого) билирубина и связана с высокой смертностью, особенно при повышении его уровня в поздние сроки после операции. В первые сутки после операции уровень общего и неконъюгированного билирубина повышался даже у тех больных, у которых до операции данный показатель был в норме. У большинства больных уровень билирубина достигал нормальных значений в течение 7-21 суток после операции. Между тремя группами отмечалась статистически значимая разница в уровне билирубина ($p = 0,003$). Разница между группами А и С была более достоверна ($p = 0,002$). У 5 пациентов развилась дисфункция печени во время сепсиса, полиорганной недостаточности, и уровень билирубина на момент смерти составил более 21 мг/дл. У троих из них при посеве крови выявился эпидермальный стафилококк [229].

Представленное проспективное исследование показало, что, несмотря на усовершенствование всех аспектов хирургического и нехирургического лечения больных за последнее десятилетие, дисфункция печени остается серьезным послеоперационным осложнением с неизвестным патогенезом. Частота послеоперационной гипербилирубинемии составляет 26,5%, что согласуется с данными других исследований [137, 148, 303]. Она встречается чаще, чем предполагалось по данным ретроспективных исследований [273]. Успешный исход зависит от быстрой диагностики и лечения желтухи.

В развитии желтухи после открытых операций на сердце участвуют многие факторы. Перед операцией наиболее важным способствующим фактором является повышение давления в правом предсердии, отражающее степень печеночного полнокровия. Очевидно, что именно наличие тяжелой сердечной недостаточности предрасполагает к развитию желтухи после ИК. ChuС. М. и соавт. (1984) подтверждают, что среди пациентов с полнокровием печени вследствие сердечной недостаточности или недостаточности трехстворчатого клапана, частота послеоперационной желтухи существенно выше. WangM. J. с соавт. (1994) выдвигают идею, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью в предоперационном периоде повышается давление в правом предсердии, и способность полнокровной печени выводить билирубин может снижаться. Эту же точку зрения разделяют и другие авторы [187, 228, 284].

Анализ степени интраоперационной гипотензии и гипоксии подтверждает существующую гипотезу, что в отдельности или вместе взятые эти факторы имеют большое значение в развитии послеоперационной желтухи. ChuС. М. предполагают, что гипотензия в раннем послеоперационном периоде сказывается на перфузии печени, а гипоксемия уменьшает поступление в нее кислорода. Хотя патогенез поражения печени сложный и многофакторный, все же основным фактором в кардиохирургии, как утверждают VazquezP. и соавт. (2001), является снижение системного

кровотока, которое ведет к кислородному голоданию и энергетическому дефициту [300].

D'Ancona G. и соавт. (2003) установили, что гипоперфузию во время операции провоцируют такие факторы как гиповолемия, удлинение времени ИК и пережатия аорты, введение инотропов. Гипоксия кишечного эпителия способствует активации печеночных макрофагов (клеток Купфера) с последующим высвобождением провоспалительных медиаторов. Находящиеся в состоянии острой ишемии хирургические больные могут страдать от реперфузионных повреждений тех органов, в которых в максимальной степени наблюдался перфузионный дефицит во время шока, а именно в кишечнике [150]. Снижение концентрации АТФ вследствие ишемии ведет к нарушению барьерной функции кишечного эпителия. Нарушение эпителиального слоя слизистой оболочки тонкой кишки способствует попаданию бактерий и токсинов в воротную вену. Печеночные макрофаги и моноциты активируются и высвобождают медиаторы воспаления, которые приводят к развитию желтухи и полиорганной недостаточности. В большинстве случаев эта желтуха обратима и не вызывает серьезных последствий. Однако чем дольше остается гипербилирубинемия, тем выше смертность. Поэтому Michalopoulos A. и соавт. (1997) считают, что дисфункция печени наступает в результате других интраоперационных осложнений, таких как синдром низкого сердечного выброса, вынуждающий прибегать к назначению инотропов и ИАБП, а также интраоперационный шок или остановка сердца.

Другой фактор, ответственный за развитие дисфункции печени – количество перелитой крови. Послеоперационная желтуха развивается вследствие того, что печень, пережившая артериальную гипотензию (шок), гипоксию, гипотермию или хроническое венозное полнокровие неспособна связать и вывести из организма билирубин, поступающий извне при массивной гемотрансфузии.

С другой стороны, злоупотребление алкоголем или присутствие в крови HBsAg не предрасполагают к развитию гипербилирубинемии, хотя могут усиливать уже существующую печеночную дисфункцию. MathieR.T. предполагает, что микроэмболия, свободные радикалы и расстройство печеночного кровообращения способствуют повреждению печени. Тысячи воздушных микроэмболов попадают в кровоток пациента из насоса во время ИК. Формированию микроэмболов способствует также агрегация тромбоцитов [230].

В возникновении послеоперационной желтухи участвует, в основном, конъюгированный билирубин. Только у небольшого количества пациентов с желтухой наблюдается повышение печеночных ферментов. Снижение способности печени контролировать уровень билирубина, наряду с повышением уровня непрямого билирубина вследствие гемолиза эритроцитов, объясняет высокую частоту гипербилирубинемии после операции [206, 266].

Более того, существует четкая взаимосвязь между развитием желтухи и видом операции, поскольку тяжелая дисфункция печени наступала гораздо чаще после протезирования митрального клапана или протезирования нескольких клапанов, что, разумеется, требовало больше времени и объема гемотрансфузии, чем при АКШ [20]. К тому же, у этих пациентов чаще развиваются послеоперационные инфекционные осложнения, и гипербилирубинемии способствует длительная ИВЛ и пребывание в реанимации.

Таким образом, эти данные подтверждают, что частота послеоперационной гипербилирубинемии за счет, главным образом, прямого билирубина, составляет примерно 26,5%, и ее патогенез остается многофакторным. Смертность достигает 5,5% [230]. Вид хирургического вмешательства, включающий специфические манипуляции при выполнении протезирования митрального клапана (канюляция обеих полых вен), наличие сердечной недостаточности 2-3 класса и снижение печеночного кровотока во

время операции во многом обуславливают развитие желтухи в послеоперационном периоде.

1.3.2. Токсическое поражение печени

Общее обезболивание, интенсивная терапия в послеоперационном периоде вызывают другую проблему – лекарственное поражение печени, которое может симулировать поражение печени при синдроме ПОН. Трудности заключаются в правильном и своевременном распознавании этой патологии [9, 98, 100, 105]. Характер патогенного влияния лекарств на печень может быть разнообразным и проявляться различными патоморфологическими изменениями от дистрофии органа и холестаза до фульминантного гепатита. В условиях большого разнообразия современных лекарственных средств и зачастую неконтролируемого их приема распространенность лекарственных поражений печени существенно возросла. Зарегистрировано около 1000 лекарственных препаратов, обладающих способностью вызывать поражение печени [69, 99]. Прием одновременно двух средств и более существенно повышает риск заболевания. При этом их совместный гепатотоксический эффект может носить характер аддитивного (сумма повреждающего действия каждого из препаратов), синергического (взаимное усиление повреждающего действия) и потенцирующего (усиление влияния токсического вещества под влиянием нетоксического). В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту количества лекарственных поражений, вызванных постоянным расширением фармацевтического рынка [211]. Согласно данным Kuntz E. (2006), частота госпитализаций по поводу тех или иных проявлений лекарственной болезни составляет 1,9-6,2%. По данным клиники Мейо, у 2-5% госпитализированных пациентов с желтухой причиной гипербилирубинемии является лекарственное поражение печени [9]. В исследовании Шупельковой Ю. О. (2007) указано, что частота фатальных исходов при лекарственном поражении составляет 11,9%. Гепатотоксическим потенциалом обладают

препараты, молекулы которых подвергаются реакциям биотрансформации в печени, это реакции окисления, восстановления и гидролиза, а также реакции связывания лекарственных веществ или их метаболитов с различными кислотными остатками. К препаратам, обладающим наиболее высоким индексом печеночной экстракции, относят верапамил, лабеталол, лидокаин, морфин, пентозацин, пропранолол, этмозин [41, 104]. Механизм действия прямых гепатотоксинов заключается в непосредственном повреждении клеточных структур, денатурации белков, активации перекисного окисления липидов. Следствием этих повреждений является некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени. Как правило, гибель гепатоцитов развивается по типу коагуляционного некроза вокруг центральных вен. Некрозы захватывают секторы печеночных долек или даже всю дольку. Гибель 65-80% паренхимы считается критической [138].

Шупелькова Ю.Л. (2007) лекарства, обладающие наиболее высоким гепатотоксичным потенциалом, разделяет на две группы: это препараты, обладающие непосредственным прямым токсическим потенциалом, и генетически обусловленные, не прямые воздействия лекарств, которые вызывают реакции идиосинкразии и повреждают печень у лиц, обладающих индивидуальной непереносимостью данного препарата. Для повреждения печени под действием прямых гепатотоксинов характерны гистологические изменения в виде некроза гепатоцитов и/или жировой дистрофии печени. Среди веществ, применяющихся в медицине в качестве лекарственных препаратов, к данной группе с полным основанием можно отнести только этиловый спирт и парацетамол [99, 100].

Непрямое повреждающее действие на печень может развиваться по иммунологическому (аллергическому, псевдоаллергическому) или метаболическому сценарию. Метаболический (идиосинкразия) связан с вмешательством необычных побочных продуктов метаболизма в клеточный обмен. При иммунологическом типе повреждения лекарственный препарат

или один из его метаболитов связывается с белками клеточных структур и белок сам становится мишенью для иммунной агрессии. Для непрямого воздействия лекарств характерно отсутствие зависимости риска повреждения печени от дозы [41].

Лекарственные поражения печени не имеют характерной клинической картины. Тяжесть течения варьирует от бессимптомного до тяжелого, с развитием печеночной недостаточности. Лекарственный гепатит может протекать остро или хронически. При поражении гепатоцитов повышаются АЛТ, АСТ. При коэффициенте де Ритиса (АЛТ/АСТ) меньше 1 выявляется воспалительный тип ответа, больше 1 – некротический тип. Повышение щелочной фосфатазы указывает на холестатический тип поражения. Выявленные аутоантитела (ANA, SLA, AMA-M2, LKM-1), как правило, в низком титре косвенно указывают на иммуноаллергический патогенез повреждения. Отмена препарата и наступающее после этого лабораторное улучшение представляет собой важный критерий лекарственного поражения (проба с элиминацией) [61, 107]. В распознавании этого осложнения решающую роль играют тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания. Необходимо оценить временную связь появления признаков гепатопатии с первыми и последующими приемами лекарственного препарата, а также динамику симптомов после его отмены [105].

Первым шагом в лечении должна быть отмена лекарственного средства. В большинстве случаев отмена “виновного” препарата приводит к существенному улучшению клинико-лабораторных данных. В остальном при лекарственных гепатитах лечебные мероприятия не отличаются от таковых при других поражениях печени. Нередко возникают ситуации, когда отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразно назначение лекарственных средств, обладающих защитными действиями на клетки печени, в частности адеметионин [268, 277].

Таким образом, поражение печени при синдроме ПОН остается не до конца понятным. Вызывают дискуссию причины СВР и патологического перераспределения кровотока в микроциркуляторном русле. Требуется уточнения влияние лекарственного фактора в развитии дисфункции печени. И, наконец, требуют дальнейшего изучения вопросы профилактики и коррекции воспалительного ответа.

1.4. Стрессовые повреждения желудочно-кишечного тракта при синдроме полиорганной недостаточности

При критических состояниях система пищеварения и, прежде всего, ЖКТ под действием ряда первичных и вторичных патологических факторов становится точкой приложения агрессивной реакции [33, 104]. Наиболее опасным ее проявлением являются желудочно-кишечные кровотечения из острых стрессовых язв, частота которых в зависимости от уровня профилактики, по данным разных авторов, составляет 2-13% [17, 71]. Термин «стресс-язвы» предложил Ганс Селье в 1936 г. для обозначения связи между психосоматическими заболеваниями и пептической язвой (желудка и двенадцатиперстной кишки). По сравнению с последней стресс-язвы имеют меньшую глубину, обычно это поверхностные эрозии слизистой оболочки [239, 285] с большой вероятностью серьезного кровотечения.

Среди причинных факторов образования стресс-язв Гельфанд Б.Р. и соавт. (2006), прежде всего, выделяют централизацию кровообращения, которая на уровне ЖКТ приводит к циркуляторной гипоксии. Среди других причин указывают на интенсификацию симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и экзокринную функции эпителия ЖКТ; вызывает парез кишечника различной степени выраженности. Эти факторы усугубляют электролитные расстройства; бактериемию и эндогенную микробную интоксикацию вследствие потери кишечной стенкой своих барьерных

свойств. Наступает повышенное выделение в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов, которые становятся дополнительными факторами развития посттравматического эндотоксикоза [31, 33, 210].

В работах отечественных и зарубежных исследователей [83, 149, 172, 194] указывается, что наиболее выраженные нарушения микроциркуляции наступают в проксимальных отделах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка) вследствие наибольшего содержания в них сосудистых α -адренорецепторов. Это отражается на структурных изменениях и функционировании этих органов. Типичными моторно-эвакуаторными расстройствами является желудочно-кишечная функциональная и органическая диспепсия, играющая важную роль в патогенезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при критических состояниях.

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки выявляют у 75% больных в первые часы пребывания в ОИТ. Кровотечения из стресс-язв обнаруживают у 20% больных, длительно находящихся в отделении интенсивной терапии, но значительные кровотечения встречаются лишь у 5% пациентов [254, 308]. Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений начинается с повреждения целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит → стресс-язвы), затем наступает нарушение моторики и отек СО. Все это объединяется в синдром острого повреждения желудка (СОПЖ) [66].

Патогенез повреждения СО желудка подробно изучен и описан в многочисленных публикациях [7, 59, 71, 104, 129, 169, 194, 210, 231]. Слизистая оболочка желудка уникальна, ее железы вырабатывают 2-3 л желудочного сока в сутки. Важнейшими его компонентами являются пепсиноген, вырабатываемый главными клетками, и соляная кислота, секретлируемая обкладочными (париетальными) клетками тела и дна желудка. Экзокринным секретом кардиального и пилорического отделов желудка является слизь (муцин). Желудочный сок, выделение которого

стимулируется пищей, изотоничен крови. Он обладает сильнокислой реакцией (рН 0,8-1,5), содержит, как уже было сказано выше, внутренний фактор, а также гастрин, ацетилхолин, гистамин, простагландины, липазу, катионы натрия, калия, магния и анионы HPO_4 и SO_4 . Реакция внутренней среды обкладочных клеток такая же, как и в других клетках, – рН = 7,2, тогда как реакция в их секреторных канальцах резко кислая – рН = 1. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 150 ммоль/л, в плазме же уровень ионов водорода равен 0,00004 ммоль/л, а хлора – 105 ммоль/л. Таким образом, по обе стороны обкладочных клеток создается градиент концентрации водорода, составляющий примерно 1:1000000. В создании градиента концентрации ионов водорода принимает активное участие H^+ - K^+ -зависимая АТФаза (протонная помпа). Из неактивного предшественника пепсиногена HCl “запускает” образование пепсина, обладающего высокой пищеварительной активностью. Можно представить, что было бы, если бы желудок не имел защитных механизмов от повреждающего воздействия пепсина и HCl . К этим механизмам относят продукцию слизи и бикарбоната, адекватный кровоток и высокий регенераторный потенциал эпителиальных клеток. Желудочная слизь, вырабатываемая добавочными клетками слизистой оболочки желудка, представляет собой сложную динамичную систему коллоидных растворов, состоящую из низкомолекулярных органических компонентов (протеинов, липидов), минеральных веществ, лейкоцитов и слущенных эпителиальных клеток. В состав желудочной слизи входят две группы веществ - гликозаминогликаны и гликопротеиды. Гликопротеиды могут быть нейтральными и кислыми, к последним относят сульфогликопротеиды и сиаломуцины. Из них наиболее важна N-ацетилнейроминовая кислота, обеспечивающая возможность желудочной слизи образовывать водонерастворимое вязкое покрытие CO желудка. Эта гелеобразная прослойка способствует формированию бикарбонатной выстилки между слизистым слоем и нижележащими клетками. Нарушение целостности этого барьера вследствие уменьшения синтеза простагландинов,

действие НПВП создают условия для диффузии HCl в слизистую оболочку и воздействия на субмукозную микроциркуляцию, что способствует образованию стресс-язв. Следует отметить, что при неблагоприятных условиях слизисто-бикарбонатный барьер разрушается в течение нескольких минут: происходит гибель клеток эпителия, возникают отек и кровоизлияния в собственном слое СО желудка. При постоянном физическом и химическом повреждении клеток их высокий регенераторный потенциал является самым важным механизмом защиты. Небольшие повреждения СО заживают в сроки, не превышающие 30 мин., а полное обновление всех клеток поверхностного эпителия гастродуоденальной зоны происходит в течение 2-6 суток. Нарушение этого механизма ведет к повреждению СО даже при сохранении других защитных факторов: слизиобразования и кровоснабжения. Адекватный кровоток в СО желудка наряду с экскрецией бикарбоната и высоким регенераторным потенциалом эпителия является важным механизмом защиты желудка от повреждения, так как обеспечивает быстрое удаление избытка водородных ионов, диффундирующих в клетки слизистой. Следует отметить, что кровоток в СО желудка нарушается у всех больных, находящихся в критическом состоянии, в то время как общий желудочный кровоток может не страдать [104, 119, 172, 221, 226].

Повреждение желудка, возникающее при нарушении механизма защиты у больных, находящихся в критическом состоянии, Гельфанд Б.Р. и соавт. называют (по аналогии с синдромом острого повреждения легких) СОПЖ, который включает: отек и повреждение целостности СО, нарушение моторики (опорожнение) желудка. Установлено, что 75% больных, находящихся в критическом состоянии, имеют эти нарушения, выраженные в той или иной степени [33]. Основной причиной нарушения целостности СО желудка является локальная ишемия/реперфузия, сопровождающаяся аномальным синтезом защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации [119, 195, 198, 208, 231]. К факторам риска стресс-поражения желудка относят: ИВЛ; коагулопатию;

ОПН; выраженную артериальную гипотензию и шок; сепсис; ХПН; алкоголизм; длительную назогастральную интубацию; тяжелую черепно-мозговую травму; ожоги $> 30\%$ площади поверхности тела [203, 226].

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами [264]:

1. Поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения.

2. Глубокие локальные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них – 64%.

Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение восьми суток пребывания больных в ОИТ, в среднем на четвертые сутки. По степени выраженности выделяют: 1. Скрытое кровотечение (скрытая кровь в желудочном содержимом или кале). 2. Явное кровотечение (неизменная кровь или “кофейная гуща” в желудочном содержимом, кал с кровью или мелена). 3. Клинически значимое кровотечение (явное кровотечение в течение 24 часов, осложненное нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и нередко хирургического вмешательства). Следует отметить, что соляная кислота и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов. Агрегация тромбоцитов происходит только при значениях $pH > 6$ [60, 169].

Проблема профилактики стресс-повреждений ЖКТ обсуждалась на 31-м конгрессе Общества критической медицины (Сан-Диего, 2002), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Омск, 2002) и других форумах, что свидетельствует о ее актуальности. Согласно доказательным исследованиям абсолютными показаниями для начала профилактики стрессовых язв (эрозий) являются проведение ИВЛ при острой дыхательной недостаточности (ОДН), развитие гипотензии, обусловленной септическим шоком, и коагулопатия (ДВС-синдром). Этими исследованиями

установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает частоту нозокомиальных пневмоний [31]. Возможное развитие пневмоний связывают с образованием бактериальных колоний в желудке и рефлюксе желудочного содержимого в верхние дыхательные пути. Такой обратный заброс бактерий часто отмечается у больных, находящихся в критических состояниях, и это означает, что подавляющее кислотность лечение создает реальный риск развития аспирационной пневмонии. Госпитальные пневмонии чаще наблюдают у больных, находящихся на ИВЛ и получающих кислотосупрессивную терапию, чем у пациентов, которых лечат с помощью гастропротектора сукральфата [247].

Cook D.J. и соавт. (1994) выделяют несколько факторов риска кровотечения из острых эрозий и язв. Авторы полагают, что основными факторами риска кровотечения являются ОДН и коагулопатия (ДВС-синдром). Хохоля В. П. считает, что сочетание нескольких факторов (обширное оперативное вмешательство, печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность, ОП, гиповолемия, сердечно-сосудистая недостаточность, перитонит, поражение центральной нервной системы, шок, прием ulcerогенных препаратов) способствует появлению острых изъязвлений, а наличие 5 этих факторов значительно повышает риск возникновения кровотечения [90]. Ниже представлены данные Гельфанд Б.Р. (2003), отражающие прогностическую значимость различных факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных, находящихся в критическом состоянии.

Фактор	Отношение риска (OR)
ОДН	15,6
Коагулопатия	4.3
Гипотензия	3,7
Сепсис	2,0

Печеночная недостаточность	1,6
Почечная недостаточность	1,6
Энтеральное питание	1,0
Лечение глюкокортикоидами	1,5

Кроме перечисленного, стресс-повреждению желудка способствует наличие хронического алкоголизма. Высок риск стресс-повреждений при тяжелой черепно-мозговой травме и ожогах более 30% поверхности тела.

В 1910 году SchwarzK. выдвинул тезис: “Без кислоты не бывает язвы”. Этот тезис и сегодня считается постулатом, в связи с чем основными направлениями профилактики и лечения являются: антацидная, антисекреторная и гастропротекторная терапия, направленные на поддержание рН выше 3,5 (до 6,0), нормализация моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера. Исходя из физиологического соотношения моторно-эвакуаторной функции желудка и секреции соляной кислоты для профилактики и лечения стресс-язв используют антацидные средства и гастропротекторы, антагонисты H_2 -гистаминорецепторов, ингибиторы протонной помпы [97, 176, 291, 295, 306].

По нейтрализующей HCl активности антациды располагаются следующим образом: магния окись > алюминия гидроксид > кальция карбонат > магния трисиликат > натрия гидрокарбонат. Однако все антацидные средства не обладают антипепсиновой активностью и не эффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий.

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих повреждающее воздействие на нее химических или физических факторов или препятствующих ему. Наиболее изученным препаратом этой группы, применяемым для профилактики стресс-язв, является сукральфат. При рН ниже 4,0 происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. С

нормальной СО препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость СО желудка к действию соляной кислоты [293].

Блокаторы H_2 - гистаминорецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. В России применяют ранитидин и фамотидин. Наиболее выраженный эффект проявляется в виде угнетения секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. К сожалению, у 7% больных отмечаются побочные реакции. Наиболее значимыми из них являются отрицательные действия на функцию ЦНС, способные вызывать отрицательные хроно- и инотропные эффекты, вплоть до атриовентрикулярной блокады. Кроме того, при применении H_2 – блокаторов гистамина развивается феномен “усталости рецепторов”, что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности [52, 169, 183, 240].

В конце 1987 года был синтезирован омепразол – первый ингибитор протонного насоса. В кислой среде канальцев париетальных клеток омепразол превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную H^+K^+ -АТФазу. Превращение происходит быстро (через 2-4 мин.), он эффективно подавляет секрецию соляной кислоты, снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсина [8, 194, 306, 307]. Черний В.И. и соавт. (2009) провели клиническое исследование с целью изучения эффективности применения ингибиторов протонной помпы (применяли препарат пантопразол) в послеоперационном периоде у нейрохирургического контингента больных для профилактики развития стресс-язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Тридцать восемь пациентов были разделены на 2 группы: в группе 1 вводилось плацебо, в группе 2 – пантопразол (контролок). В результате исследования не было получено данных о влиянии препарата контролок на гуморальный статус пациентов. Состояние слизистой ЖКТ было значительно лучше в группе контролока, чем в группе плацебо, по данным ЭГДС [91].

Стресс-язвы возникают почти сразу после начала тяжелого заболевания, поэтому целесообразно проводить профилактику не их появления, а возможного кровотечения из них. Гельфанд Б.Р. и соавт. (2003) считают наиболее эффективными следующие профилактические мероприятия. 1. Оценка факторов риска и их значимости. Для больных, находящихся в ОИТ, особое значение в развитии острого повреждения верхнего отдела ЖКТ имеют следующие этиологические и патогенетические факторы: острая дыхательная недостаточность, коагулопатия, артериальная гипотезия любого генеза, сепсис. При ведении больных с ожоговой травмой особое значение имеет площадь ожога более 30%. Наличие этих нарушений является категорическим показанием для немедленного назначения средств профилактики стресс-повреждений. 2. Возраст больного. С учетом возрастных изменений сердечно-сосудистой системы возраст старше 65 лет может служить противопоказанием для применения блокаторов H_2 – рецепторов гистамина, которые обладают отрицательным инотропным и хронотропным действием. 3. Наличие сопутствующих заболеваний и органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств. Энцефалопатия любого генеза также является относительным противопоказанием для применения блокаторов H_2 – рецепторов гистамина. Сопутствующая почечная и печеночная недостаточность является дополнительным фактором развития стресс-повреждений ЖКТ и, следовательно, определяет показания к применению фармакологической профилактики стресс-повреждений. Оптимальным фармакологическим средством является применение ингибитора протонной помпы [194].

Cash B.D. (2002) основными принципами профилактики кровотечений из острых эрозий и язв считают: 1. Поддержание желудочного pH более 4 (при этом происходит снижение протеолитической активности желудочного сока вследствие ингибирования превращения неактивного пепсиногена в активный пепсин; кроме того, агрегация тромбоцитов осуществляется при pH

> 5,9). 2. Нормализация кровоснабжения и оксигенации СО. 3. Поддержка систем защиты СО. Антациды широко применялись для профилактики острых эрозий и язв в 70-е годы XX столетия. Нейтрализация свободной соляной кислоты в желудке достигалась частым (каждые 1-2 часа) введением препарата. Необходим мониторинг рН желудка и индивидуальная титрация антацидов для поддержания рН в желудке более 4. Значительные побочные эффекты (системный алкалоз) и недостаточное подавление кислотопродукции по сравнению с другими антисекреторными препаратами ограничивают использование антацидов с профилактической целью. При кровотечении из острых эрозий и язв антацидные средства неэффективны. В многочисленных контролируемых исследованиях доказано преимущество антагонистов H₂-рецепторов гистамина над антацидами и сукральфатом при профилактике массивных кровотечений из острых эрозий и язв [14, 87, 231]. Считается, что наиболее эффективным является болюсное и пролонгированное внутривенное введение препаратов.

Среди многих причин возникновения стрессовых эрозий и язв отдельной группой выделяют обширные оперативные вмешательства, выполняемые в плановом порядке. Полноценная предоперационная подготовка обязательно включает исследование верхних отделов ЖКТ и проведение курса терапии при выявлении поражений слизистой до их заживления (подтвержденного эндоскопически). Подобный подход особенно важен у кардиохирургических больных. По данным Л.А. Бокерия и соавт. применение ИК при оперативных вмешательствах на сердце и сосудах более чем в 6 раз увеличивает число гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде [7]. Основой профилактики стрессовых повреждений ЖКТ у больных в критическом состоянии является адекватная коррекция гомеостаза и устранение (по возможности) факторов риска кровотечения. Абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв (эрозий) являются: ИВЛ; ОДН; гипотензия при септическом шоке и коагулопатия (ДВС-синдром) [31].

Наиболее эффективными препаратами для подавления кислотопродукции в настоящее время являются блокаторы протонной помпы – омепразол, эзомепразол и пантопразол (особенно внутривенные формы). С профилактической целью применяют внутривенное болюсное введение 40 мг омепразола 2 раза в сутки не менее 3 суток [11, 33, 84, 104]. Доказано уменьшение частоты кровотечений из острых эрозий и язв при применении блокаторов протонной помпы (омепразол, эзомепразол) по сравнению с антагонистами H₂-рецепторов гистамина. Побочные эффекты встречаются относительно редко и проявляются головной болью, тошнотой, рвотой. В настоящее время блокаторы протонной помпы являются основными препаратами, применяемыми при развившемся кровотечении из острых эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ [14]. Одним из наиболее эффективных блокаторов протонной помпы, применяемых для остановки и профилактики кровотечения при стресс-индуцированных язвах, является эзомепразол (нексиум). Нексиум - S-изомер омепразола - является слабым основанием и активизируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток СО желудка, где тормозит активность H⁺-K⁺-АТФ-азы и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. В 2006 г. на фармацевтический рынок России выпущена новая форма препарата - нексиум для внутривенного введения. В проведенных на добровольцах исследованиях показано, что в контроле синтеза соляной кислоты внутривенная форма препарата не уступает пероральному приему препарата. Особо необходимо отметить, что при внутривенном введении 40 мг эзомепразола (нексиум) обеспечивается более высокая концентрация препарата в плазме крови, чем при в/в введении 40 мг омепразола, что обеспечивает высокую эффективность нексиума по сравнению с омепразолом. Таким образом, можно заключить, что внутривенное введение нексиума не уступает по эффективности контролю уровня соляной кислоты пероральной форме препарата, в/в нексиум обеспечивает более быстрый и

эффективный контроль рН желудка по сравнению с в/в омепразолом, что обеспечивает высокую эффективность препарата.

Сукральфат является гастропротекторным препаратом и с целью профилактики кровотечения вводится по 1 г в желудок каждые 4-6 часов. Учитывая то, что соляная кислота является активатором полимеризации сукральфата, нельзя комбинировать последний с антисекреторными препаратами. Из побочных эффектов возможно развитие запора и сухость во рту.

Мизопростол является аналогом простагландинов, но обладает значительными побочными эффектами, поэтому в настоящее время не рекомендуется для профилактики острых эрозий и язв.

Энтеральное питание препятствует транслокации бактерий через поврежденную СО тонкой кишки, улучшает моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ [83, 87]. Несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, доказывающие эффективность энтерального питания для профилактики и лечения кровотечений из стрессовых эрозий и язв, многие авторы считают энтеральное питание важным компонентом профилактики развития острых поражений слизистой ЖКТ.

Оптимальная стратегия профилактики поверхностных эрозий - поддержание адекватного кровотока во внутренних органах, но этот подход редко упоминают как метод выбора профилактики стресс-язв [59]. Мониторинг кровотока во внутренних органах в настоящее время невозможен, и всё же появление стресс-язв требует тщательного контроля за показателями гемодинамики, включая при необходимости катетеризацию лёгочной артерии. Следует помнить, что при состояниях, сопровождающихся нарушением кровотока, в первую очередь страдает именно кровообращение внутренних органов. Терапевтический подход при состояниях низкого кровотока включает нагрузку объёмом для оптимизации давления наполнения желудочков и введения добутамина, оказывающего выраженное положительное инотропное действие для улучшения сердечного выброса.

Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, по-видимому, оправдано, так как в регуляции регионарного кровообращения установлена роль ренин-ангиотензиновой системы, по крайней мере, у животных [84]. Однако пока не появятся клинические возможности мониторинга, в частности кровоснабжения внутренних органов, этот метод профилактики остается трудным для применения.

Современный протокол лечения кровотечений представляется следующим образом: 1. Эндоскопическое обследование/лечение. 2. Поддержание гемодинамики: адекватный венозный доступ; инфузионная терапия; гемотрансфузия; препараты плазмы, тромбоциты (по показаниям). 3. Применение ИПП внутривенно (блокаторы H_2 –рецепторов гистамина неэффективны). 4. Назогастральная интубация и лаваж желудка. 5. Защита дыхательных путей: мониторинг дыхания, обеспечение проходимости дыхательных путей, при необходимости – интубация трахей. 6. Клинико-лабораторный мониторинг. [13, 14, 35, 103].

Лечение кровоточащих острых эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ остается трудной клинической проблемой. Развившееся кровотечение (отсутствие профилактики или ее неэффективность) является показанием к выполнению эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Ее возможности для остановки кровотечения из множественных распространенных эрозий ограничены. Однако при выявлении одиночных кровоточащих эрозий и язв эндоскопический гемостаз достигается в 90% наблюдений. При неэффективности или невозможности эндоскопического гемостаза некоторые авторы рекомендуют выполнять ангиографию [251]. При стрессовых эрозиях и язвах источники кровотечения в 95% наблюдений расположены в проксимальных отделах желудка, которые на 85% получают кровоснабжение из левой желудочной артерии. Поэтому применяется селективная ангиография с введением сосудосуживающих препаратов в левую желудочную артерию или ее эмболизация. Большинство авторов считают, что хирургическое вмешательство при кровотечении из острых эрозий и язв

показано лишь при неэффективности других методов лечения. L.Y. Cheung на основании анализа литературы показал, что в группе больных с кровотечением из острых эрозий после субтотальной резекции желудка рецидив его возникает в 53% наблюдений, летальность составляет 38%; после ваготомии с антрумэктомией рецидив кровотечения возникает у 29%, летальность достигает 23%. После стволовой ваготомии с дренирующей желудок операцией и прошиванием кровоточащих эрозий рецидив кровотечения развивается у 9,5% больных, летальность составляет 24% [133].

Таким образом, из приведенного литературного обзора явствует, что повреждения желудка при критических состояниях включают каскад патологических реакций, объединяющихся в СОПЖ, конечным результатом которого является возникновение стресс-язв и кровотечений. Профилактика и лечение осложнений раннего послеоперационного периода - актуальная задача клинической медицины. Анализируя данные литературы, можно заключить, что в раннем послеоперационном периоде у ряда больных развивается синдром ПОН, который, в том числе, влияет на развитие осложнений со стороны органов пищеварения. Патофизиологической основой органных дисфункций служит системный воспалительный ответ – неспецифическая генерализованная воспалительная реакция организма на повреждение. В его основе лежит гипоперфузия, но на ее развитие у больных в раннем послеоперационном периоде оказывают влияние ряд пред-, интра- и послеоперационных факторов. Среди них указывается возраст более 70 лет, длительное ИК, переливание крови, ишемия сердца в анамнезе, облитерирующий атеросклероз, почечная недостаточность и низкий сердечный выброс, сепсис, операции на клапанах, иммуносупрессия. Из других факторов, влияющих на частоту осложнений, помимо перечисленных выше, указывается интраоперационная ИАБП. И все же условия, определяющие частоту, тяжесть и клиническое значение системного воспалительного ответа, и причины, ведущие у конкретного пациента к

развитию угрожающих жизни послеоперационных осложнений, остаются до конца неясными. Вместе с тем единого мнения о значении каждого из факторов риска нет. Поэтому роли отдельных факторов и их совокупность являются предметом постоянных дискуссий. Таким образом, проблема развития абдоминальных осложнений у больных в раннем послеоперационном периоде не потеряла актуальности и является одной из главных проблем клинической медицины. Трудности диагностики, атипичная клиническая картина, высокий уровень летальности делают актуальным дальнейшее углубленное изучение факторов риска, поиск путей профилактики и лечения абдоминальных осложнений. Прежде всего, необходимо определить частоту развития осложнений со стороны органов пищеварения. С позиции доказательной медицины следует изучить влияние анамнестических факторов риска развития осложнений, отрицательных факторов хирургического лечения, таких как время операции, время ИК, а также влияние и связь других осложнений раннего послеоперационного периода с развитием осложнений со стороны органов пищеварения. Необходимо уточнить систему превентивных терапевтических мер, предупреждающих развитие осложнений со стороны органов пищеварения у больных после кардиохирургических операций и скорректировать показания к их назначению. Решению перечисленных вопросов посвящена наша работа.

Глава II. Материал и методы исследования.

2.1. Общая характеристика больных

В основу работы положено проспективное когортное исследование больных, проходивших лечение и оперированных в кардиохирургических отделениях НМХЦ им. Н.И. Пирогова с 2008 по 2013 годы по поводу хронической ишемической болезни и другой патологии сердца. В исследование были включены 1516 пациентов. Распределение больных по полу и возрастным группам представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Распределение больных по полу и возрастным группам

Группы больных	Возрастные группы и количество больных							
	До 30 лет	31-50 лет	51-60 лет	61-65 лет	66-70 лет	71-75 лет	76-80 лет	Всего больных
Мужчины	6	118	345	303	202	58	5	1037
Женщины	4	77	114	115	136	25	8	479
Всего	10	195	459	418	338	83	13	1516

Распределение оперированных больных по видам сердечной патологии показано в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Распределение больных по видам сердечной патологии

Патология сердца	Количество больных	
	Абсолютное	%
Ишемическая болезнь сердца	852	56,2
Пороки сердца	497	32,8
Пороки сердца + ишемическая болезнь сердца	167	11,0
Всего	1516	100,0

Все 1516 пациентов были оперированы в условиях ИК. Большинство больных (56,2%) проведены операции по улучшению кровоснабжения миокарда, 32,8% - операции по поводу пороков и другой патологии сердца. Комбинированные операции проведены 11% больным. Распределение оперированных пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

Распределение оперированных больных по полу и возрасту при различной патологии сердца

Патология сердца	Распределение по полу и возрасту			
	Мужчины		Женщины	
	К-во больных	Средний возраст (X±σ)	К-во больных	Средний возраст (X±σ)
Ишемическая болезнь сердца	637	61 ± 6,4	215	64 ± 6,8
Пороки сердца	288	55 ± 7,8	209	60 ± 7,8
Пороки сердца + ишемическая болезнь сердца	112	53 ± 10,5	55	59 ± 10,9
Всего	1037	57 ± 5,7	479	62 ± 6,3

Операции по коррекции пороков клапанов сердца были проведены в условиях ИК и гипотермической перфузии с применением антеградной фармако-холодовой кардиopleгии. Все больные ишемической болезнью сердца (ИБС) были оперированы в условиях ИК с применением тепловой кровяной кардиopleгии. Операции по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование) проведены 852 (56,2%), операции по коррекции порока – 497 (32,8%) больным. Остальным 167 (11,0%) больным были выполнены комбинированные операции в различных сочетаниях: протезирование клапанов сердца, сочетание протезирования клапанов сердца и реваскуляризации миокарда, коррекция врожденных дефектов, санация камер сердца, пластика аневризм, тромбэктомия, удаление опухоли и устранение других нарушений – 167

больных. В 65% комбинированные операции сочетались с реваскуляризацией миокарда.

Время операций составляло от 2 часов 05 минут до 6 часов 20 минут, время ИК - от 27 до 206 минут, сроки пережатия аорты - от 16 до 147 минут. Основные временные показатели выполненных операций представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4.

Основные временные показатели выполнения операций

Основные показатели операции	Виды хирургического лечения		
	Реваскуляризация миокарда (X±σ)	Пороки и другая патология сердца (X±σ)	Реваскуляризация миокарда + пороки (X±σ)
Общая длительность (мин.)	236,4 ± 39,4	241 ± 55,8	279 ± 35,1
Длительность ИК (мин.)	84,0 ± 29,5	89 ± 39,2	93,4 ± 31,8
Время пережатия аорты (мин.)	48,2 ± 22,2	54 ± 15,6	68 ± 21,1

Неблагоприятными факторами оперативного лечения считали длительное (>250 минут) время операции, длительное (>90 минут) ИК, длительное (более 60 минут) время пережатия аорты.

Среди 1516 оперированных больных у 287 (18,9%) в госпитальном периоде возникли осложнения со стороны органов пищеварения. Осложнения проявлялись патологией поджелудочной железы (ОП, гиперамилаземия), печени (острый гепатит, желтуха), патологией со стороны ЖКТ, включающей повреждения слизистой оболочки желудка, кишечника (стресс-гастрит, стресс-язвы, острый колит), нарушениями моторики ЖКТ. Для выполнения задач исследования больные с осложнениями со стороны органов пищеварения были распределены на 8 групп:

- больные с патологией поджелудочной железы;
- больные с гиперамилаземией;
- больные с поражением печени;

- больные с желтухой;
- больные с поражением желудка, но без язв;
- больные с наличием стресс язв желудка и двенадцатиперстной кишки;
- больные с патологией толстой кишки;
- больные с желудочно-кишечной диспепсией.

Для каждого из видов осложнений со стороны пищеварительной системы формировали отдельные группы сравнения. Они включали больных генеральной совокупности, которые не вошли в основную группу. Например, для осложнения ОП:

$$ГC_{оп} = Г - ОГ_{оп}$$

где $ГC_{оп}$ – количество больных в группе сравнения ОП;

$Г$ – количество больных в генеральной совокупности;

$ОГ_{оп}$ - количество больных с осложнением ОП.

Таблица 2.5.

Распределение больных по видам осложнений и группам сравнения

Виды осложнений	Количество больных в группах		
	Основные		Сравнения
	Абс.	%	Абс.
Острый панкреатит	46	3,0	1470
Гиперамилаземия	73	4,8	1443
Острый гепатит	19	1,2	1497
Желтуха	32	2,1	1484
Острый гастрит	18	1,2	1498
Острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки	20	1,3	1496
Острый колит	4	0,3	1512
Функциональная диспепсия	75	5,0	1462
Всего	287	18,9	-

Таким образом, все группы сравнения различались по количеству

включенных в них больных. Распределение больных согласно выявленным осложнениям и соответствующие им группы сравнения представлено в таблице 2.5.

При анализе историй болезни основной группы и группы сравнения изучали анамнез, сопутствующую патологию органов пищеварения, осложнения основного заболевания, особенности операции, время операции, ИК и пережатия аорты. После выполнения операций анализировали течение и ведение послеоперационного периода, сроки возникновения осложнений, особенности лечения.

Данные каждого пациента вносили в генеральную таблицу, которая включала:

1. Паспортные данные больного.
2. Основной диагноз.
3. Наличие или отсутствие сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний: хронический панкреатит, ЖКБ, хронический холецистит, хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь, перенесенные операции на ЖКТ, хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП), отсутствие гастроэнтерологических заболеваний, а также хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет.
4. Выполненные в клинике операции (операции по реваскуляризации миокарда, коррекция порока и другой патологии сердца, комбинированные операции, включающие реваскуляризацию миокарда и коррекцию порока).
5. Особенности оперативного лечения (общая продолжительность операции, время ИК, время пережатия аорты).
6. Повторные операции – рестернотомия и ее причина.

7. Осложнения и особенности раннего послеоперационного периода: дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, полиорганная недостаточность, развитие сепсиса, длительная вентиляция легких, длительное парентеральное питание.
8. Осложнения со стороны органов пищеварения: гиперамилаземия, ОП (отечная, деструктивная формы), острый гепатит, желтуха, острый эрозивный или геморрагический гастрит, острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острый колит, функциональная диспепсия.
9. Исход заболевания.
10. Протоколы патологоанатомических исследований.

Перечисленные выше сведения сопоставляли между основными и контрольными группами больных, с учетом их репрезентативности. Это позволило выявить внутренние и внешние причинные факторы, предрасполагающие к развитию осложнения и разработать систему профилактических терапевтических мер, предупреждающих их возникновение.

2.1.1. Характеристика больных группы “осложнения со стороны поджелудочной железы”

Изучение историй болезни позволило выделить группу больных в количестве 119 человек, у которых ранний послеоперационный период осложнился патологией со стороны ПЖ, включающей 46 больных ОП и 73 больных с гиперамилаземией. Возраст больных основной группы составил от 47 до 76 лет (средний - 64,8 лет). Им выполнялись операции по реваскуляризации миокарда и различные операции на сердце: на клапанах, стенке желудочков, комбинированные операции, включающие коррекцию порока и реваскуляризацию миокарда. Группы сравнения для изучения осложнений «острый панкреатит» и «гиперамилаземия» составили оставшиеся больные генеральной совокупности. Больным групп сравнения

также были выполнены операции по реваскуляризации миокарда, различные операции на клапанах сердца, комбинированные операции, удаление опухоли. Возраст больных группы сравнения - от 42 до 78 лет. Распределение больных с осложнениями со стороны ПЖ и в группах сравнения по видам хирургического лечения представлено в таблице 2.6.

Таблица 2.6.

Распределение больных с осложнениями со стороны поджелудочной железы и группы сравнения по видам хирургического лечения

Вид хирургического лечения	Количество больных в группах				p
	Основная		Сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Реваскуляризация миокарда	51	42,9	785	56,2	0,01
Коррекция порока и другие операции	50	42,0	484	34,6	0,1
Коррекция порока + реваскуляризация миокарда	18	15,1	128	9,2	0,07
Всего	119	100,0	1397	100,0	-

Как следует из таблицы распределение больных по видам хирургического лечения отличалось при выполнении операций по реваскуляризации миокарда. Количество остальных видов операций в основной группе и группе сравнения не имело различий ($p > 0,05$).

2.1.2. Характеристика больных группы “поражение печени”

Под повреждением печени подразумевали развитие синдромов цитолиза, внеклеточного или внутриклеточного холестаза, мезенхимально-воспалительного, печеночно-клеточной недостаточности. В частности, с помощью вышеуказанных синдромов диагностировали острый токсический гепатит (высокий уровень трансаминаз, билирубина за счет обеих фракций), печеночно-клеточную дисфункцию (гипербилирубинемия с нормальным

уровнем трансаминаз, снижение общего белка, альбумина, холестерина, протромбинового индекса, фибриногена, удлинение протромбинового времени). Желтухой считали повышение уровня билирубина до 3 мг% и более. В первый день послеоперационного периода и в последующие дни контролировали уровень трансаминаз (АСТ, АЛТ), билирубина (общего, неконъюгированного и конъюгированного), ГГТП, ЩФ, ЛДГ, КФК. Из 1516 оперированных больных ранний послеоперационный период осложнился развитием острого токсического и/или ишемического гепатита у 19, желтухи - у 32, при этом гипербилирубинемия, как одно из основных проявлений синдрома печеночно-клеточной недостаточности, имела место в 9 наблюдениях. Таким образом, общее количество больных с осложнением со стороны печени составило $19 + 32 - 9 = 42$ человека. Из них были сформированы две основные группы исследования: 19 больных с дисфункцией печени и 32 больных с желтухой. Возраст этих больных составлял от 28 до 76 лет (средний $61 \pm 9,2$ лет). Группы сравнения составили остальные больные, у которых послеоперационный период протекал без нарушений функции печени. Возраст больных основной группы составил от 30 до 77 лет (средний $59,4 \pm 9,0$ лет). Возраст больных группы сравнения составил от 30 до 77 лет (средний $61,4 \pm 9,0$ лет). Распределение больных по видам хирургического лечения представлено в таблице 2.7.

Таблица 2.7.

Распределение больных с осложнениями со стороны печени и группы сравнения по видам хирургического лечения

Вид хирургического лечения	Количество больных в группах				p
	Основная		Сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Реваскуляризация миокарда	17	40,5	819	55,6	0,053
Коррекция порока и другие операции	19	45,2	524	35,5	0,054

Коррекция порока + реваскуляризация миокарда	6	14,3	131	8,9	0,47
Всего	42	100,0	1474	100,0	-

Из таблицы следует, что больные основной группы и группы сравнения не имели статистически значимых различий по видам проведенных операций ($p > 0,05$).

2.1.3. Характеристика групп больных с наличием желудочно-кишечных осложнений

Из 1516 оперированных осложнения со стороны ЖКТ в послеоперационном периоде обнаружено у 117 больных. Из них острый эрозивный и геморрагический гастрит развился у 18, стресс-язва желудка и двенадцатиперстной кишки – у 20, острый колит – у 4, функциональная диспепсия – у 75 пациентов. Группу сравнения составили оставшиеся больные, у которых не было отмечено развитие осложнений со стороны ЖКТ.

Распределение больных по видам хирургического лечения больных с осложнениями со стороны ЖКТ и группе сравнения представлено в таблице 2.8.

Таблица 2.8.

Распределение больных с осложнениями со стороны ЖКТ и группы сравнения по видам хирургического лечения

Виды хирургического лечения	Количество больных в группах				p
	Основная		Сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Реваскуляризация миокарда	52	44,5	781	55,8	0,1
Коррекция порока и другие операции	43	36,7	495	35,4	0,65

Коррекция порока + реваскуляризация миокарда	22	18,8	123	8,8	0,007
Всего	117	100,0	1399	100,0	-

Как следует из таблицы, статистически значимые различия в группах по видам проведенных операций имелись среди лиц, которым была выполнена комбинированная операция - коррекция порока + реваскуляризация миокарда ($p < 0,05$).

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Клинические исследования

При выполнении исследования изучали анамнез, сопутствующую патологию, осложнения основного заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований до и после операции, прослеженные в динамике, особенности лечения. Всем больным, включенным в исследование перед операцией определяли уровень альфа-амилазы, липазы, амилазы панкреатической, креатинина, мочевины в сыворотке крови, общего белка, альбумина, γ -глобулина, АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Определяли общий билирубин, неконъюгированный и конъюгированный билирубин, а также уровень диастазы мочи. Биохимические анализы крови, мочи выполняли на биохимических анализаторах OlympusAU 640 и Konelab 20. Клинические анализы крови проводили с использованием приборов SysmexXT 2000 и SysmexXS 1000. Общий анализ мочи - ClinitekAtlas, OlympusAU 640. Гемостазиограмму – на аппарате STACompact и SysmexCA 660. Иммунологические исследования – на аппарате Architecti2000sr. Из

исследования исключались пациенты с гиперамилаземией более двух норм, пациенты с дисфункцией печени и гипербилирубинемией в предоперационном периоде.

При анализе особенности операции изучали время операции, время ИК и пережатия аорты. Эти показатели во многом определяли последующее течение послеоперационного периода.

В послеоперационном периоде лабораторные и инструментальные исследования выполняли в соответствии с принятой в Пироговском Центре технологической карты обследований больных после кардиохирургических операций. Технологическая карта клинических исследований больных после открытых операций на сердце представлена в таблице 2.9.

Из представленной карты видно, что в первый день после операции и в последующие дни мы оценивали показатели амилазы, липазы, азотистых шлаков, а также функциональных печеночных проб в сыворотке крови, проверяли уровень трансаминаз (АСТ, АЛТ), билирубина (общего, неконъюгированного и конъюгированного), ГГТП, ЛДГ, КФК. Показаниями к проведению ЭГДС служило появление скрытой крови в желудочном содержимом, общие признаки кровопотери (бледность кожных покровов, падение гемоглобина, снижение АД, уменьшение наполнения пульса, тахикардия), кровавая рвота, дегтеобразный стул, боли в животе, вздутие живота. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили при повышении в крови показателей α -амилазы, липазы, общего билирубина. Этот метод позволял обнаружить отек паренхимы поджелудочной железы, при осмотре печени - исключить или подтвердить наличие механической желтухи. Осмотр брюшной полости убедительно обнаруживал свободную жидкость. Под контролем УЗИ проводили малоинвазивные хирургические вмешательства – дренирование осумкованных скоплений жидкости. В случаях, когда УЗИ было малоэффективно по причине отсутствия адекватного акустического окна, применяли метод СКТ. Этот метод показал наибольшую эффективность в выявлении деструктивных форм ОП и его

гнозных осложнений, а также в выявлении осложнений со стороны кишечника.

Таблица 2.9.

Технологическая карта клинических исследований больных после открытых операций на сердце

Виды клинических исследований	Дни после операции								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Кислотно-основное состояние	+	+	+	+	+	+	+		
Общий анализ крови	+	+	+	+		+	+		
АЧТВ	+	+	+		+		+		+
Протромбиновое время и МНО	+	+		+	+		+	+	+
АЛТ		+	+	+			+		
АСТ		+	+	+			+		
α -амилаза		+	+			+	+		
Амилаза панкреатическая		+	+						
Липаза						+			
Креатинин крови		+	+	+			+		
КФК, КФК-МВ, ЛДГ		+	+	+					
Мочевина		+	+	+			+		
Мочевая кислота			+	+			+		
Белок общий			+	+			+		
Альбумин				+			+		
Глюкоза		+							
Билирубин общий		+		+					
Билирубин прямой		+		+					
Холестерин общий						+			
Щелочная фосфатаза		+		+			+		
ГГТП			+						+
Общий анализ мочи			+		+				
Диастаза мочи				+			+		
Анализ кала на скрытую кровь	По показаниям								
Посев на микрофлору с определением КОЕ и чувствительности к антибиотикам (кровь, моча, катетеры, кал)	По показаниям								
ЭГДС	По показаниям								
Рентгенография грудной клетки		+	По показаниям						
УЗИ живота	По показаниям								
СКТ живота	По показаниям								
Малоинвазивные вмешательства под контролем УЗИ	По показаниям								
Санационная бронхоскопия	По показаниям								

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Эндоскопические исследования

Оценку состояния ЖКТ проводили эндоскопическим методом. Эзофагогастродуоденоскопия в настоящее время является общепринятым и обязательным исследованием пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяющим получить важную информацию о состоянии слизистой оболочки, выявить риск или источник пищеводно-желудочного кровотечения и его интенсивность, определить наличие сопутствующей патологии, эффективность проводимого консервативного и оперативного (эндоскопического) лечения.

Перед операцией ЭГДС выполняли в обязательном порядке всем больным, включенным в исследование. Исследование проводили натощак. Пациентам с повышенным рвотным рефлексом за 30 минут до исследования назначали премедикацию посредством внутримышечного введения 2% промедола 1 мл и 1% атропина 1 мл. Пациентам с выраженным рвотным рефлексом дополнительно вводили диазепам в дозе 2 мг внутримышечно. Для устранения пенообразования в желудке за 10-15 минут до исследования внутрь назначали эспумизан в количестве 10-15мл. Непосредственно перед исследованием, за 2-3 минуты, проводили местную анестезию глотки 10% спрей-лидокаином в количестве 3-6 доз.

Эндоскопические исследования проводили различными моделями эндоскопов японской фирмы «Olympus»: фиброгастроскопы GIF-Q20, GIF-XQ40, видеогастроскоп GIF-160. При работе с фиброэндоскопами применяли галогеновый источник света CLE-10, при работе с видеоэндоскопом использовали видеосистему «EXERA» серии 160.

Протокол эндоскопического исследования вели в соответствии с требованиями 2-ой версии Минимальной стандартной терминологии,

разработанной комитетом OMED (Всемирной организации эндоскопии пищеварительной системы). Схема эндоскопического осмотра и описания желудка представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10.

Схема описания желудка при эндоскопическом исследовании

Норма	Норма (нормальный желудок)			Отдел (ы)
Слизистая оболочка	Гиперемированная	Распространение	Локальное	Отдел (ы)
			Очаговое	
			Полосовидное	
			Диффузное	
		Кровотечение	Да	
			Нет	
	Стигмы кровотечения			
	Застойная	Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
	Зернистая	Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
	Ранимая	Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
		Кровотечение	Да: спонтанное	
			Да: контактное	
	Нет			
	Узловая	Распространение	Локальное	
Очаговое				
Диффузное				
Атрофическая		Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
Геморрагическая (кровооточащая)		Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
		Кровотечение	Продолжающееся	
	Стигмы			
Петехия	Количество	Единичная		
		Несколько		
		Множественные		
	Распространение	Локальное		
Диффузное				
Выступающие поражения	Увеличенные складки	Распространение	Локальное	Отдел (ы)
			Диффузное	
	Тип	Утолщенные		
		Гигантские		
		Нет		
	Варикозно расширенные вены	Кровотечение	Да: струйное	
Да: просачивание				
Нет				

		Стигмы кровотечения	Да Нет	
	Шовная гранулема			
Углубленные поражения	Эрозия	Количество	Единичная	Отдел (ы)
			Несколько	
			Множественные	
		Распространение	Локальное	
			Рассеянное	
		Кровотечение	Да	
	Нет			
	Стигмы кровотечения	Да		
		Нет		
	Язва	Количество		
			Размер	
		Форма	Поверхностная	
			Кратерообразная	
			Линейная	
		Кровотечение	Да: струйное	
Да: просачивание				
Нет				
Стигмы кровотечения	Видимый сосуд			
	Тромб-сгусток			
	Пигментированное пятно			
	Нет стигм кровотечения			
Рубец	Количество	Единичный		
		Множественный		

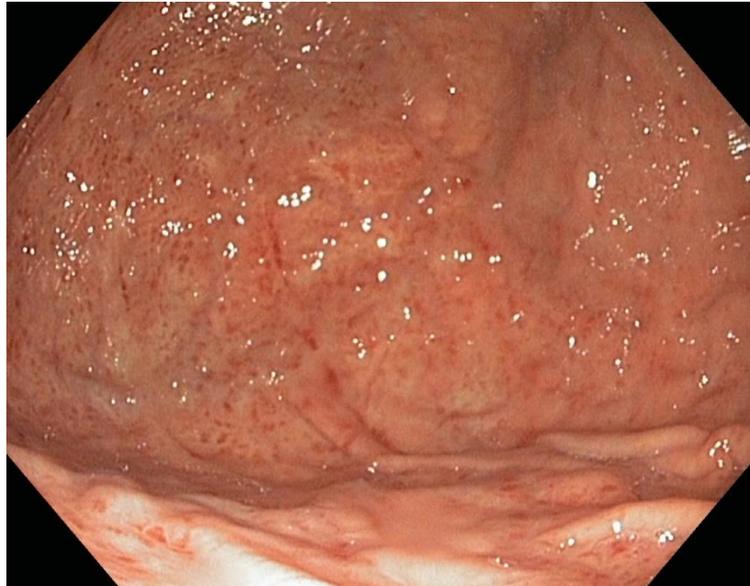


Рис. 2.1. Эндоскопическая картина геморрагического гастрита

При эндоскопии желудка особенно тщательно оценивали наличие признаков воспаления слизистой оболочки, наличие эрозивно-язвенных изменений. В соответствии с Сиднейской классификацией гастритов (1990) топографически выделяли антральный гастрит, гастрит тела желудка и пангастрит. Схема эндоскопического описания двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 2.11.

Таблица 2.11.

Схема эндоскопического описания двенадцатиперстной кишки

Норма	Нормальная кишка			Отдел (ы)
Просвет	Стеноз	Вид	За счет сдавления из вне	
			Доброкачественный внутренний	
			Злокачественный внутренний	
		Проходим	Да	
		Нет		
	Деформация	Вид	Извне	
		Постъязвенная		
Слизистая оболочка	Гиперемированная	Распространение	Локальное	Отдел (ы)
			Очаговое	
			Диффузное	
		Кровотечение	Да	
			Нет	
		Стигмы кровотечения	Да	
	Нет			
	Застойная	Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
		Кровотечение	Да	
			Нет	
		Стигмы кровотечения	Да	
	Нет			
	Зернистая	Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
	Ранимая	Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
		Кровотечение	Да: спонтанное	
Да: контактное				
Нет				
Узловатая	Распространение	Локальное		
		Диффузное		
Атрофическая	Распространение	Локальное		
		Очаговое		

			Диффузное	
	Геморрагическая	Распространение	Локальное	
			Очаговое	
			Диффузное	
		Кровотечение	Продолжающееся	
	Стигмы			
Углубленные поражения	Эрозия	Количество	Единичная	Отдел (ы)
			Несколько	
			Множественные	
		Распространение	Локальное	
			Сегментарное	
			Диффузное	
		Кровотечение	Да	
			Нет	
Стигмы кровотечения	Да			
	Нет			
	Язва	Количество		
		Размер	Наибольший диаметр в мм	
		Форма	Кратерообразная	
			Линейная	
		Кровотечение	Да: струйное	
			Да: просачивание	
			Нет	
		Стигмы кровотечения	Видимый сосуд	
			Тромб-сгусток	
			Пигментированное пятно	
Нет стигм кровотечения				
Рубец	Количество	Единичный		
		Множественный		

Двенадцатиперстную кишку осматривали до нисходящей ее части, оценивали состояние слизистой оболочки, наличие эрозивно-язвенных и рубцовых изменений.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполняли аппаратом «Vivid pro 7» General Electric с датчиком 3,5 МГц или переносным (палатным) аппаратом LogicBookXP. Исследование проводили в реальном масштабе времени в В-режиме. При исследовании оценивали:

1. Контуры и размеры внутренних органов.
2. Структуру и эхогенность паренхиматозных внутренних органов.

4. Наличие свободной и/или осумкованной жидкости в брюшной полости, забрюшинном пространстве.
6. Наличие патологических образований и структур.
5. Определение диаметров основных венозных сосудов системы воротной вены, выявление портосистемных коллатералей.

Необходимо отметить, что изменения, которые выявляются при лучевых методах исследования печени, часто неспецифичны и наблюдаются при различных по этиологической природе заболеваниях, являясь их начальным проявлением или исходом. При ультразвуковой визуализации неизменённая печень имела ровный и четкий край. При развитии фиброзных изменений по контуру появлялись различной глубины втяжения, а при развитии узлов регенерации в субкапсулярных зонах – контур становился бугристым.

Для суждения о размерах печени измеряли косой вертикальный размер, толщину правой и левой долей. Данные параметры в норме составляют 15 см, 8-10 см и 6 см соответственно [64]. Мы выделяли нормальные размеры печени, диффузное или парциальное увеличение или уменьшение размеров печени. Эхогенность паренхимы подразделяли на среднюю, повышенную или пониженную. Паренхима неизменённой печени была представлена мелкозернистым изображением, состоящим из множества точечных и линейных структур, равномерно расположенных по всей площади. При развитии жировой инфильтрации выделяли диффузную, локальную, очаговую и периферическую формы, которые отличались лишь распространением поражения. При диффузной форме размеры печени умеренно увеличивались, но форма при этом не менялась. Накопление жира в гепатоцитах вызывало снижение звукопроводимости органа, что проявлялось неотчетливой визуализацией глубоких отделов печени и диафрагмы, а также ухудшением визуализации мелких ветвей венозного рисунка (рис.2.2).

При локальной форме жировой инфильтрации наряду с пораженными участками встречались участки печени с неизменной паренхимой. Эти сохраненные участки печени при УЗИ проявлялись фрагментами пониженного отражения звука на фоне общего снижения звукопроводимости от пораженной паренхимы. При очаговой форме жировой инфильтрации патологические изменения захватывали лишь небольшой участок паренхимы. В зоне такого ограниченного участка отмечалось повышение отражения звука, весьма напоминающее гиперэхогенное объемное образование. Участки фиброза и утолщенные стенки сосудов имели повышенную эхогенность. Очаги регенерации выглядели как участки пониженной эхогенности.



Рис.2.2. УЗИ печени. Жировая инфильтрация печени, диффузная форма.

Печень увеличена. Определяется повышение эхогенности паренхимы с эффектом ослабления в глубоких отделах печени.

Ультразвуковое исследование оказывало большую помощь в дифференциальной диагностике желтух, позволяя с высокой степенью точности различать ее паренхиматозную и механическую формы. Ультразвуковое исследование желчных протоков проводили

непосредственно в отделении реанимации. Расширение внутриспеченочных желчных протоков, а чаще расширение ОЖП от 8 мм и более, расценивали как проявление билиарной гипертензии. У больных с удаленным желчным пузырем верхней границей нормы внутреннего просвета ОЖП считали 10 мм.

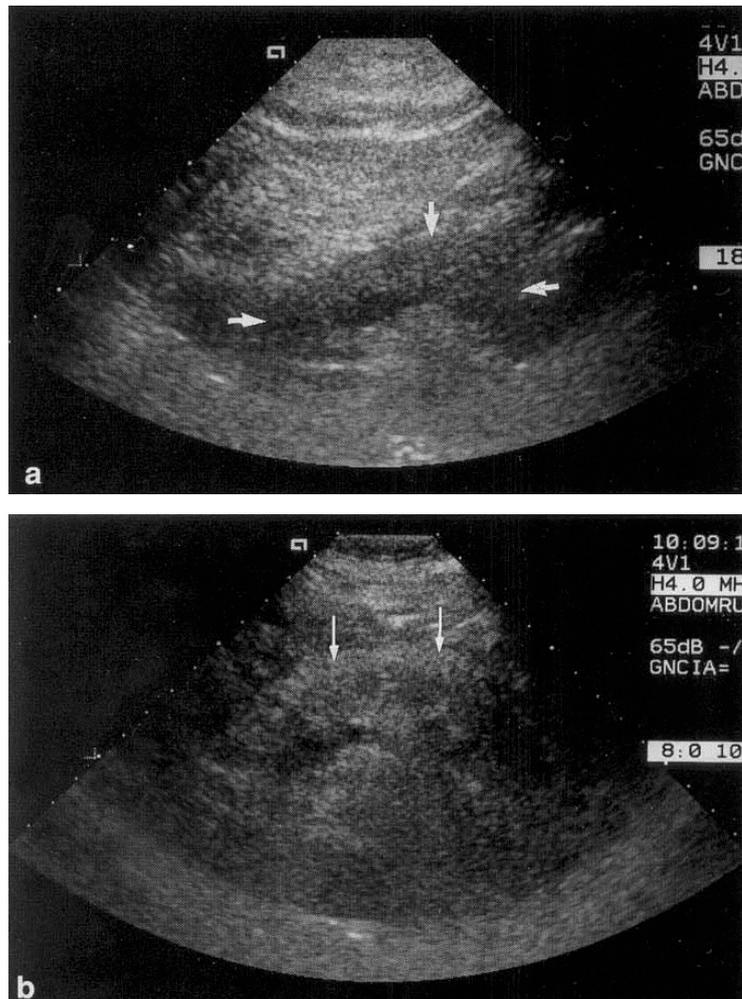


Рис. 2.3. Диффузный панкреатит, отечная форма.

а) Исследование проведено 8.09.2010 года. Отмечается диффузное снижение эхогенности поджелудочной железы, контур железы подчеркнут.

б) Исследование проведено 10.09.2010 года. Размеры железы увеличились. Границы очертания железы потеряли прежнюю четкость. В структуре появились отдельные гипоэхогенные участки (стрелки), обусловленные очаговыми воспалительными изменениями.

Размеры неизменённой ПЖ при УЗИ колебались в значительных пределах – головка имела толщину от 11 до 30 мм, тело от 4 до 21 мм, хвост от 7 до 28 мм [64]. В этой связи суждения об увеличении какой-либо из частей железы и всего органа судили с учетом результатов исследований, проводимых до операции (при наличии таковых). При отеке поджелудочной железы увеличивались ее размеры, а эхогенность неравномерно снижалась. Контур железы при слабом или умеренно выраженном отеке становился подчеркнутым за счет увеличения градиента между показателями эхогенности железы и окружающей жировой клетчатки. При нарастании отека и его распространении на окружающую жировую клетчатку контуры железы наоборот теряли свою дифференцировку, поскольку градиент между показателями эхогенности тканей уменьшался. В проекции железы появлялись зоны пониженной эхогенности, распространяющиеся на забрюшинную клетчатку и окружающие структуры (рис. 2.3).

Компьютерная томография

Компьютерную томографию живота выполняли на 64-срезовом компьютерном томографе “BrillianceCT - 64”. Во всех случаях исследования проводили с внутривенным болюсным введением йодсодержащего неионного водорастворимого экстрацеллюлярного контрастного препарата в количестве 100 мл. Скорость введения составляла 3-4 мл/сек. Оптимальный протокол исследования включал нативное сканирование и сканирование в артериальную и венозную фазы контрастного усиления. Размеры печени измеряли на двумерных фронтальных реконструкциях КТ изображений. При этом краниокаудальный размер правой доли, измеряемый в плоскости, проходящей через срединно-ключичную линию, не должен превышать 15 см, краниокаудальный размер левой доли – не более 5 см. Неизменённая паренхима печени однородна, лишена очаговых структур. Денситометрический показатель паренхимы на не усиленных изображениях имеет индивидуальные и возрастные различия, но в основном его значения

находятся в диапазоне от 40 до 70 ед. НУ[49]. Основным КТ-симптомом жировой инфильтрации печени являлось снижение денситометрического показателя паренхимы (рис. 2.4). Считается, что рентгеновская плотность печени должна быть на 5-8 ед. НУ больше плотности селезенки. Если это отношение обратное, то можно предполагать поражение паренхимы печени. Выраженность жировой инфильтрации принято группировать по шкале от 1 до 4 степени. Первой степени соответствует плотность от 50 до 31 НУ, второй – от 30 до 0 НУ, третьей – от -1 до -30 НУ, четвертой степени соответствует снижение плотности от -30 НУ до -50 НУ[49]. Снижение денситометрического показателя паренхимы печени при диффузной жировой перестройке всегда равномерное. Сосудистый рисунок печени сохранен, хорошо прослеживаются разветвления воротной вены, которые относительно паренхимы печени часто имеют более высокую рентгеновскую плотность.

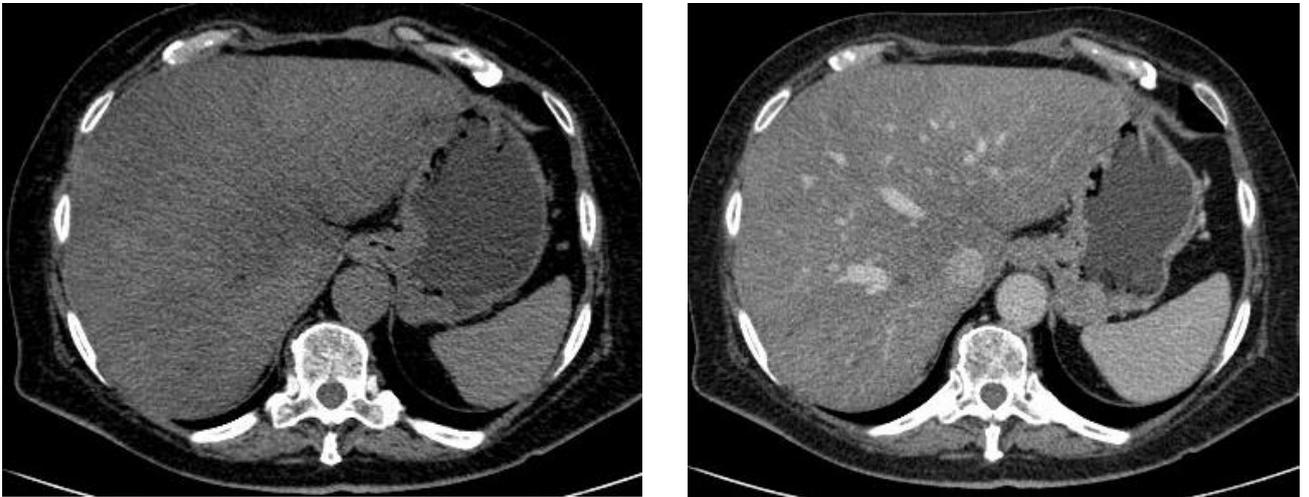


Рис.2.4. Очаговая форма жирового гепатоза у больного с хронической сердечной недостаточностью.

На представленных компьютерных томограммах определяется увеличение печени. Края печени ровные. Денситометрический показатель паренхимы неравномерно снижен до 20 ед. НУ, что свидетельствует о жировой дегенерации. После введения контрастного препарата (левый рисунок) денситометрический показатель паренхимы равномерно повысился во всех отделах. Хорошо видно контрастное изображение разветвлений воротной вены.

Визуализация поджелудочной железы на компьютерных томограммах не представляла каких-либо трудностей. Внутренняя структура железы при ОП зависела от варианта поражения (диффузная, сегментарная, очаговая), степени отека и в большей степени от предшествующего состояния паренхимы. Отек, ограниченный одной паренхимой железы, улавливался на томограммах только после болюсного введения контрастного препарата (рис. 2.5).

При переходе воспалительного процесса на парапанкреатическую жировую клетчатку определялось уплотнение прилежащей жировой клетчатки в виде линейных и сетчатых структур и повышение ее денситометрического показателя, значение которого находилось в прямой зависимости от выраженности отека. Однако на фоне отека всегда удавалось различить границы поджелудочной железы. Некротические изменения

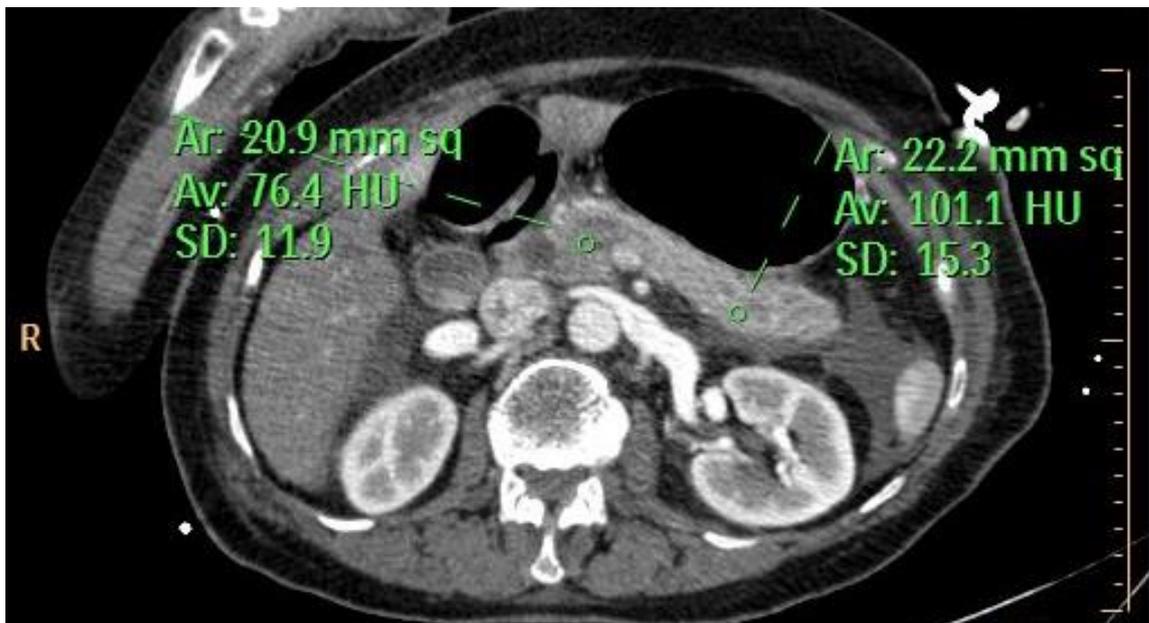


Рис. 2.5. Отечная форма острого панкреатита.

В артериальную фазу контрастного усиления в головке и в области хвоста поджелудочной железы определяется очаговое снижение денситометрического показателя паренхимы, обусловленное локальным отеком (денситометрический показатель измененных участков равен 76 ед. HU, неизменной паренхимы – 101 HU). Вокруг хвоста поджелудочной железы определяется скопление жидкости.

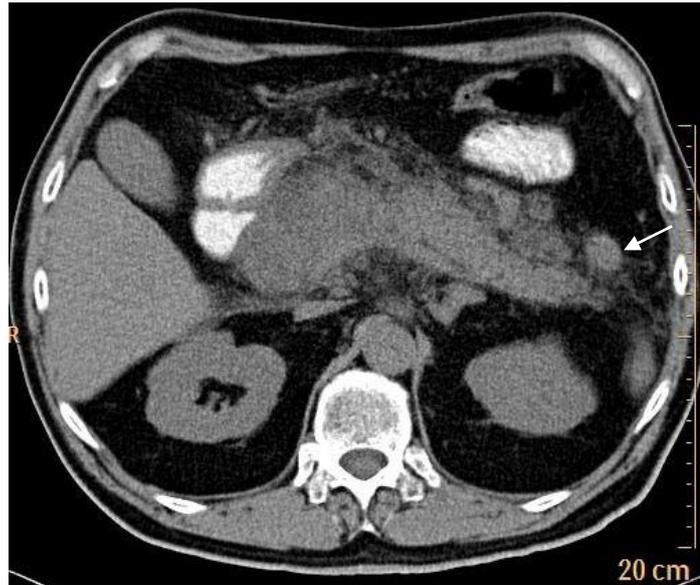


Рис. 2.6. Некроз парапанкреатической жировой клетчатки

Нативное СКТ исследование. Определяется уплотнение парапанкреатической жировой клетчатки по сетчатому типу. На этом фоне выявляются плотные очаговые структуры, обусловленные некротическими изменениями (показаны стрелкой).

жировой клетчатки на КТ проявлялись островками повышенной плотности, которые имели различные размеры и форму (рис. 2.6).

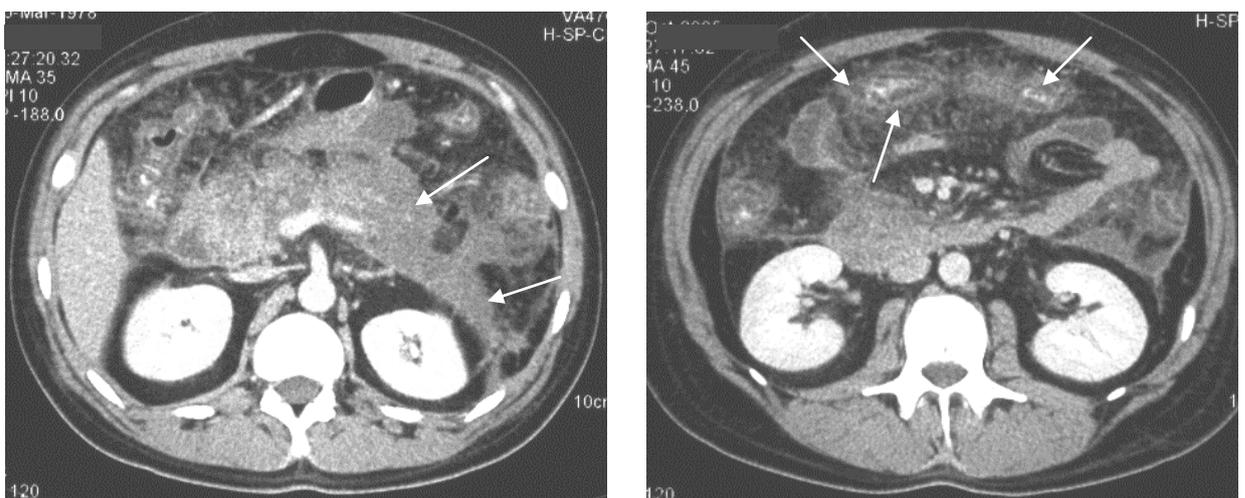


Рис. 2.7. Деструктивный панкреатит.

КТ. Артериальная фаза контрастного усиления. В деструктивно изменённых теле и хвосте железы определяются скопления жидкости (стрелки). На правом изображении определяется отек стенки поперечной ободочной кишки, обусловленный нарушением микроциркуляции (стрелки).

Деструктивные изменения в паренхиме железы отображались ограниченными участками пониженной плотности, которые наиболее отчетливо обнаруживались в артериальную фазу болюсного контрастного усиления (рис. 2.7).

Формирование типичного абсцесса в паренхиме железы на КТ проявлялось хорошо известными признаками, это деструктивная полость, окруженная ободком грануляционной ткани, которая при контрастном усилении окрашивалась. Сложнее определить нагноение в ограниченных скоплениях жидкости – псевдокистах. Самым надежным признаком нагноения, выявляемым на КТ, является визуализация пузырьков газа, продуцируемого анаэробными микроорганизмами (рис. 2.8).

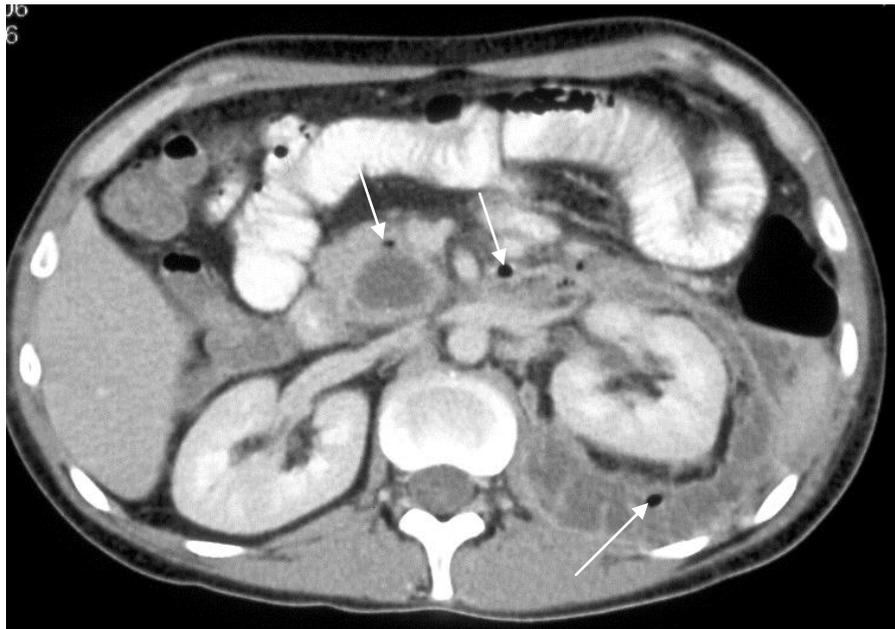


Рис. 2.8. Острый панкреатит, осложненный сформировавшимися абсцессами в головке поджелудочной железы и в забрюшинном пространстве.

КТ, венозная фаза контрастного усиления. В головке поджелудочной железы определяется полость абсцесса, ограниченная грануляционным валом, который при контрастном усилении обнаруживается повышенным окрашиванием. Аналогичные абсцессы определяются в забрюшинном пространстве за фасцией Герота. Наряду с жидкостью, в структуре абсцессов определяются пузырьки газа (стрелки).

2.2.3. Статистическая обработка материала

В результате анализа историй болезни были сформированы группы больных с различными осложнениями со стороны органов пищеварения. Каждой из основных групп соответствовала своя группа сравнения. Полученные сведения из анамнеза, особенностей оперативного лечения, течения раннего послеоперационного периода сопоставляли между соответствующими группами больных с учетом их репрезентативности. Для выявления повреждающей значимости каждого отдельного фактора мы провели измерение различий их воздействия на экспонированную группу. По собранной информации о пациентах каждой из групп, включая группы сравнения, была составлена генеральная таблица. Все цифровые данные, полученные в результате исследования, были подвергнуты статистической обработке. Полученные данные представляли в абсолютных числах (средняя величина) \pm среднее квадратичное отклонение и в процентах. Для оценки статистической значимости различий репрезентативных показателей использовали критерий хи квадрат (χ^2) Пирсона. При $p < 0,05$ различие показателей считали достоверным. Степень вероятности безошибочного прогноза составляла 95%. Измерение различий оценивали повышением риска, вызванным воздействием на экспонированную группу. Для этого вычисляли относительный риск и отношение шансов (OR).

Матрица расчета относительного риска и отношения шансов

	Осложнение есть	Осложнения нет	Абсолютный риск
Основная группа	A	B	A/D
Группа сравнения	C	D	C/D

$$\text{Относительный риск} = A / (A+B) : C / (C+D)$$

$$\text{Отношение шансов (OR)} = A/B : C/D$$

Размер эффекта* расценивали как:

небольшое - при значениях отношения шансов 1.50-2.5

среднее - при значениях отношения шансов 2.50-4.3

значительное - при значениях отношения шансов >4.30

*Practical Meta-Analysis, 2001

M.W. Lipsey, D.B. Wilson

На первом этапе исследования определяли частоту встречаемости каждого из указанных на странице 5 признаков в основной группе и в группе сравнения. Например, признак “хронический панкреатит в анамнезе”. Такой анализ позволил определить признаки, частота которых имела достоверные отличия в группах. Для поиска наиболее значимых из них, т.е. факторов, влияющих на развитие осложнений (предикторов развития осложнения), был проведен дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ – это метод многомерной статистики, применяемый для решения задач классификации (распознавания образов) и позволяющий отнести объект с определенным набором признаков к одной из известных совокупностей: группа пациентов с развитием осложнения или группа пациентов, у которых осложнение не развилось. С помощью модуля “Дискриминантный анализ программы Statistica” был выполнен “пошаговый анализ с включением” информативных признаков – отрицательных факторов, которые могли бы оказывать влияние на развитие осложнений. Таким образом, на каждом шаге последовательно просматривались все переменные (отрицательные факторы) и находили ту из них, которая вносила наибольший вклад в различия между совокупностями. Эту переменную включали в модель. В результате получали линейную классификационную функцию, обеспечивающую наиболее высокую точность метода (92%).

Для определения силы связи между факторами риска и развитием осложнений проводили корреляционный анализ посредством вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (ρ). Корреляция – статистическое измерение силы связи двух или нескольких случайных

величин. В нашем исследовании при положительном значении корреляции изменения значений одной или нескольких из этих величин должны сопутствовать систематическому изменению значений другой или других величин. Математической мерой корреляции двух случайных величин служит корреляционное отношение¹⁷, либо коэффициент корреляции ρ (ρ_0). Но корреляция не имеет ничего общего с причинно-следственной связью, т.е. то, что первая величина увеличивается вместе со второй, не означает, что увеличение первой обусловлено увеличением второй. Положительные значения этого коэффициента соответствуют прямой связи, отрицательные – обратной связи, равные (0) – указывают на отсутствие связи. Для построения графиков использовали свободно распространённый пакет для статистического анализа данных R.

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительным количеством изученных историй болезни (1516) и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов.

Глава III. Повреждения структуры и нарушения функции поджелудочной железы в госпитальном периоде после открытых операций на сердце

3.1. Оценка причинных факторов повреждения структуры и функции поджелудочной железы

Нарушение структуры и функции поджелудочной железы в раннем госпитальном периоде обнаружено у 119 больных. Из них ОП диагностирован у 46 больных, гиперамилаземия – у 73. Для выявления причинных факторов указанных осложнений нами изучены влияние сопутствующих заболеваний, возраста, отрицательных факторов оперативного лечения и отрицательных факторов раннего послеоперационного периода.

3.1.1. Факторы риска развития гиперамилаземии

Частота сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний у 73 больных с развившейся гиперамилаземией и в группе сравнения (1443 пациента), а также относительный шанс (OR) развития гиперамилаземии представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Частота сопутствующих заболеваний в группах и относительный шанс развития гиперамилаземии

Сопутствующие заболевания	Относительная частота %		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	6,8	6,0	0,07	0,77	1,14
ЖКБ	5,5	2,7	1,94	0,16	2,08
Хронический холецистит	6,9	7,2	0,008	0,9	0,95
Сахарный диабет	4,1	7,4	1,13	0,28	0,53

Хронический гастрит	35,6	45,4	2,67	0,10	1,50
Хронический дуоденит	18,1	15,6	0,32	0,57	1,19
Язвенная болезнь	8,2	11,7	0,8	0,37	0,68
Оперированный желудок	0	0,9	0,66	0,41	-
ХДЗП	0	6,2	4,7	0,03	-
Нет гастроэнтерологических заболеваний	26,0	28,9	0,28	0,59	0,86
Хроническая сердечная недостаточность	60,3	38,0	14,5	0,000	2,48

Как следует из представленной таблицы, частота сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний не имела статистически значимые различия в основной группе и группе сравнения. Среднее значение OR прослеживалось лишь у больных, имеющих в анамнезе хроническую сердечную недостаточность (OR=2,48 при минимальной значении p и высоком значении χ^2). Это же подтверждает практически одинаковая частота отсутствия гастроэнтерологических заболеваний в обеих группах (OR=0,86 при $p = 0,59$).

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие гиперамилаземии показано в таблице 3.2 и на диаграммах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.2.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие гиперамилаземии

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	58,6±10,3	233,8±52,1	90,2±37,7	58,2±28,9
Сравнения	55,9±10,1	216,4±55,2	84,0±29,5	48,2±22,2
p	0,024	0,01	0,11	0,01

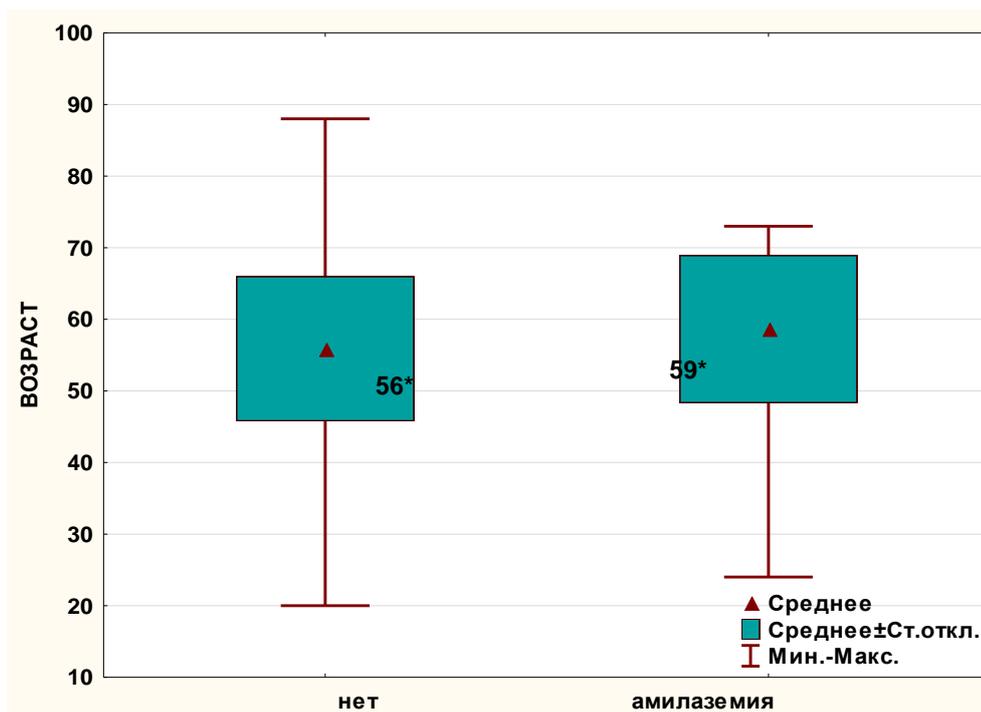


Диаграмма 3.1. Рассеивание по возрасту больных в группе с осложнением “отечный панкреатит” и в группе сравнения.

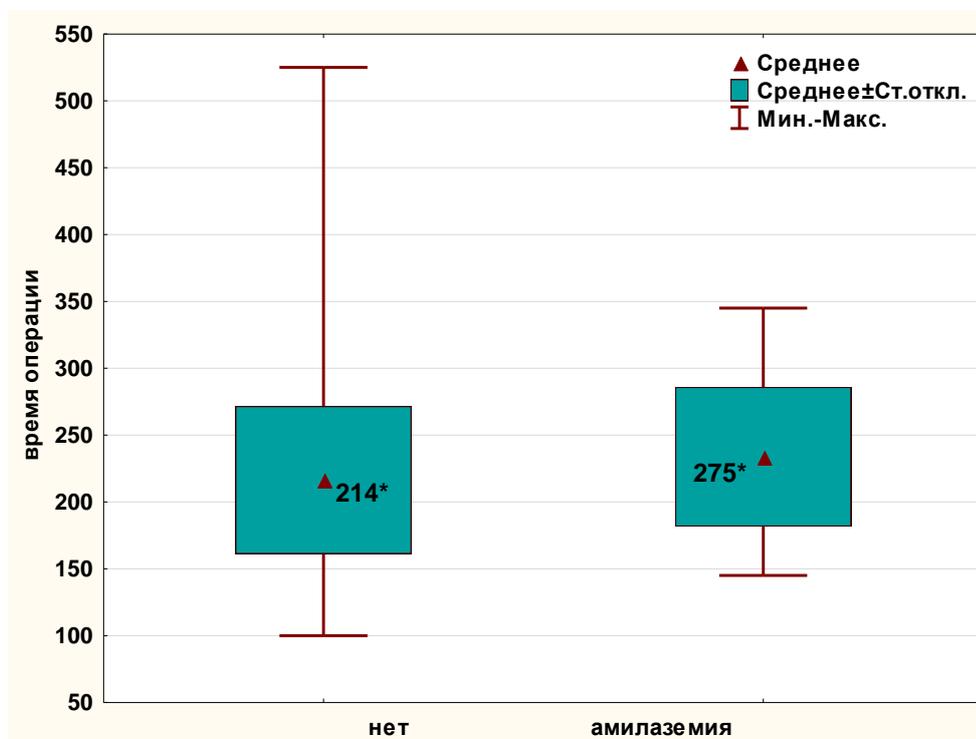


Диаграмма 3.2. Рассеивание по времени ИК в группе больных с осложнением “гиперамилаземия” и в группе сравнения.

По данным таблицы 3.2 и представленным выше диаграммам рассеивания 3.1 и 3.2 очевидно статистически значимое различие между группами больных по среднему возрасту, общему времени операции и длительности пережатия аорты ($p < 0,05$). Обращает внимание и значительное превышение максимального отклонения по возрасту в группе сравнения над основной группой. Проведенный анализ показал, что больным, возраст которых превышал 70 лет, проводились щадящие оперативные вмешательства с минимальным временем операции и особенно коротким временем ИК. В то же время молодым пациентам выполнялись максимально сложные операции, вызывающие большую операционную травму и требующие больших временных затрат. По этой причине время ИК не показало статистически значимого различия в группах.

Влияние неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода на развитие амилаземии представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Частота неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода в группах и относительный шанс развития гиперاميлаземии

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	5,5	6,8	0,19	0,66	0,79
Длительная вентиляция легких	11,0	5,0	4,9	0,02	2,34
ДВС-синдром	4,1	1,6	2,6	0,10	2,64
Полиорганная недостаточность	5,5	3,5	0,81	0,37	1,61
Сердечная недостаточность	30,1	10,2	28,1	0,000	5,52
Сепсис	8,2	1,6	16,2	0,000	5,52
Инфаркт миокарда	5,5	2,3	2,96	0,08	2,47

Из таблицы 3.3 следует, что гиперAMILаземия развивалась наряду с большинством из представленных осложнений раннего послеоперационного периода, однако эффект влияния этого сочетания имел различия. Сильный эффект наблюдался при сочетании гиперAMILаземии и сердечной недостаточности, а также гиперAMILаземии и сепсиса. Минимальный эффект отмечен в случаях сочетания развития гиперAMILаземии и полиорганной недостаточности. Отсутствие эффекта сочетания показали наблюдения за больными, которым проводилась рестернотомия ($OR= 0,79$ при высоком показателе p и минимальном значении χ^2). Следовательно, имеется очевидное увеличение гиперAMILаземии у больных, возраст которых превышал 70 лет и у пациентов с длительным периодом операции. Следует также отметить частое сочетание гиперAMILаземии с развитием в послеоперационном периоде сердечной недостаточности и сепсиса.

В результате приведенных выше расчетов, мы установили наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания у больных с осложнением “гиперAMILаземия”, а также сочетание этого осложнения с отрицательными факторами операции, развитием сепсиса и сердечной недостаточности. Для поиска наиболее значимых различий между больными с развившейся гиперAMILаземией и группой сравнения и придания этим различиям количественной характеристики был проведен дискриминантный анализ. С помощью модуля “Дискриминантный анализ программы Statistica” был выполнен пошаговый отбор информативных признаков и получена линейная классификационная функция, обеспечивающая наиболее высокую точность метода (92%). Результат прогнозирования развития гиперAMILаземии посредством пошагового анализа дискриминантных функций представлен в таблице 3.4.

Результат прогнозирования развития гиперAMILаземии представляется в виде суммы дискриминантных коэффициентов: $4,01+1,48+0,79+0,71>1,31$ (см. таблицу 3.4). Убедительное превышение полученной суммы баллов над

величиной порогового значения (1,31) свидетельствует о статистической достоверности проведенного прогнозирования.

Таблица 3.4.

Пошаговый дискриминантный анализ для осложнения
“гиперамилаземия”

Информативные показатели	Функции классификации		Коэффициент дискриминантного неравенства*
	Осложнение есть	Осложнения нет	
Сепсис	-0,08852	3,92510	4,01
Сердечная недостаточность	0,35370	1,82877	1,48
Возраст ≥ 70 лет	1,64825	2,43658	0,79
Время операции > 250 минут	2,23465	2,93966	0,71
Значение прогностического неравенства	-1,57669	-2,88353	$\geq 1,31^{**}$

*Наибольшее значение коэффициента дискриминантного неравенства соответствует наибольшему вкладу в различия между совокупностями.

** Пороговое значение коэффициента.

Таким образом, различие между группой больных с состоявшимся осложнением “гиперамилаземия” и группой сравнения определяет развитие у больных основной группы сепсиса, сердечной недостаточности, возраста больных старше 70 лет и увеличение времени операции более 250 минут. Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность развития гиперамилаземии составляет 75%.

Гиперамилаземия свидетельствует о функциональном нарушении поджелудочной железы, и ее появление требует проведения дифференциальной диагностики с острым панкреатитом, ОПН. Основополагающей причиной развития указанных осложнений также является гипотензия во время ИК, в результате которой уменьшается спланхничный и почечный кровоток, особенно в период снижения объемной скорости перфузии и использования вазоконстрикторов.

3.1.2. Факторы риска развития острого панкреатита

Частота имеющихся гастроэнтерологических заболеваний в группе больных с развившейся отечной формой ОП и в группе сравнения, а также относительный шанс развития отечного панкреатита представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Частота сопутствующих заболеваний в группах и относительный шанс развития отечной формы острого панкреатита

Сопутствующие заболевания и факторы	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	13,8	5,9	3,08	0,08	2,54
ЖКБ	27,6	2,40	65,60	0,000	15,78
Хронический холецистит	20,7	6,90	8,04	0,005	3,49
Сахарный диабет	10,3	7,20	0,42	0,52	1,48
Хронический гастрит	20,7	55,8	14,14	0,000	0,27
Хронический дуоденит	17,2	15,7	0,05	0,82	1,12
Язвенная болезнь	17,2	11,4	0,96	0,33	1,12
Оперированный желудок	3,4	0,8	2,33	0,13	4,38
ХДЗП	3,4	5,9	0,31	0,57	0,56
Гастроэнтерологических заболеваний нет	20,7	29,0	0,94	0,33	0,64
Хроническая сердечная недостаточность	31,0	39,2	0,8	0,37	0,70

Отечная форма ОП с наибольшей частотой превалировала у больных ЖКБ (OR=15,78) и хроническим холециститом (OR=3,49) в основной группе. Достоверные различия в группах были получены по частоте имеющегося хронического гастрита, однако при этом отношение шансов развития осложнения оказалось чрезвычайно низким (OR=0,27). Остальные

гастроэнтерологические заболевания также не показали наличия причинной связи с развитием данного осложнения.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие отечной формы ОП представлено в таблице 3.6, а также на диаграммах рассеивания 3.3. и 3.4.

Таблица 3.6.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие отечной формы острого панкреатита

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	60,3±6,5	276,2±59,1	96,2±27,9	39,8±14,3
Сравнения	55,9±10,1	216,0±54,4	84,0±29,9	48,9±22,7
p	0,021	0,000	0,03	0,03

Из таблицы 3.6 со всей очевидностью вырисовывается зависимость развития отечной формы ОП от возраста, общего времени операции, продолжительности ИК и времени пережатия аорты. При этом наиболее статистически значимые различия были получены по общей продолжительности оперативного вмешательства ($p=0,000$). Эту же зависимость наглядно демонстрируют диаграммы рассеивания 3.3 и 3.4. Так, отклонения по возрасту в сторону его уменьшения в основной группе больных были минимальные. Минимальное отклонение значения времени операции в основной группе было выше такового в группе сравнения. Значительное превышение максимального возраста и максимального времени продолжительности операции в группе сравнения, так же, как и при развитии гиперамилаземии, объяснялось более щадящим объемом оперативного лечения у лиц старше 70 лет и, наоборот, расширенным

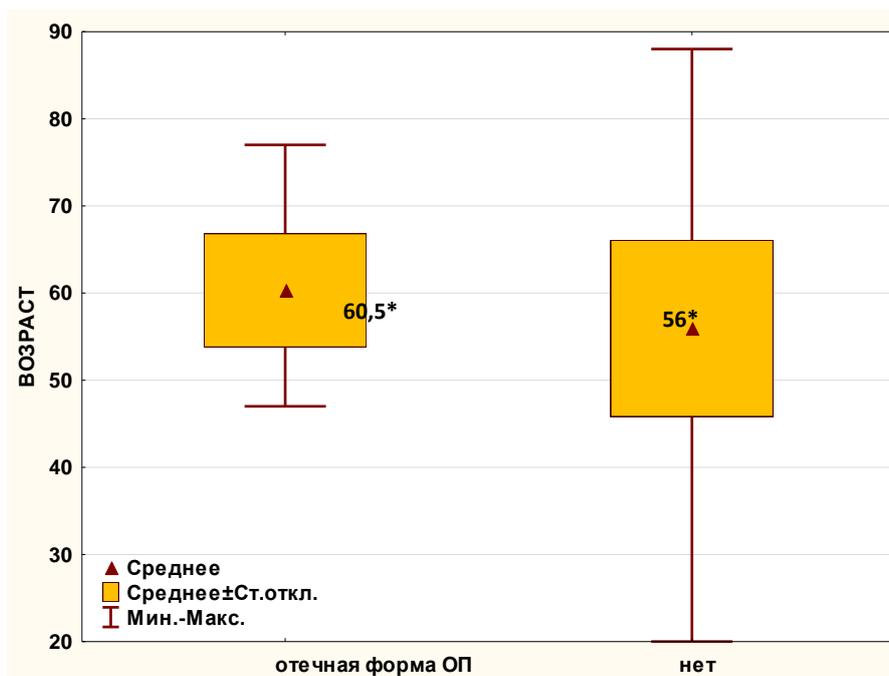


Диаграмма 3.3. Рассеивание по возрасту в группе больных с осложнением “отечный панкреатит” и в группе сравнения

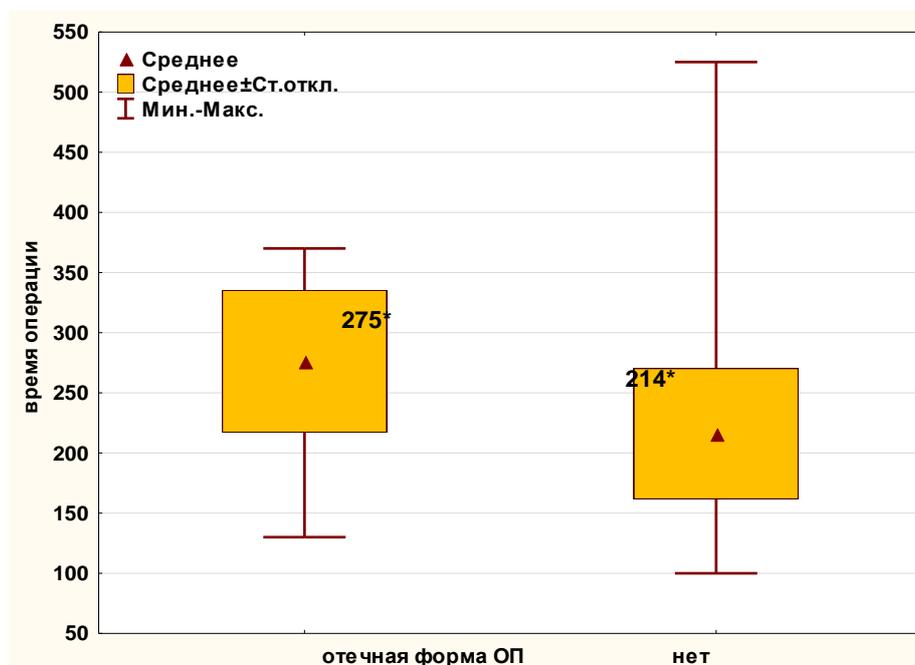


Диаграмма 3.4. Рассеивание по времени операции в группе больных с осложнением “отечный панкреатит” и в группе сравнения.

хирургическим вмешательством у лиц молодого и среднего возраста, которое требовало значительного большего времени выполнения.

Результаты изучения влияния неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода на развитие отечной формы ОП представлено в таблице 3.7. Представленные в таблице 3.7 значения убедительно показывают на достоверное преобладание в основной группе большинства из перечисленных факторов. Исключение составляет инфаркт миокарда.

Таблица 3.7.

Частота неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода в группах и относительный шанс развития гиперاميлаземии

Сопутствующие заболевания и факторы	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	24,1	6,4	14,24	0,000	4,65
Длительная вентиляция легких	48,3	4,4	109,19	0,000	20,06
ДВС-синдром	17,2	1,4	42,21	0,000	14,52
Полиорганная недостаточность	37,9	2,9	101,35	0,000	20,46
Сердечная недостаточность	51,7	10,3	49,33	0,000	9,30
Сепсис	6,9	1,8	3,90	0,048	3,99
Длительное парентеральное питание	10,3	0,2	74,03	0,000	56,90
Инфаркт миокарда	0	2,5	0,74	0,39	-

Наибольший относительный шанс развития отечного панкреатита наблюдается (в порядке убывания) при длительном парентеральном питании, развитии ПОН, длительной ИВЛ, развитии ДВС-синдрома, сердечной недостаточности, проведении рестернотомии, при развитии сепсиса. Это свидетельствует, что отечный панкреатит развивается в каскаде других

осложнений раннего послеоперационного периода, в основе которых лежит нарушение микроциркуляции, гипоперфузия органов брюшной полости и развитие ишемии. В качестве пускового момента большую роль играет выполнение рестернотомии, которая наносит дополнительную операционную травму.

Результат прогнозирования развития отечного панкреатита посредством пошагового анализа дискриминантных функций представлен в таблице 3.8.

Таблица 3.8.

Результат пошагового дискриминантного анализа для осложнения
“отечная форма острого панкреатита”

Информативные показатели	Функции классификации		Коэффициент дискриминантного неравенства*
	Осложнение есть	Осложнения нет	
Полиорганная недостаточность	-0,01909	6,53094	6,55
Время операции	1,18094	3,85207	2,67
Сердечная недостаточность	0,70276	3,29129	2,59
ДВС-синдром	0,16372	4,11037	3,95
Возраст >70 лет	1,52227	2,29433	0,77
Значение прогностического неравенства	1,09605	5,25822	$\geq 4,16^{**}$

* Наибольшее значение коэффициента дискриминационного неравенства соответствует наибольшему вкладу в различия между совокупностями.

** Пороговое значение коэффициента.

Результат прогнозирования развития отечной формы ОП представляется в виде суммы баллов: $6,55+2,67+2,59+3,95+0,77 > 4,16$. Где 4,16 – пороговое значение. Данное неравенство свидетельствует о статистической достоверности проведенного прогнозирования. Пошаговый дискриминантный анализ показал, что процент правильно предсказанных информативных показателей, указанных в табл. 3.8, составил 92,2%.

Следовательно, при сочетании у больного таких информативных показателей как ПОН, увеличенное время операции, сердечная недостаточность, ДВС-синдром, возраст более 70 лет вероятность развития ОП, его отечной формы, составляет 92,2%.

Результаты изучения влияния сопутствующих заболеваний на развитие деструктивной формы ОП представлены в таблице 3.9. Большинство представленных в таблице 3.9 сопутствующих заболеваний показали небольшой эффект влияния на развитие деструктивной формы острого панкреатита. Несмотря на значения OR, показывающие минимальную

Таблица 3.9.

Частота сопутствующих заболеваний в группах и относительный шанс развития деструктивной формы острого панкреатита

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	5,9	6,1	0,001	0,97	0,96
ЖКБ	5,9	2,8	0,57	0,45	2,16
Хронический холецистит	5,9	0,9	4,6	0,03	7,13
Сахарный диабет	11,8	7,2	0,52	0,47	1,70
Хронический гастрит	47,0	55,2	0,45	0,50	0,72
Хронический дуоденит	29,4	15,5	2,44	0,12	2,26
Язвенная болезнь	11,8	11,5	0,001	0,97	1,02
Оперированный желудок	11,8	0,7	24,02	0,000	18,01
ХДЗП	5,9	5,9	0,000	1,0	1,00
Гастроэнтерологических заболеваний нет	17,6	28,9	1,04	0,30	0,52
Хроническая сердечная недостаточность	41,2	39,0	0,03	0,86	1,09

связь с ЖКБ и хроническим дуоденитом, частота встречаемости этих заболеваний в основной группе и группе сравнения не имеет различий ($p > 0,05$ при низком значении χ^2). Вместе с тем на этом фоне убедительно выделяется влияние ранее перенесенных операций на ЖКТ и наличие хронического холецистита в анамнезе при статистически значимых различиях в группах ($OR = 18,01$ и $OR = 7,13$ соответственно). Примечательно, что наличие в анамнезе хронического панкреатита не показало значимого влияния на развитие данного осложнения.

Влияние возраста и неблагоприятных факторов операции на развитие деструктивной формы острого панкреатита показано в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Влияние возраста и неблагоприятных факторов операции на развитие деструктивной формы острого панкреатита

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	55,8±5,3	310,3±40,8	129,6±45,9	44,2±20,0
Сравнения	56,0±10,1	216,1±54,3	83,7±29,2	48,8±22,7
p	0,93	0,000	0,000	0,41

Из представленной таблицы вытекает отсутствие причинной связи между возрастом больных и развитием деструктивного панкреатита. Средний возраст в группе сравнения оказался даже несколько выше среднего возраста в основной группе, хотя достоверных различий этого показателя между группами не было ($p > 0,05$). В то же время очевидно чрезвычайно сильное влияние на развитие осложнения времени операции и длительности ИК ($p = 0,000$). Благодаря хорошо известной чувствительности поджелудочной железы к гипоперфузии, сопровождающей ИК, увеличение продолжительности ИК, существующую при этом ишемию поджелудочной

железы следует рассматривать в качестве основного механизма развития ОП после продолжительных операций.

Влияние неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода на развитие деструктивной формы ОП представлено в таблице 3.11. Анализируя указанные показатели можно заключить, что все перечисленные в таблице 3.11 осложнения и факторы раннего послеоперационного периода в значительной степени преобладали у больных основной группы и оказывали влияние на развитие деструктивного панкреатита.

Таблица 3.11.

Частота неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода и отношение шансов развития деструктивной формы острого панкреатита

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	70,6	6,0	111,56	0,000	37,52
Длительная вентиляция легких	52,9	4,7	78,02	0,000	22,59
ДВС-синдром	29,4	1,4	78,13	0,000	29,28
Полиорганная недостаточность	82,4	2,7	309,85	0,000	169,75
Сердечная недостаточность	29,4	10,9	5,82	0,016	3,40
Сепсис	35,3	1,50	101,88	0,000	34,93
Длительное парентеральное питание	17,6	0,2	129,44	0,000	106,52
Инфаркт миокарда	0	2,5	0,43	0,51	-

Существенное влияние оказывало выполнение в раннем послеоперационном периоде рестернотомии, а также развитие сепсиса. Рестернотомия в большинстве наблюдений выполнялась по поводу кровотечения, которое усугубляло и без того существующую ишемию внутренних органов.

Развитие сепсиса свидетельствовало о бактериемии и присутствии экзо- и эндотоксинов различной природы, которые являлись этиологическими факторами острого панкреатита. Продолжительная ИВЛ, ДВС-синдром, ПОН, длительное парентеральное питание во всех наблюдениях сопровождали деструктивный панкреатит и, в свою очередь, усугубляли его течение.

Результат прогнозирования развития деструктивного панкреатита посредством пошагового анализа дискриминантных функций представлен в таблице 3.12.

Таблица 3.12.

Результат пошагового дискриминантного анализа для осложнения “деструктивный панкреатит”

Информативные показатели	Функции классификации		Коэффициент дискриминантного неравенства*
	Осложнение есть	Осложнения нет	
Полиорганная недостаточность	0,357169	22,3923	22,04
Рестернотомия	0,861020	5,7890	4,93
Сепсис	0,365001	5,4979	5,13
ДВС-синдром	0,263230	4,4177	4,15
Время операции >250 мин.	0,19482	4,22048	3,96
Значение прогностического неравенства	-0,727202	-13,5766	$\geq 12,85$ **

* Наибольшее значение коэффициента дискриминационного неравенства соответствует наибольшему вкладу в различия между совокупностями.

** Пороговое значение коэффициента.

Результат прогнозирования развития деструктивной формы ОП представляется в виде суммы баллов: $22,04+4,93+5,13+4,15+3,96 > 12,85$. Где 12,85 – пороговое значение. Неравенство свидетельствует о статистической достоверности проведенного прогнозирования.

Таким образом, различие между группой больных с состоявшимся осложнением “деструктивный панкреатит” и группой сравнения определяет развитие в основной группе ПОН, сепсиса, ДВС-синдрома, проведение рестернотомии, продолжительность операции более 250 минут. Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность развития деструктивной формы ОП составляет 97%.

Для определения силы связи между факторами риска и развитием осложнений со стороны поджелудочной железы был проведен корреляционный анализ посредством вычисления коэффициентов корреляции рангов Спирмена (ρ). Степень связи между поражением поджелудочной железы с одной стороны и неблагоприятными факторами операции, раннего операционного периода, возраста больных с другой - представлена в таблице 3.13.

Таблица 3.13.

Ранговые корреляции Спирмена

Факторы	Значения коэффициента корреляции (ρ)		
	Гиперамилаземия	Отечный панкреатит	Деструктивный панкреатит
Длительная вентиляция	0,057094	0,268552	0,227012
Рестернотомия	-0,011293	0,097009	0,271450
ДВС-синдром	0,041446	0,166986	0,227166
Полиорганная недостаточность	0,023157	0,258912	0,452694
Сердечная недостаточность	0,136311	0,180690	0,062074
Сепсис	0,103493	0,050771	0,259498
Инфаркт миокарда	0,044249	-0,022118	-0,016866
Возраст более 70 лет	0,071346	0,055591	-0,018200
Время операции > 250 мин.	0,083345	0,144215	0,156255

Время ИК > 90 мин.	0,061493	0,068399	0,119264
--------------------	-----------------	-----------------	-----------------

Статистически значимые коэффициенты корреляции в таблице 3.13 отмечены жирным шрифтом. Их наибольшие значения свидетельствуют о большей силе связи, когда появление одного фактора вызывает систематическое появление второго. Корреляционный анализ показал, что развитие гиперамилаземии имеет корреляционную связь, в порядке убывания, с сердечной недостаточностью, сепсисом, возрастом более 70 лет, временем операции, длительностью ИК. В развитии деструктивной формы панкреатита весьма сильную корреляционную зависимость имели такие факторы как полиорганная недостаточность (0,45), рестернотомия (0,27), сепсис (0,26), длительная вентиляция легких (0,23), время операции (0,16) и время ИК (0,12). В меньшей степени выраженности сила связи проявилась между теми же осложнениями и отечной формой панкреатита.

Таким образом, можно заключить, что развитие острого панкреатита у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде происходит в комплексе с другими осложнениями. Появление таких осложнений как ПОН, сепсис, длительная ИВЛ, рестернотомия, а также увеличение времени операции и ИК вызывает систематическое появление ОП. Гиперамилаземия прежде всего имела связь с сердечной недостаточностью и сепсисом, а также отрицательными факторами оперативного лечения (длительное время операции и ИК) и возрастом больного. Нарушение функции поджелудочной железы в виде возникновения гиперамилаземии не связано с развитием других тяжелых осложнений послеоперационного периода, а является ответом железы на операционную травму, и развивается преимущественно у больных с сердечной недостаточностью и пожилого возраста.

3.2. Клинические особенности осложнений со стороны поджелудочной железы у больных в раннем госпитальном периоде после кардиохирургических операций

С целью определения особенностей клинической картины развития ОП было проведено сопоставление клинических симптомов, лабораторных и инструментальных исследований между группой больных с осложнением ОП (46 больных) и группой сравнения (1470 больных). Клинические особенности течения раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных в обеих группах показаны в таблице 3.14. Лабораторными показателями развития ОП считали повышение уровня α -амилазы и амилазы панкреатической до пяти норм и более. Как видно из таблицы, хорошо известные клинические симптомы ОП (боль и болезненность при пальпации, вздутие живота, гипертермия) не имели решающего значения в установке диагноза, поскольку наблюдались в обеих группах с частотой, не имеющей достоверного различия ($p > 0,05$).

Таблица 3.14.

Особенности раннего послеоперационного периода у больных с осложнением острый панкреатит и в группе сравнения

Клинические признаки	Частота признака в группах (%)		p
	Основная n=46	Сравнения n=1470	
Боль и болезненность при пальпации	17,4	6,5	0,10
Вздутие живота	41,3	34,8	0,52
Гипертермия	93,5	80,4	0,06
Гиперамилаземия	100,0	5,6	0,001
Гиперлипаземия	82,6	1,4	0,001
Гипердиастазурия	47,8	6,2	0,001

Лейкоцитоз	93,5	10,9	0,001
Анемия	71,7	45,6	0,01

Диагностика может основываться на данных лабораторных исследований, поскольку по всем представленным в таблице 3.14 лабораторным показателям (гиперамилаземия, гиперлипаземия, гипердиастазурия, лейкоцитоз, анемия) имелись достоверные различия частоты их встречаемости в основной группе и группе сравнения ($p < 0,05$). Вместе с тем, в группе сравнения повышение уровня α -амилазы имело место у 79 больных (5,6%), и гиперамилаземия появлялась с достаточно высокой вероятностью у больных, перенесших рестернотомию (6,8%), у пациентов после длительной ИВЛ (5,0%), с ПОН (3,5%), инфарктом миокарда (2,3%), сепсисом (1,6%). Однако с наибольшей частотой повышение α -амилазы крови наблюдалось у больных с сердечной недостаточностью – 10,2%. Анализ данных анамнеза больных с развившейся гиперамилаземией показал, что среди сопутствующих заболеваний у этих больных чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность и ЖКБ. Также в этой группе было отмечено статистически значимое увеличение среднего возраста и общего времени выполнения операции. Повышение α -амилазы до 3-х норм и выше чаще наблюдали в первый-второй дни после операции. Но это повышение не сопровождалось другими клиническими проявлениями ОП, а при инструментальных исследованиях (УЗИ, СКТ брюшной полости) признаки, характерные для ОП, не обнаруживались. На фоне проводимого лечения (инфузионная детоксикационная терапия, терапия антисекреторными, ферментными, антацидными препаратами, кишечными антисептиками и миотропными спазмолитиками) в течение 2-5 дней отмечалась нормализация показателя.

В ряде случаев, гиперамилаземия появлялась в более поздние сроки, на пятый и более дни после операции. У этих больных гиперамилаземия

развивалась на фоне сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сепсиса. Таким образом, если гиперамилаземия развивалась в первые дни после операции, предиктором ее развития являлись ишемия, сопровождающая ИК, возраст более 70 лет, хроническая сердечная недостаточность. Предиктором развития гиперамилаземии в более поздние сроки после операции служили другие осложнения раннего послеоперационного периода в виде сердечной недостаточности или развитие ОП. Наличие гастроэнтерологических сопутствующих заболеваний не оказывало влияния на развитие гиперамилаземии.

Решающее значение в дифференциальной диагностике гиперамилаземии и отечной формы ОП принадлежало УЗИ. В случаях удачной визуализации поджелудочной железы отечная форма ОП при ультразвуковом исследовании проявлялась увеличением размеров, снижением эхогенности паренхимы и небольшим скоплением жидкости вокруг железы. Напротив, диагностика начальных проявлений отека железы методом СКТ вызывала затруднения, поскольку КТ изображения мало чувствительны к отеку паренхимы. Но когда явления отека распространялись на прилежащую жировую клетчатку, на томограммах наблюдали ее уплотнение по сетчатому типу без каких-либо структурных изменений в паренхиме поджелудочной железы. В этих случаях визуализации железы ультразвуковым методом диагноз “отечная форма ОП” должен устанавливаться без применения СКТ на основании лабораторных показателей, клинических признаков и результатов УЗИ.

Анализ данных анамнеза показал, что отечная форма ОП чаще развивалась у больных с наличием ЖКБ, перенесших операцию на ЖКТ и имеющих в анамнезе хронический холецистит (см. табл. 3.5). Также со всей очевидностью вырисовывается зависимость развития отечной формы ОП от возраста, общего времени операции, продолжительности ИК и времени пережатия аорты (см. табл. 3.6).

В таблице 3.15 показано появление клинических признаков ОП по времени со дня операции.

Таблица 3.15.

Развитие острого панкреатита по времени со дня операции

		Время после операции (сутки)					Всего
		1-3	4-6	7-9	10-14	>14	
Количество больных ОП	Абс	13	12	5	11	5	46
	%	28,2	26,1	10,9	23,9	10,9	100

При развитии ОП первые клинические признаки (повышение α -амилазы, боль, вздутие живота, лейкоцитоз) обнаруживались на 1-3 сутки после операции. Появление клинических признаков в более поздние сроки (7-11 сутки) было характерно для ОП, развившегося на фоне сепсиса, ПОН (21 наблюдение). В лабораторных анализах у всех 46 больных основной группы наблюдали повышение амилазы крови и диастазы мочи от 3 до 14 норм, у 38 – повышение липазы от 2 до 18 норм. В 43 наблюдениях отмечали лейкоцитоз. Лабораторные показатели при благоприятном течении ОП (отечные формы) восстанавливались в течение 6-14 суток. У 26 больных на первый план выходили признаки сердечной недостаточности, проявляющиеся фибрилляцией желудочков, развитием острой ишемии. Эти больные в раннем послеоперационном периоде получали длительную инотропную поддержку. При развитии острой ишемии миокарда проводили обезболивание, назначали нитраты, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, антиагрегантные, антикоагулянтные препараты, препараты, улучшающие метаболизм сердечной мышцы. Проявления симптомов почечной недостаточности наблюдали у 14 больных, гипертермию - у 43 больных.

Острый панкреатит протекал на фоне других осложнений раннего послеоперационного периода. Эти осложнения включали сердечную, полиорганную недостаточность, кровотечения, требующие проведения

рестернотомии, анемию, септические состояния. Указанные осложнения наблюдались в основной группе больных более чем в 5 раз чаще, чем в контрольной группе и в значительной степени затушевывали и затрудняли выявление типичных и хорошо известных признаков ОП.

У 17 больных отечная форма перешла в деструктивную. Фон других сопутствующих осложнений при деструктивных формах ОП имел более яркие клинические проявления. В 29% наблюдений деструктивная форма ОП развивалась на фоне сердечной недостаточности, в 35% наблюдениях - на фоне сепсиса, к которому присоединялась ПОН (82% наблюдений). Из инструментальных методов диагностики деструктивных форм ОП применяли УЗИ и СКТ. При деструктивных формах ОП УЗ методом удавалось наблюдать скопление жидкости в сальниковой сумке, вокруг поджелудочной железы или в брюшной полости. Визуализация ПЖ ультразвуковым методом с целью диагностики ОП в ряде случаев была затруднительной по причине отсутствия у больных в послеоперационном периоде адекватного акустического окна для осмотра ПЖ вследствие гиперпневматоза кишечника. При СКТ с болюсным внутривенным введением контрастного препарата получали более объективную информацию. Компьютерная томография была проведена 16 больным. Метод во всех случаях позволял отчетливо визуализировать поджелудочную железу. Жировой некроз на СКТ в 6 наблюдениях характеризовался появлением в жировой клетчатке вокруг поджелудочной железы жидкости и локальных изменений жировой ткани в виде ограниченных плотных структур, денситометрический показатель которых составлял 5-10 ед. Ну. Деструктивные изменения в паренхиме железы отображались гиподенсивными зонами, наиболее ярко – в артериальную фазу контрастного усиления. Таким образом, СКТ являлась методом выбора в диагностике деструктивной формы ОП.

Ведение больных ОП, как осложнения послеоперационного периода, и профилактика его возникновения требовали специального подхода. Медикаментозное лечение включало борьбу с отеком железы и

парапанкреатической клетчатки, предотвращение ферментной интоксикации (антиферментная терапия), уменьшение интенсивности болей, коррекцию водно-солевого обмена, предупреждение инфекционных осложнений или их лечение (антибактериальная терапия). После длительных операций пролонгировали период парентерального питания, а в случаях развития ОП период парентерального питания увеличивали до тенденции к снижению гиперамилаземии. При возможном сочетании с энтеральным питанием через питательный зонд, установленный в нижнюю горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки, проводили нутритивную поддержку нутризоном. После операций на клапанах сердца обычно назначали антикоагулянтную терапию, которая включала инфузии гепарина, прием аспирина, варфарина, инъекции фраксипарина. Однако в случаях развившегося деструктивного панкреатита антикоагулянтную терапию немедленно прекращали. Для предотвращения кровотечений и стрессовых язв, характерных для послеоперационных больных, обычно назначали ИПП. Для предотвращения ишемии, как основного этиологического фактора ОП в послеоперационном периоде, проводили профилактический прием препаратов, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (допмин) или предотвращающих стаз венозной крови (декстран). У 32 больных в комплексе лечебных мероприятий проводили гемофильтрацию (15% пациентов), выполняли плазмаферез (32,5% пациентов) и гемодиализ в сочетании с плазмаферезом (42,5% пациентов). Показанием к применению этих методик являлась интоксикация средней и тяжелой степени, тенденция к олигурии, увеличение концентрации креатинина крови и гиперкальциемии более 6,5 ммоль/л.

У 57% пациентов терапия с использованием гемодиализа привела к выздоровлению без хирургических методов лечения. В результате указанной комплексной терапии нормализация клинической картины и лабораторных данных наблюдалась в течение 6 - 14 суток.

Ниже представлена схема проводимого терапевтического лечения ОП:

1. Борьба с отеком железы и парапанкреатической клетчатки. При уровне амилазы крови 2-3 тыс. Ед/л показана эпидуральная блокада, гемофильтрация. При уровне амилазы крови 400-2000 Ед/л показано проведение “терапии обрыва” (сандостатин 1 мг в сутки + инфузионная терапия).
2. Предотвращение ферментной интоксикации (антиферментная терапия: сандостатин, октреотид, контрикал).
3. Уменьшение интенсивности болей посредством применения инфузионной спазмолитической, обезболивающей терапии (но-шпа, папаверин, баралгин, спазган, трамал), назначения блокаторов М-холинорецепторов (платифиллин).
4. Коррекция водно-солевого обмена (0,9% изотонический NaCl, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера, стерофундин).
5. Предупреждение инфекционных осложнений или их лечение (антибактериальная терапия с учетом роста и резистентности микрофлоры: карбапенемы и др.).

У 13 больных (76%), несмотря на проводимую интенсивную терапию, на фоне прогрессирующего деструктивного ОП развились признаки перитонита и абдоминального сепсиса. При инфицированном панкреонекрозе у этой группы пациентов оперативное вмешательство предпринималось по поводу наличия ограниченных зон крупноочагового некроза поджелудочной железы или гнойно-некротических изменений в парапанкреатической или параколярной и брыжеечной клетчатке. Хирургическое лечение было направлено на адекватное дренирование этих зон с максимально возможным удалением нежизнеспособных фрагментов поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Показанием к операции при стерильном панкреонекрозе служило прогрессирование ПОН,

ферментативного перитонита и желтухи, не поддающихся консервативным методам лечения. В этих случаях проводилось лапароскопическое дренирование брюшной полости с проведением ирригации (3 наблюдения), а при развитии желчной гипертензии (4 больных) - наложение холецистостомы. Транскутанное дренирование жидкостных образований забрюшинной локализации под УЗИ контролем проведено 5 больным. В случаях, когда провести транскутанное или лапароскопическое дренирование представлялось неэффективным по причине обширности поражения, выполнялась лапаротомия и дренирование брюшной полости (3 наблюдения). Повторные оперативные вмешательства в этой группе были выполнены 5 больным, у 4 из них проведены секвестрэктомии некротических участков с активным проточно-аспирационным дренированием зон операции.

Исход у больных с осложнением “деструктивная форма острого панкреатита” и сопутствующие другие осложнения показаны в таблице 3.16. В результате лечения деструктивная форма острого панкреатита закончилась благоприятным исходом у 11 (64,1%) больных. У 6 больных (35,9%) наступил летальный исход. Причина летальных исходов в абсолютном большинстве случаев заключалась в развитии сепсиса и полиорганной недостаточности.

Таблица 3.16.

Исходы деструктивной формы панкреатита у больных после кардиохирургических операций

Сопутствующее осложнение	Количество	Исход осложнения	
		Благоприятный	Неблагоприятный
Инфаркт + сердечная недостаточность	6	5	1
Сепсис	2	2	0
Сепсис + полиорганная недостаточность	9	4	5
Всего	17	11 (64,1%)	6 (35,9%)

Ниже представлены клинические наблюдения, отражающие особенности ОП у больных в раннем госпитальном периоде после открытых операций на сердце.

Клиническое наблюдение № 1.

Больной Д., 49 лет. История болезни №10905/08. Поступил в отделение кардиохирургии 08.09.2008 года. Диагноз: ИБС, стенокардия III ф. кл. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Артериальная гипертония 3 ст., риск 4, НК II А, III ф. кл. (NYHA). Сопутствующие заболевания: буллезная эмфизема.

Интра- и послеоперационные осложнения: Острый реперфузионный синдром. Интраоперационный инфаркт миокарда. Острый кардиогенный шок от 12.08.08. Полиорганная недостаточность. Острый послеоперационный панкреатит, мелкоочаговый панкреонекроз.

Anamnesismorbi: Впервые боли в области сердца при физической нагрузке стали беспокоить с 2004 года. В мае 2005 при ЭКГ года выявлено наличие рубцовых изменений миокарда по нижней стенке ЛЖ. Неоднократно проходил стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении по месту жительства по поводу нестабильной стенокардии. В марте 2007 года выполнена коронарография, при которой выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. Ухудшение состояния в течение последнего года, проявляющееся учащением приступов стенокардии и снижением толерантности к физической нагрузке. Пациент поступил в отделение кардиохирургии Пироговского Центра для решения вопроса о проведении хирургического лечения.

Anamnesisvitalis: Инфекционные заболевания отрицает. ЧМТ в 1995 году. Резекция желудка по Бильрот-II в 2004 году по поводу язвенной болезни. Вредные привычки отрицает.

При обследовании: ЭКГ: синусовый ритм, 73 в мин., признаки рубцовых изменений и снижение питания миокарда по передне-перегородочной области, верхушке ЛЖ.

ЭХО-КГ: Систолическая функция нарушена. Патологических изменений клапанного аппарата не выявлено. Имеется гипокинезия задней стени и базального сегмента нижней стени ЛЖ. Коронарография: окклюзия ПМЖА в средней трети в месте

отхождения ДА, стеноз ОВ 70%, окклюзия ВТК в проксимальном отделе, окклюзия ПКА в проксимальном отделе. Рентгенография легких – буллезная эмфизема, воспалительных изменений не обнаружено.

Учитывая наличие выраженного поражения коронарных артерий, высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений и бесперспективность консервативной терапии пациенту по жизненным показаниям 12.08.08 выполнена операция: Аорто-коронарное шунтирование ПМЖВ, маммарокоронарный анастомоз с ПМЖВ в условиях ИК, нормотермии, тепловой кровяной кардиopleгии. Ушивание буллы левого легкого.

После перевода в отделение реанимации в раннем послеоперационном периоде развился кардиогенный шок, наблюдались явления миокардиальной слабости, в связи с чем проводилась длительная интенсивная инотропная поддержка. На серии ЭКГ отмечалась элевация сегмента ST в V2-V6. Тяжесть состояния в первую очередь определялась наличием выраженной сердечной недостаточности, присоединившейся ПОН, кардиогенным шоком. При контроле ЭХО-КГ 13.08.08 отмечено снижение глобальной систолической функции ЛЖ, новых зон асинергии не выявлено. КДО 100 мл, КСО 40 мл, ФВ 60% (Simpson). В связи со снижением оксигенации выполнялась бронхоскопия, санация долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов. С 13.08.08 в анализах крови отмечено повышение амилазы, максимальное значение которой 14.08.08 достигло 740 ед/л. Появилось вздутие живота. Периодически отмечалась гипертермия до 39⁰С. При УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение поджелудочной железы, диффузное изменение ткани поджелудочной железы с гипоехогенным очагом в головке. Обнаружено скопление жидкости в сальниковой сумке (оментобурсит), наличие жидкости в подпеченочном пространстве, диффузные изменения в ткани печени, вероятно, за счет жировой инфильтрации. Увеличение желчного пузыря. Парез кишечника. Незначительное скопление жидкости в плевральных полостях.

СКТ живота от 14.08.08. Исследование выполнено с внутривенным болюсным контрастным усилением. Головка поджелудочной железы увеличена до 4 см. Размеры тела 18 мм, хвоста 20 мм. Вокруг поджелудочной железы имеется скопление свободной жидкости. Жидкость также определяется в сальниковой сумке и вдоль латеральных каналов. В структуре головки поджелудочной железы определяется гипоехогенный участок, размер до 2 см. Гипоехогенные очаги также определяются в области хвоста поджелудочной железы (рис. 3.1). В петлях кишечника определяются явления гиперпневматоза. По данным клинико-инструментального обследования установлен диагноз: Острый панкреатит, мелкоочаговый панкреонекроз. Назначено медикаментозное лечение, направленное на борьбу с отеком железы и парапанкреатической клетчатки,

предотвращение ферментной интоксикации, уменьшение интенсивности болей, коррекцию водно-солевого обмена, предупреждение инфекционных осложнений или их лечение (антибактериальная терапия). Прием препаратов, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (допмин) или предотвращающих стаз венозной крови (декстран). Парентеральное питание. Больной получал таваник, допмин, микосист, зантак, инфузионную детоксикационную терапию и терапию, направленную на нормализацию электролитного обмена, а также раствор альбумина (1 доза), 2 дозы СЗП.



Рис. 3.1. СКТ. Острый панкреатит, мелкоочаговый панкреонекроз.

Вокруг поджелудочной железы имеется скопление свободной жидкости. Жидкость также определяется в сальниковой сумке и вдоль латеральных каналов. В структуре головки поджелудочной железы определяется гиподзогенный участок, размер до 2 см. Гиподзогенные очаги также определяются в области хвоста поджелудочной железы.

В результате проведенного лечения в течение 14 дней амилаза крови снизилась до 88 ед/л; АЛТ - 65,0 ед/л; АСТ - 32,4 ед/л; ГГТП - 32,4 ед/л; креатинин - 64,0 мкмоль/л; мочеви́на - 3,9 ммоль/л; триглицериды 3,52 ммоль/л; ЛПВП - 0,85 ммоль/л; ЛПНП - 3,65 ммоль/л; холестерин - 3,7 ммоль/л. При контрольном УЗИ и СКТ исследовании в структурном изображении паренхимы поджелудочной железы изменений не обнаружено, жидкости в брюшной полости и в забрюшинном пространстве не выявлено.

В приведенном наблюдении развитие ОП имело многофакторную причину. Во-первых, необходимо отметить отягощающий анамнез. Больной страдал язвенной болезнью, по поводу которой перенес резекцию желудка, что является фактором, провоцирующим развитие ОП, вследствие повышения давления в панкреатическом протоке на фоне дуоденальной гипертензии, возникновения дискинезии сфинктерного аппарата, нарушения иннервации и метаболических функций поджелудочной железы. Во-вторых, длительная операция в условиях ИК (время операции 6 часов 20 мин., время ИК 201 мин.) вызвала ишемию. В-третьих, развитие интраоперационного инфаркта миокарда, последующего реперфузионного синдрома привели к развитию ПОН и респираторного дистресс-синдрома, который усугубил гипоксию.

Клиническое наблюдение № 2.

Больной М., 53 года. История болезни № 15143. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК-3. Артериальная гипертензия 3 ст, риск – 4. НК – 2а. Тотальный геморрагический панкреонекроз. Осложнения: Острый передний гнойный медиастинит краевого распила грудины, нагноение послеоперационной раны. Двусторонний гидроторакс. Кровотечение из стенки правого предсердия. Абсцесс сальниковой сумки, головки и тела поджелудочной железы. Распространенный серозно-фибринозный перитонит. Синдром эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности. Сопутствующая патология: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит. Поверхностный гастродуоденит. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника.

Поступил в НМХЦ 27.11.2008 года с жалобами на давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке и, эпизодически, в покое, уменьшающиеся после отдыха, приема нитропрепаратов.

Anamnesismorbi: Длительное время болеет артериальной гипертонией. В течение последнего года стенокардия с прогрессирующим снижением толерантности к физической

нагрузке. В ноябре 2008 года выполнена коронарография, выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, рекомендовано хирургическое лечение ИБС.

Данные объективного обследования: ЭКГ – синусовый ритм, 65 ударов в минуту. Снижение питания по задне-диафрагмальным отделам, верхушке, боковой стенке левого желудочка. ЭХО-КГ: Глобальная и регионарная сократительная способность не изменена, патологии клапанного аппарата не выявлено. Коронарография 11.2008: Правый тип кровоснабжения. Ствол ЛКА не изменен. ПМЖВ – стеноз устья 50%, средней трети 70%. Устье 1 ДВ 90%. ОВ – окклюзия в среднем отделе. ПКА стеноз устья гемодинамически незначимый.

Учитывая высокий функциональный класс стенокардии, низкую эффективность и бесперспективность консервативной терапии, множественное поражение коронарных артерий пациенту 28.11.08 выполнена операция: Аорто-коронарное аутовенозное шунтирование ПМЖВ, ОА, ЛКА в условиях ИК, нормометрии, тепловой кровяной кардиopleгии. На седьмые сутки после операции появилась лихорадка до 38⁰С без озноба, увеличилась одышка. В крови сохранялся лейкоцитоз от 21 до 26 х 10⁹/л с палочкоядерным сдвигом до 10-17%. Боли в левой половине живота и левой поясничной области появились 10.12.08. В это же время отмечено вздутие живота, резкое уменьшение количества выделяемой мочи. В анализах за 10.12.08: креатинин – 1025,7 мкмоль/л.; мочевины 30,3 ммоль/л; ГГТП – 215,6 ед/л; амилаза 95 ед/л; КФК – 121 ед/л; мочевая кислота - 753 ммоль/л; общий белок 65 г/л; альбумин – 19 г/л; К – 5,44 ммоль/л; Na – 135,5 ммоль/л. Лейкоциты 20,8 х 10⁹/л. Нв – 79 г/л. Больной осмотрен дежурным хирургом, данных за острую хирургическую патологию не выявлено. Больной переведен в ОРИТ, где проводилась антибактериальная, кардиотропная, мочегонная, обезболивающая терапия. Проводился гемодиализ в связи с острым канальцевым некрозом лекарственного генеза. Диагностировано нагноение послеоперационной раны, двусторонняя нижнедолевая пневмония, двусторонний гидроторакс. Сепсис. Острый канальцевый некроз. ОПН. Энцефалопатия смешанного генеза.

12.12.08 выполнена экстренная операция: рестернотомия, санация переднего средостения по поводу острого переднего гнойного медиастинита, остеомиелита краевого распила грудины и нагноения послеоперационной раны. В послеоперационном периоде сохранялись явления полиорганной недостаточности. Проводилась антибактериальная терапия (меронем 3 г/сут.), инфузионная терапия, парентеральное питание, антитромботическая терапия, трансфузии эритроцитной массы и СЗП, кардиотоническая терапия (допамин со скоростью 16-18 мкг/кг/мин.), антисекреторная терапия, стимуляция

кишечника, проточно-аспирационное промывание полости средостения. Дважды проводились сеансы продленной вено-венозной ультрагемофильтрации.

15-16.12.08 у больного отмечено прогрессирование явлений пареза кишечника. Выполнено УЗИ брюшной полости, при котором обнаружен выраженный пневматоз кишечника и скопление свободной жидкости в правом латеральном канале и между петлями кишечника (рис. 3.2). 21.12.08 сохранялось тяжелое состояние с некоторой отрицательной динамикой, проявляющейся усилением эндогенной интоксикации. Выполнена СКТ живота, при котором обнаружена картина деструктивного панкреатита с

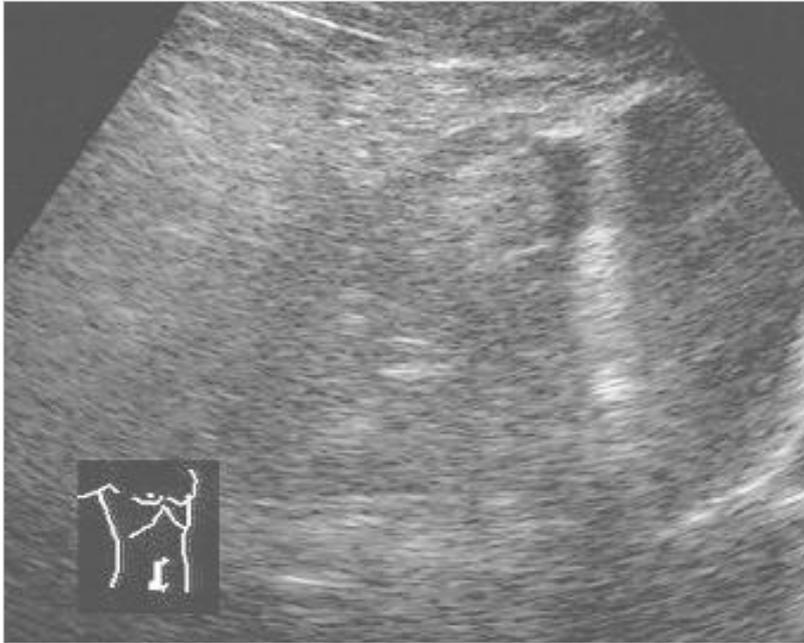


Рис. 3.2. УЗИ брюшной полости. Скопление свободной жидкости между петлями кишечника и в правом боковом канале.

обширным распространением воспалительного процесса (рис.3.3). По жизненным показаниям выполнены: 1) лапаротомия, вскрытие и дренирование абсцесса сальниковой сумки, тела и хвоста поджелудочной железы, секвестрэктомия, холецистостомия, санация, дренирование и тампонирование сальниковой сумки и брюшной полости; 2) рестернотомия, санация переднего средостения, установка дренажно-промывной системы. В послеоперационном периоде состояние соответствовало тяжести и длительности перенесенного оперативного вмешательства. Проводилось постоянное проточно-аспирационное дренирование. Кровообращение было неустойчивым, с тенденцией к гипотензии. С целью коррекции гемостаза проводилась трансфузия эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. С детоксикационной целью проводились сеансы вено-венозной ультрагемофильтрации. Продолжалась антибактериальная и

антимикотическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние оставалось тяжелым с отрицательной динамикой. При УЗИ 23.12.08 выявлено расширение желчных протоков. Наложена чрескожная чреспеченочная холангиостома под УЗИ наведением. В отделяемом из дренажей от переднего средостения выявлена синегнойная палочка. Проведена коррекция антибактериальной терапии.

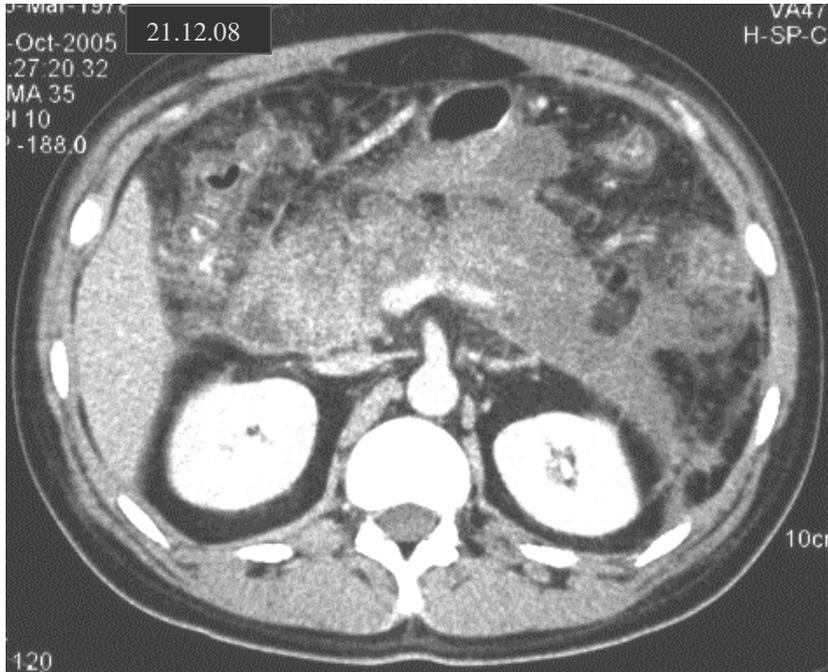


Рис. 3.3. СКТ, артериальная фаза контрастного усиления. Острый деструктивный панкреатит.

В теле и хвосте поджелудочной железы определяются обширные участки деструкции паренхимы. В сальниковой сумке и в латеральных каналах – скопление жидкости.

24.12.08 выполнена программная релапаротомия, санация брюшной полости, санация и дренирование абсцесса корня брыжейки поперечно-ободочной кишки. В последующие дни отмечалось прогрессирующее нарастание эндогенной интоксикации. В период с 25.12.08 по 07.01.09 проводилась интенсивная терапия в прежнем объеме, серия программных релапаротомий, сеанс продленно-венозной гемофильтрации.

09.01.09 состояние крайне тяжелое, обусловлено эндогенной интоксикацией, явлениями полиорганной недостаточности вследствие гнойного медиастинита, панкреонекроза, тяжелого сепсиса, перенесенной массивной кровопотерей на фоне сопутствующей патологии. Летальный исход. На вскрытии обнаружен геморрагический панкреонекроз (рис. 3.4 и 3.5).



Рис. 3.4. Макропрепарат поджелудочной железы больного М. Геморрагический панкреонекроз.



Рис.3.5. Иссечение. После фиксации. Ткань поджелудочной железы полностью некротизирована, видны очаги геморрагического пропитывания.

В представленном наблюдении к ишемическому фактору развития ОП присоединился токсический фактор, вызванный присутствием экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы. Поэтому развитие острого деструктивного панкреатита происходило на фоне ПОН, сепсиса, пусковым моментом последнего был острый передний гнойный медиастинит краевого распила грудины и нагноение послеоперационной раны.

Клиническое наблюдение № 3.

Больной Е., 57 лет. История болезни № 6509. Поступил в отделение кардиохирургии 12.05.2008 года с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения III ФК. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Артериальная гипертензия III ст., риск IV. НК I ст. Состояние после холецистэктомии от 11.04.08 по поводу острого деструктивного холецистита. Хронический гастрит вне обострения, дуоденогастральный рефлюкс. Хронический панкреатит.

Жалобы при поступлении на одышку и давящие боли за грудиной при физической нагрузке, уменьшающиеся после отдыха.

Anamnesismorbi: Страдает стенокардией напряжения, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. В марте 2008 года был госпитализирован в кардиологическое отделение НМХЦ с диагнозом “Нестабильная стенокардия”. При коронарографии выявлено многососудистое поражение коронарных артерий.

Состояние при поступлении средней тяжести. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, число сердечных сокращений 70 в мин., АД 120/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. ЭКГ – ритм синусовый, 55 уд./мин. Коронарография: Ствол ЛКА не изменен. ПМЖВ – стеноз средней трети до 80% , далее стеноз до 60%. ОВ – в средней трети стеноз до 70%. ПКА – диффузно изменена, стенозы от 50 до 80%, в дистальной трети стенозы до 90%. Левая внутригрудная артерия интактна.

ЭХО-КГ: Глобальная и регионарная систолическая функция левого желудочка не изменена. Клапанный аппарат не поражен. Регургитация митрального клапана I ст.

ЭГДС: недостаточность кардии. Хронический пангастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Бульбит, атрофический дуоденит.

Общий и биохимический анализы крови без изменений. УЗИ брюшной полости: состояние после холецистэктомии. Диффузные изменения в поджелудочной железе.

Учитывая высокий функциональный класс стенокардии, низкую эффективность и бесперспективность консервативной терапии, множественное поражение коронарных артерий, пациенту 15.05.2008 выполнена операция: аорто-коронарное аутовенозное шунтирование ОА, маммарокоронарный анастомоз с ПМЖВ в условиях ИК, нормотермии, кровяной тепловой кардиоopleгии.

Послеоперационный период протекал с явлениями сердечной недостаточности, проводилась длительная инотропная поддержка. Отмечались частые пароксизмы фибрилляции предсердий, купирующиеся самопроизвольно и медикаментозно. На ЭКГ отмечались очаговые изменения по нижней стенке ЛЖ. На ЭКГ убедительных данных за рубцовое поражение миокарда не получено. На шестые сутки отмечено появление лейкоцитоза до 12 тыс., амилаза – 238 ед/л. На одиннадцатые сутки лейкоцитоз увеличился до 17 тыс.; амилаза – 368 ед/л, диастаза мочи до 2277 ед. Выполнена СКТ.

На серии КТ обнаружено, что поджелудочная железа имеет обычную форму и размеры. В структурном изображении ее паренхимы и в изображении парапанкреатической жировой клетчатки изменений не обнаружено. По результатам комплексного исследования дано заключение о наличии ферментативного панкреатита.

Больной получал лечение: инфузионная терапия, антибактериальная терапия (эдицин, ципрофлоксацин, лендацин), противовоспалительная терапия (кетонал, диклофенак), предуктал, антикоагулянтная терапия (гепарин), мочегонные (триампур, верошпирон), препараты калия (калий нормин), противоязвенная терапия (омез), β-блокаторы (конкор), ЛФК. На фоне консервативной терапии отмечена нормализация лабораторных показателей. Состояние при выписке удовлетворительное.

Представленное наблюдение демонстрирует типичное проявление гиперамилаземии в раннем послеоперационном периоде на фоне сердечной недостаточности.

Таким образом, развитие ОП в послеоперационном периоде происходит в комплексе с другими осложнениями послеоперационного периода. Среди них наибольшее значение имеет ПОН, сепсис, длительная ИВЛ, рестернотомия, увеличение времени операции и длительности ИК.

Среди риск-факторов следует отметить сопутствующие заболевания, вызывающие повышение давления в панкреатическом протоке – это хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, а также увеличение времени операции более 250 мин. и продолжительности ИК более 90 мин. Нарушение функции поджелудочной железы в виде возникновения гиперамилаземии не связано с наличием в анамнезе гастроэнтерологических заболеваний или развитием других тяжелых осложнений послеоперационного периода, а является ответом железы на ишемию и развивается преимущественно у больных с сердечной недостаточностью и пожилого возраста.

Профилактика ОП должна основываться на целенаправленном сборе анамнеза и предоперационном обследовании для выявления заболеваний, провоцирующих ОП. Больным с повышенным риском за 5-7 дней до операции необходимо проводить деконтаминацию желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки, за 1-2 суток до операции и в раннем послеоперационном периоде – антисекреторную терапию. При тенденции повышения панкреатических ферментов в крови назначать антиферментную терапию.

Типичные клинические признаки ОП у больных в раннем послеоперационном периоде маскируются. Диагностика ОП должна основываться на динамическом мониторинге уровня панкреатической амилазы, липазы, а также инструментальных исследованиях – УЗИ. Компьютерная томография должна применяться для диагностики деструктивных форм и других осложнений. Транзиторное повышение уровня амилазы не свидетельствует о развитии ОП и его следует расценивать как ответ на ишемию. После длительных операций следует пролонгировать период парентерального питания, а при развитии ОП – увеличить период голодания. Назначается инфузионная, антибактериальная, антиферментная, антикоагулянтная, симптоматическая терапия, проводится плановое обезболивание, динамический мониторинг, назначаются ингибиторы

протонной помпы. Учитывая основной этиологический фактор ОП в послеоперационном периоде, уместно утверждать, что профилактический прием препаратов, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (допмин) или предотвращающих стаз венозной крови (декстран), улучшают исход у подобных больных.

Глава IV. Осложнения со стороны печени у больных после открытых операций на сердце в раннем госпитальном периоде

С целью изучения частоты и причин возникновения нарушения функции печени у больных, перенесших операцию на сердце, анализа детерминант, клинической значимости этого осложнения и определения путей профилактики было обследовано и пролечено 1516 больных, оперированных в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова в 2008-2013 годах по поводу хронической ишемической болезни и другой патологии сердца. Осложнения со стороны печени в раннем госпитальном периоде обнаружены у 51 (3,3%) больного. Среди них острый токсический гепатит и ишемический стеатогепатит развились у 19 (1,3%) пациентов, различные виды желтух - у 32 (2,1%). Среди последних у 9 больных диагностировали синдром печеночно-клеточной недостаточности. Необходимо отметить, что развитие дисфункции печени являлось следствием хронической сердечной недостаточности, тяжелой операционной травмы, интенсивной медикаментозной терапии, бактериемии. Все перечисленные факторы не проявлялись изолированно, а оказывали комплексное влияние на развитие поражения печени.

4.1. Изучение влияния причинных факторов развития осложнений со стороны печени

4.1.1. Факторы риска развития острых гепатитов

Влияние сопутствующих заболеваний на развитие осложнений со стороны печени в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных и отношение шансов его развития (OR) для каждого из сопутствующих заболеваний представлены в таблице 4.1.

Из таблицы видно, что из всех представленных сопутствующих заболеваний только хронический холецистит и ХДЗП имели статистически

достоверное преобладание в основной группе больных ($p < 0,05$). Среди пациентов с ХДЗП подавляющее большинство имело стеатоз печени, который развивался на фоне хронической сердечной недостаточности. Частота встречаемости остальных заболеваний в обеих группах не имела достоверного предпочтения. Анализ значений OR позволяет утверждать, что максимальный риск возникновения дисфункции печени наблюдался у больных хронической сердечной недостаточностью. Этот показатель превышал аналогичный для ХДЗП в 3 раза, для хронического холецистита - в 5,2 раза.

Таблица 4.1.

Частота сопутствующих заболеваний в группах и относительный шанс развития гепатитов

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	10,5	6,0	0,67	0,41	1,84
ЖКБ	0	2,9	0,56	0,45	-
Хронический холецистит	21,4	7,0	5,52	0,02	3,53
Сахарный диабет	1,6	7,4	1,51	0,22	0,36
Хронический гастрит	57,9	55,1	0,06	0,80	1,12
Хронический дуоденит	21,1	15,6	0,42	0,52	1,44
Язвенная болезнь	5,30	11,6	0,73	0,39	0,42
Оперированный желудок	0	0,90	0,17	0,68	-
ХДЗП	26,3	5,60	14,53	0,000	6,0
Гастроэнтерологических заболеваний нет	26,3	28,80	0,06	0,81	0,88
Хроническая сердечная недостаточность	52,6	38,9	14,89	0,22	17,46

Влияние возраста и отрицательных факторов оперативного лечения на развитие гепатитов в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие гепатитов

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	58,6±10,3	233,8±52,1	125,6±35,9	58,2±28,9
Сравнения	55,9±10,1	216,4±55,2	83,7±29,2	48,2±22,2
p	0,024	0,01	0,001	0,000

Приведенные данные свидетельствуют, что средний возраст больных имел достоверное увеличение в основной группе больных ($p < 0,05$). Зависимость развития дисфункции печени от возраста наглядно продемонстрирована на рисунке 4.1.

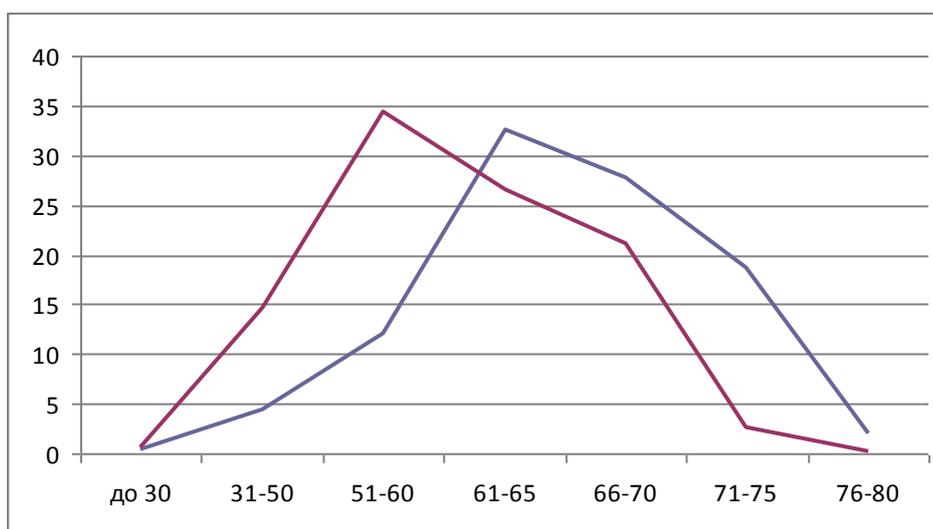


Рис. 4.1. Распределение больных в группах по возрасту. Синей линией показано распределение больных по возрасту основной группы, красной – группы сравнения.

Еще более достоверные различия получены среди показателей общего времени оперативного лечения, времени ИК и сроков пережатия аорты. Влияние отрицательных факторов послеоперационного периода на развитие гепатита и отношение шансов его развития в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Частота неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода в группах и относительный шанс развития гепатита

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа (n=19)	Группа сравнения (n=1497)			
Рестернотомия	10,5	6,7	0,44	0,51	1,64
Длительная вентиляция легких	31,6	4,9	26,58	0,000	8,86
ДВС-синдром	15,8	1,5	22,57	0,000	12,00
Полиорганная недостаточность	52,6	2,9	134,48	0,000	36,59
Сердечная недостаточность	73,7	10,3	76,22	0,000	24,33
Сепсис	31,6	1,5	90,05	0,000	29,52
Инфаркт миокарда	31,6	2,1	68,51	0,000	21,80

Представленные показатели свидетельствуют о значительном преобладании в основной группе всех перечисленных в таблице осложнений послеоперационного периода. Максимальное значение относительного шанса развития наблюдались при ПОН и развитии сепсиса. Вместе с тем произошло значительное увеличение влияния таких неблагоприятных факторов как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда (OR=24,3 и 21,8, соответственно). Таким образом, проведенный анализ позволяет заключить, что на развитие острого гепатита основное влияние оказывало увеличение времени операции и неблагоприятное течение раннего послеоперационного периода, проявляющееся ПОН, сепсисом, сердечной недостаточностью,

инфарктом миокарда. Определенную причинную роль играло наличие в качестве сопутствующего заболевания ХДЗП.

4.1.2. Факторы риска развития послеоперационной желтухи

Влияние сопутствующих заболеваний на развитие желтухи в послеоперационном периоде и отношение шансов ее развития (OR) для каждого из сопутствующих заболеваний представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4.
Частота сопутствующих заболеваний в группах и относительный шанс развития послеоперационной желтухи

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=1484)			
Хронический панкреатит	8,7	6,0	0,28	0,60	1,48
ЖКБ	0	2,9	0,68	0,40	-
Хронический холецистит	8,7	7,2	0,08	0,78	1,23
Сахарный диабет	4,3	7,3	0,29	0,58	0,58
Хронический гастрит	52,2	55,1	0,08	0,77	0,89
Хронический дуоденит	26,1	15,5	1,91	0,16	1,92
Язвенная болезнь	17,4	11,4	0,80	0,37	1,64
Оперированный желудок, холецистэктомия	8,7	0,7	16,85	0,000	12,81
ХДЗП	4,3	5,9	0,01	0,75	0,72
Синдром Жильбера	7,1	0,1	22,31	0,000	71,0
Гастроэнтерологических заболеваний нет	38,1	28,7	0,90	0,34	1,53
Хроническая сердечная недостаточность	56,3	38,8	2,99	0,08	2,05

Из всех представленных в таблице сопутствующих заболеваний только наличие в анамнезе синдрома Жильбера, перенесенных операций на желудке и холецистэктомия обнаружили достоверное увеличение их влияния в основной группе. Больные хроническим холециститом, хотя и преобладали в основной группе, статистически значимой разницы количества этих больных в сравнении с контрольной группой не было. Примечательно, что больные ЖКБ не встречались в основной группе исследования. Необходимо отметить минимальное влияние на развитие желтухи хронической сердечной недостаточности ($OR=2,05$). Остальные заболевания, включая хронический некалькулезный холецистит и ХДЗП, не показали какую-либо зависимость.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие желтухи показано в таблице 4.5.

Таблица 4.5.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие желтухи

Группы	n	Возраст	Время (мин.)		
			Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	32	58,6±10,3	233,8±52,1	90,2±37,7	58,2±28,9
Сравнения	1484	55,9±10,1	216,4±55,2	80,0±29,5	48,2±22,2
p		0,024	0,01	0,01	0,01

Из таблицы видно, что на развитие желтухи оказывали влияние возраст больных, общее время выполнения операции, длительность ИК и время пережатия аорты ($p<0,05$).

Влияние неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода на развитие желтухи и отношение шансов ее развития представлено в таблице 4.6.

Таблица 4.6.

Частота неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода в группах и относительный шанс развития желтухи

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=1484)			
Рестернотомия	52,2	6,0	76,74	0,000	16,98
Длительная вентиляция легких	39,1	4,8	53,48	0,000	12,86
Полиорганная недостаточность	21,7	3,3	22,38	0,000	7,77
Сердечная недостаточность	47,8	10,6	31,84	0,000	7,77
Сепсис	17,4	1,7	29,75	0,000	12,34
Инфаркт миокарда	13,0	2,3	11,01	0,001	6,43

Развитие желтухи показало существенную зависимость от проведения рестернотомии, длительной ИВЛ и развития таких осложнений как сепсис, ПОН, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Таблица 4.7.

Результат пошагового дискриминантного анализа для осложнений со стороны печени

Переменная (Информативные признаки)	Функции классификации		Коэффициент дискриминантного неравенства*
	Осложнение есть	Осложнения нет	
Полиорганная недостаточность	0,656421	10,32373	9,67
Сердечная недостаточность	1,039144	7,18517	6,15
Значение прогностического неравенства	-0,761360	-5,97884	$\geq 5,22$ **

* Наибольшее значение коэффициента дискриминантного неравенства соответствует наибольшему вкладу в различия между совокупностями.

** Пороговое значение коэффициента.

Для поиска наиболее значимых различий между больными с развившимися осложнениями со стороны печени (желтуха + гепатит) и группой сравнения и придания этим различиям количественной характеристики был проведен дискриминантный анализ. Результат прогнозирования развития данного осложнения представлен в таблице 4.7.

Результат прогнозирования развития осложнений со стороны печени (гепатит + желтуха) представляется в виде суммы дискриминантных коэффициентов: $9,67 + 6,15 \geq 5,22$ (см. таблицу 4.7). Убедительное превышение полученной суммы баллов над величиной порогового значения (5,22) свидетельствует о статистической достоверности проведенного прогнозирования. Таким образом, различие между группой больных с состоявшимся осложнением со стороны печени и группой сравнения определяет развитие в основной группе полиорганной и сердечной недостаточности. Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность развития осложнений со стороны печени составляет 87,9%.

Таблица 4.8.

Ранговые корреляции Спирмена

Факторы	Значения коэффициента корреляции (ρ)
Длительная вентиляция	0,132506
Рестернотомия	0,017042
ДВС-синдром	0,122111
Полиорганная недостаточность	0,298230
Сердечная недостаточность	0,224595
Сепсис	0,243965
Инфаркт миокарда	0,212720
Возраст	-0,006599
Время операции	0,087787
Время ИК	0,083866

Для определения силы связи между факторами риска и развитием осложнений со стороны печени был проведен корреляционный анализ посредством вычисления коэффициентов корреляции рангов Спирмена (ρ). Сила связи между поражением печени с одной стороны и неблагоприятными факторами операции, раннего операционного периода, возраста больных с другой - представлена в таблице 4.8.

Статистически значимые коэффициенты корреляции в таблице 4.8 отмечены жирным шрифтом. Наибольшие значения ρ свидетельствуют о большей силе связи и доказывают, что появление одного фактора вызывает систематическое появление второго. Корреляционный анализ показал, что развитие поражения печени имеет корреляционную связь (в порядке убывания) с ПОН, сепсисом, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, временем операции.

4.2. Клинические особенности осложнений со стороны печени у больных в раннем госпитальном периоде после кардиохирургических операций

4.2.1. Клинические особенности острого гепатита

Гепатиты наблюдали у 19 (1,3%) из обследованных нами 1516 больных. Развитие этого осложнения во времени после операции представлено в таблице 4.9.

Таблица 4.9.

Время развития острого гепатита после операций на сердце

	Время после операции (сутки)										Всего
	1	2	3	4	5	6	7	9	12	>14	
К-во осложнений	0	4	3	1	0	1	0	2	5	3	19

Как следует из таблицы, в течение двух недель послеоперационного периода наблюдалось две волны подъема частоты нарушения функции

печени у прооперированных больных. Первый максимальный подъем количества осложнений наблюдался на второй-третий дни после операции, второй – на конец второй недели. В целом в течение первых 4-х суток после операции нарушения функции печени наблюдались у 8 больных, в период от 5 до 14 суток и более – у 11.

Анализ историй болезни этих 19 больных показывает, что часть из них (5 больных) поступила в клинику с явлениями стеатоза печени. Эти больные длительное время страдали хронической сердечной недостаточностью с пониженной фракцией сердечного выброса. С первого дня после операции патология печени проявлялась исключительно лабораторными показателями. Было характерно повышение трансаминаз (АСТ, АЛТ) от трех и более норм, билирубина (общего - от 45 мкмоль/л и выше и конъюгированного – от 15 мкмоль/л и выше), ГГТП выше трех норм, ЩФ выше полутора норм, ЛДГ более полутора норм, снижение сывороточного белка (альбумина) до 30 г/л и менее. При коррекции гемодинамических нарушений через 7-10 дней происходило быстрое и полное восстановление лабораторных показателей. При лучевых методах исследования (УЗИ, СКТ) у этих больных выявляли признаки жировой перестройки паренхимы печени разной стадии.

У другой части пациентов (5) наряду с существующей в анамнезе хронической сердечной недостаточностью имело место существенное увеличение длительности операции, причина которой заключалась в большом объеме операции (протезирование двух клапанов, выполнение сочетанных операций), или развитии осложнений как во время операции, так и в первые дни послеоперационного периода в виде острой сердечной недостаточности, остановки сердца, возникновения аритмии, кровотечения, развития гнойных осложнений, сепсиса. В ряде случаев возникала необходимость выполнения рестернотомии (4 больных). Все это значительно увеличивало время операции и утяжеляло операционную травму.

У 9 больных осложнение развилось в ответ на интенсивную терапию антимикробными, нестероидными противовоспалительными, антиэпилептическими, инотропными и другими препаратами. Наряду с токсическим действием лекарственных препаратов, у этих больных на развитие гепатита также оказывали влияние ишемия, операционная травма, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность. Критериями диагностики лекарственного поражения печени являлись трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина с преобладанием конъюгированных фракций; повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, возможно ЩФ, но не более 2 норм отражало картину некрозов гепатоцитов с интралобулярным холестазом; повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, а также ЩФ в 2 и более раз указывало на некрозы гепатоцитов с экстралобулярным (дуктулярным) холестазом.

Таким образом, поражение печени – сравнительно частая причина послеоперационных нарушений биохимических показателей. При лабораторных исследованиях отмечается значительное повышение активности трансаминаз сыворотки и увеличение протромбинового времени. Большинство исследователей связывают это состояние со снижением печеночной перфузии и гипоксией [9, 21, 28, 55, 82, 186, 190]. Как следствие, возникают прекращение окислительного фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушение функции мембран и синтеза белка, ионного баланса гепатоцитов, гипогликемия, расстройства коагуляции, прогрессирующая холестатическая желтуха, энцефалопатия [162]. Общее обезболивание, интенсивная терапия синдрома ПОН вызывают другую проблему – лекарственное поражение печени. К настоящему времени зарегистрировано около 1000 препаратов, обладающих способностью вызывать поражение печени, причем 40 из них могут провоцировать острую печеночную недостаточность ОНП [96]. Отмечено, что ОНП протекает с высокой летальностью (58,6%). Механизм действия прямых гепатотоксинов

заключается в непосредственном повреждении клеточных структур, денатурации белков, активации перекисного окисления липидов. Следствием этих повреждений является некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени [107]. Лекарственные поражения печени не имеют характерной клинической картины. Тяжесть течения варьирует от бессимптомного до тяжелого, с развитием ОНП [100]. Таким образом, дисфункция печени у больных в раннем послеоперационном периоде является клинической проблемой, оказывающей существенное влияние на исход хирургического лечения. Это диктует необходимость дальнейшего изучения причин ее возникновения, вопросов профилактики и лечения.

Хотя дисфункция печени имеет многообразный и сочетанный характер, проведенное нами исследование позволило выделить несколько основных вариантов поражения печени.

1. Преимущественно гипоксический (или ишемический) стеатогепатит (5 больных). Возникал у лиц с хронической сердечной недостаточностью на фоне существовавшего неалкогольного стеатогепатита, ассоциированного с хронической недостаточностью кровообращения. Проявлялся резким повышением лабораторных тестов в первые дни после операции. Было характерно значительное повышение трансаминаз (более 1000 ед/л), аналогичное повышение ЛДГ (АЛТ/ЛДГ менее 1,5), значительное повышение билирубина (в 4 раза), ГГТП и щелочной фосфатазы (в 1,5-2 раза), что соответствовало клинико-лабораторной картине острого гепатита с интралобулярным холестазом высокой степени активности. При коррекции гемодинамических нарушений через 7-10 суток происходило быстрое и полное восстановление лабораторных показателей. Пусковым моментом являлась ишемия, вызванная длительным ИК, анемией, сердечной недостаточностью. У умерших больных на вскрытии обнаруживали центральный некроз печеночной долики – зона 3 [162].

В развитии гепатита после открытых операций на сердце участвуют многие факторы. В период до операции наиболее важным способствующим фактором является повышение давления в правом предсердии, отражающее степень печеночного полнокровия. Очевидно, что именно наличие тяжелой сердечной недостаточности предрасполагает к развитию ОНП после ИК. Эту причину разделяют многие авторы. Так, Козлов В.К. (2007) подтверждает, что среди пациентов с полнокровием печени вследствие сердечной недостаточности или недостаточности трехстворчатого клапана, частота послеоперационной ОНП существенно выше. Wang M.J. и соавт. (1994) выдвигают идею, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью в предоперационном периоде повышается давление в правом предсердии, и способность полнокровной печени выводить билирубин снижается. Эту же точку зрения разделяют и другие авторы [137].

2. Острый гепатит смешанного генеза (гипоксический + токсический). Развивался у 5 больных с тяжелой операционной травмой, обусловленной длительной операцией, медикаментозной терапией, а также ишемией, вызванной ИК. Возникал в первые сутки после операции. Печеночная дисфункция обычно возникала после сердечно-сосудистой, легочной и почечной недостаточности. Для больных с ОНП было характерно нарушение функции печени с высокой летальностью, которая определялась не повреждением печени, а вызвавшей его причиной. В основе развития данного осложнения лежали снижение печеночной перфузии, гипоксия, лактат-ацидоз, повышение уровней сывороточных АЛТ и АСТ [136].

3. Гепатит преимущественно токсический (лекарственный). Развился у 2 больных. Возникал на 7-10 сутки на фоне интенсивной медикаментозной терапии в послеоперационном периоде. Интенсивная фармакотерапия – обычное явление в реанимации. В то же время тяжело больные не имеют достаточных физиологических резервов для сопротивления побочным эффектам некоторых препаратов. Лекарственный гепатит развивался в ответ

на терапию антимикробными препаратами, нестероидными противовоспалительными, антиэпилептическими и иммуносупрессивными, инотропными и другими. Сердечные препараты сопряжены со многими типами повреждения печени вследствие изменений, которые они оказывают на системный артериальный кровоток. К таким повреждениям относятся: гранулематозный гепатит (квинидин, метилдопа, гидралазин), фиброз (амиодарон), острый гепатит (амиодарон, верапамил, дилтиазем, лабеталол, атенолол, пропранолол, лизиноприл, эналаприл, каптоприл, квинидин, гидралазин), хронический гепатит (метилдопа, статины), холестаз (нифедипин, хлорталидон, дизопирамид) или смешанные изменения (тиклодипин, прокаинамид) [98]. Среди антимикробных препаратов эритромицин, клиндамицин, сульфаниламиды, оксациллин, амфотерицин В, кетоконазол и нитрофурантоин обладают гепатотоксичным эффектом. Смешанное холестатическое и цитотоксическое воздействие на печень замечено у фенитоина, галотана, циклопропана. Наконец, известны случаи острого жирового гепатоза при избыточном вливании глюкозы после передозировки инсулина (гипогликемический шок). Это осложнение обратимо, если инфузия глюкозы прекращается [86, 99].

4. Острый гепатит, развивающийся на фоне сепсиса. Диагностирован у 7 больных. При сепсисе резкий рост количества бактерий в кишечнике, их транслокация и токсинов через кишечную стенку в портальный кровоток вызывало активацию купферовских клеток с выбросом провоспалительных цитокинов, воздействующих на ядро гепатоцита. Купферовские клетки, увеличиваясь в размерах, ведут к частичной обструкции синусоидов. Повышаются циркулирующие уровни эндотелина, эндотелий зависимого фактора вазоконстрикции, вызывая сокращение постсинусоидальных сфинктеров. В результате возрастают синусоидальное сопротивление и давление в портальной системе. В норме NO оказывает малое влияние на портальный кровоток, однако это влияние, по-видимому, резко возрастает в

условиях эндотоксемии и ответа эндотелия портальной системы, когда NO играет центральную роль в поддержании печеночной синусоидальной микроциркуляции. В условиях сепсиса резко уменьшается сопротивление в системе печеночной артерии и в то же время повышается в венозной системе. Происходит перераспределение регионального объема кровотока с доминированием венозной его части. Главным проявлением этого является увеличение объема крови во внутренних органах, отек и возрастающие потери в третье пространство, что в немаловажной степени способствует возникновению септической гиповолемии. Несмотря на максимальное компенсаторное расширение печеночной артерии вследствие эндотоксемии, потеря механизмов активного контроля ведет к неполной компенсации уменьшенного портального и системного кровотока. Таким образом, при сепсисе, несмотря на компенсаторные механизмы сосудистой печеночной системы, возникает относительная ишемия печени в условиях повышенного печеночного метаболизма. Насыщение крови кислородом при этом снижено. Парциальное давление кислорода в центральной зоне ниже, чем на периферии печеночной доли. Этим объясняется большая уязвимость центральных гепатоцитов по отношению к гипоксии, часто приводящей к некрозу [50].

Основными лабораторными критериями диагностики дисфункции печени при сепсисе являются: гипербилирубинемия, повышение уровня трансаминаз от 2 норм и более, гипопротеинемия, гипофибриногенемия. При гистологическом исследовании печени обнаруживали неспецифический гепатит, сопровождающийся среднезональным и периферическим некрозом. Наблюдался выраженный холестаза, в тяжёлых случаях со сгущением желчи внутри расширенных и пролиферирующих портальных и перипортальных желчных протоков [120, 273].

4.2.2. Клинические особенности послеоперационной желтухи

Послеоперационная желтуха развивалась вследствие того, что печень, подвергнутая артериальной гипотензии (шок), гипоксии, гипотермии или хроническому венозному полнокровию, неспособна связать и вывести из организма билирубин, поступающий извне при массивной гемотрансфузии. В возникновении послеоперационной желтухи участвует, в основном, конъюгированный билирубин. Снижение способности печени контролировать уровень билирубина, наряду с повышением уровня непрямого билирубина вследствие гемолиза эритроцитов, объясняет высокую частоту гипербилирубинемии после операции. Нами замечена четкая взаимосвязь между развитием желтухи и видом операции, поскольку тяжелая дисфункция печени наступала гораздо чаще после протезирования митрального клапана или протезирования нескольких клапанов, что, разумеется, требовало больше времени и объема гемотрансфузии, чем при АКШ. Основным фактором, ответственным за развитие гемолитической желтухи, является количество перелитой крови.

В послеоперационном периоде различные формы желтухи (надпеченочная, паренхиматозная и подпеченочная) развивалась у 32 (2,1%) больных. У 23 из них она была связана с гемолизом эритроцитов, с холестазом – внутрипеченочным (интралобулярным или экстралобулярным) и внепеченочным. У 9 больных диагностировали синдром печеночно-клеточной недостаточности.

Появление послеоперационной желтухи по времени после операций представлено в таблице 4.10. Как видно из таблицы в послеоперационном периоде наблюдалось два пика развития желтухи. Первый пик наблюдался с первых по третьи сутки после операции (15 больных), второй – с 9 по 14 сутки (13 больных). После появления желтуха нарастала на 4-10 сутки после операции, достигая значений 410 - 684 мкмоль/л, и снижалась на 14-18 сутки. Анализ причин послеоперационной желтухи представлен в таблице 4.11.

Характерно, что в первые 2-3 суток после операции билирубин повышался в рамках синдрома гемолиза,

Таблица 4.10.

Развития послеоперационной желтухи во времени

	Время после операции (сутки)										Всего
	1	2	3	4	5	6	7	9	12	>14	
К-во осложнений	3	8	4	1	0	2	1	4	6	3	32

Таблица 4.11.

Причины и частота послеоперационной желтухи

Вид желтухи	Основные причинные факторы	Частота	
		Абс	%
Гемолитическая (надпеченочная)	Массивная гемотрансфузия и травма (гематома).	13	40,6
Паренхиматозная (печеночная)	Сепсис, полиорганная недостаточность длительное парентеральное питание, травма, длительное время операции, длительное ИК, длительная интенсивная (медикаментозная) терапия.	9	28,1
Механическая, (подпеченочная)	Длительное парентеральное питание, синдром Мирризи, холелитиаз, сладж-синдром, острый панкреатит.	10	31,3
Всего		32	100

причиной которого являлась массивная гемотрансфузия. При этом наблюдалось повышение уровня билирубина преимущественно за счет непрямой фракций. Этот вид желтухи наблюдали у 13 больных. Желтуха на основе вне- или внутриклеточного холестаза не имела определенной привязки ко времени после операции и наблюдалась во временном промежутке от 3 до 14 суток и более. Причинами внепеченочного холестаза

являлись билиарный сладж-синдром (4 больных), холелитиаз (1 больной), синдром Мирриси (2 больных), развитие острого панкреатита (3 больных). У больных с холестазом в анализах крови отмечалось повышение ЩФ, ГГТП, холестерина, билирубина преимущественно за счет прямой фракции. В случаях развития печеночно-клеточной недостаточности (9 больных) желтуха являлась следствием токсического воздействия (эндо- и экзотоксины) на печеночные клетки и возникала вслед за развитием сепсиса, ПОН, на фоне длительного парентерального питания, операционной травмы. У этих больных в анализах крови отмечалось повышение билирубина, трансаминаз, снижение общего белка, альбумина, холестерина, ПТИ, фибриногена, повышения ПТ и МНО.

Пожилые пациенты в большей степени были подвержены риску развития послеоперационной желтухи. Среди других факторов, также оказывающих влияние на повышение билирубина, следует указать продолжительность ИК, хроническое венозное полнокровие печени, низкую фракцию выброса, интраоперационную гипотензию, почечную недостаточность.

Особенности развития нарушений функции печени в послеоперационном периоде демонстрирует представленный ниже клинический пример.

Клиническое наблюдение 4.1.

Больной А. 47 лет, история болезни № 10295, поступил 20.07.09 с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке (подъем на 1/2-1 этаж), периодически отеки голеней, сердцебиение, перебои в работе сердца, частые приступы удушья в ночное время.

Anamnesis morbi: ревматизм диагностирован в детском возрасте. Впервые порок - митральная недостаточность - выявлен в 17-летнем возрасте при постановке на воинский учет. Постоянно наблюдался у кардиолога по месту жительства, проводилась профилактика ревматизма, кардиотропная терапия. На фоне проводимого лечения

чувствовал себя относительно удовлетворительно. Ухудшение состояния с декабря 2008 года – резко выросла одышка, появились приступы удушья в ночное время. Проходил лечение в стационаре по месту жительства. При ЭхоКГ выявлено прогрессирование порока, нарастание недостаточности митрального клапана. Учитывая ухудшение состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам, усиление одышки, направлен для оперативного лечения.

Общее состояние при поступлении тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Нормального питания. Кожные покровы и слизистые оболочки нормальной окраски и влажности. Пастозности голеней и стоп нет. Опорно-двигательная система без патологии. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. В легких перкуторно: ясный легочный звук. ЧД 17 мин. При аускультации: дыхание везикулярное, проводится над всеми отделами. Хрипов нет. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости сердца не расширены. Пульс аритмичный, не напряжен, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца приглушены, отмечается выраженный систолический шум с максимумом выслушивания на верхушке. ЧСС 85 в мин., АД 110/75 мм рт. ст. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника отчетливая. Физиологические отправления самостоятельные, регулярные, без особенностей.

При ЭхоКГ от 20.07.09: глобальная систолическая функция умеренно снижена, региональная систолическая функции не нарушена. Створки аортального клапана фиброзно изменены, регургитация 1-2 ст., градиент на АК средний – 4 мм рт. ст., максимальный - 7 мм рт. ст. МК - створки утолщены, фиброзно изменены. Умеренные спаяния по комиссурам. Нарушение коаптации створок. Задняя створка практически неподвижна. Регургитация 3 ст., перешеек 6-7 мм. Градиент на клапане ср. – 7,9 мм рт. ст. ТН-1 ст., давление в ЛА систолическое – 37 мм рт. ст.

Рентгенография легких – без патологии. ЭГДС от 07.07.09 – поверхностный гастрит. УЗИ органов брюшной полости – без признаков патологии. КАГ от 21.07.09 – поражения коронарных артерий не выявлено. Общий анализ крови, мочи от 20.07.09 – без значимой патологии. Биохимический анализ крови от 20.07.09 – без значимой патологии.

Учитывая данные объективных, лабораторных и инструментальных исследований, больному установлен предоперационный диагноз: Хроническая ревматическая болезнь сердца. Митрально-аортальный порок. Митральная недостаточность 3 ст. Гемодинамически малозначимая аортальная недостаточность 1-2 ст. Нормо-тахисистолическая форма мерцательной аритмии. Легочная гипертензия. Атриомегалия ЛП.

Осложнения: НК IIб ст. III ФК.

Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит.

Учитывая характер порока, прогрессирование порока, усугубление общего состояния больного, прогрессирование сердечной недостаточности, бесперспективность консервативной терапии, больному 23.07.09 выполнена операция: протезирование митрального клапана протезом МЕДИНЖ-31 в условиях ИК и гипотермической перфузии с применением антеградной фармако-холодовой кардиopleгии. Продолжительность операции: 300 мин. Время ИК: 90 мин. Зажим на аорте: 42 мин.

Послеоперационный период протекал крайне тяжело, с явлениями тяжелой сердечной, легочной и присоединившейся печеночной и почечной недостаточности. Это потребовало проведения в ОАР(ИТ) массивной инотропной поддержки, продленной ИВЛ, а также заместительной, детоксикационной и корригирующей терапии.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось: нарастали дозы инотропных препаратов. С 26.07.09 появились признаки прогрессирующей почечной недостаточности, острой печеночной недостаточности с биохимическими признаками цитолиза (АЛТ 1060 Ед/л, АСТ 2080 Ед/л). Установлен диагноз: Токсический гепатит. Учитывая нарастание мочевины, креатинина, снижение темпа диуреза, установлен диагноз: Острая ишемическая нефропатия на фоне кардиогенного шока.

Состояние больного продолжало прогрессивно ухудшаться и на фоне прогрессирующей, не поддающейся коррекции сердечной и дыхательной недостаточности, нарастания явлений полиорганной недостаточности в 15 часов 28.07.09 произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 40 мин. безуспешны, в 15 час. 40 мин. 28.07.09 констатирована биологическая смерть больного.

Посмертный диагноз:

Основной.: Хроническая ревматическая болезнь сердца.

Сочетанный: Митрально-аортальный порок. Тяжелая митральная недостаточность 3 ст. Гемодинамически малозначимая аортальная недостаточность 1-2 ст. Нормо-тахисистолическая форма мерцательной аритмии. Легочная гипертензия. Атриомегалия ЛП.

Операция: протезирование митрального клапана протезом МЕДИНЖ-31 в условиях ИК и ФХКП (23.07.09).

Осложнения: Кардиогенный шок от 23.07.09. Острая ишемическая нефропатия. Острый токсический гепатит. Полиорганная (острая сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, печеночная) недостаточность. НК IIб-III ст. III ФК.

Сопутствующий: Хронический гастрит.

В представленном наблюдении причиной развития острого гепатита явились ишемия печени и присоединившиеся в послеоперационном периоде явления тяжелой сердечной, легочной и почечной недостаточности. Это потребовало проведения в ОАР(ИТ) массивной инотропной поддержки, продленной ИВЛ, а также заместительной, детоксикационной и корригирующей терапии, которая в дополнение к ишемическому фактору вызвали массивное токсическое воздействие на печень.

4.2.3. Лечение и профилактика нарушений функции печени

В условиях реанимации лечение осложнений со стороны печени было направлено на борьбу с сопутствующими осложнениями, влияющими на состояние печени. К ним в первую очередь относятся сердечная, полиорганная недостаточность, сепсис. Необходимо создание оптимальных условий для регенерации печени и компенсации ее функции, в частности, обеспечение необходимым количеством энергии, достаточным синтезом белка и усилением в печени процессов детоксикации. Лечение имело определенные особенности в зависимости от вида гепатита.

Лечение и профилактика лекарственного гепатита. Основывалась на рациональном использовании медикаментозных средств и мониторинге вероятных побочных эффектов, ограничении дополнительных гепатотоксичных влияний. Как и многие исследователи, мы использовали гепатопротекторы на фоне продолжительной массивной лекарственной терапии. В ограничении медикаментозного повреждения печени показало эффективность также использование всевозможных антиоксидантов, в том

числе препаратов растительного происхождения. Из этой группы обычно применяли средства из пятнистой расторопши (силимарин). Целесообразно использовать препараты из категории эссенциальных фосфолипидов, что, вероятно, снижает возможность перекисного окисления липидов и предохраняет мембраны гепатоцитов от повреждения. Их эффективность доказана российскими учеными (Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., 2012).

Лечение лекарственного гепатита.

- Полная отмена лекарства, которое стало причиной развития гепатита (по согласованию с лечащим врачом), и подбор менее гепатотоксичного препарата.
- Инфузионная детоксикационная терапия.
- Прием гепатопротекторов, к которым относят адеметеонин (в/в), эссенциале Н (в/в).

Лечение и профилактика гипоксического (ишемического) гепатита:

- Коррекция гемодинамических нарушений до и после кардиохирургических операций, другими словами – устранение основной причины гепатита. В большинстве случаев функция печени полностью восстанавливается.
- Прием гепатопротекторов (адеметеонин).

Лечение гепатита с холестатическим компонентом и/или осложнившегося печеночно-клеточной недостаточностью:

- Инфузионная детоксикационная терапия.
- Прием гепатопротекторов (гептрал, УДХК).

- В лечении синдрома печеночно-клеточной недостаточности (гипербилирубинемия более 200 мкмоль/л) использовали метод экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, гемоультрафильтрация), применяли пульс-терапию кортикостероидами, а при присоединении

печеночной энцефалопатии – L-орнитина L-аспартат парентерально. При выраженном снижении синтетической функции печени проводили переливание раствора альбумина, СЗП.

- Профилактика и лечение доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии (синдром Жильбера) заключались в следующем: операция не противопоказана при уровне общего билирубина 40-45 мкмоль/л; в случаях превышения указанного значения билирубина в крови показан прием фенобарбитала 0,1 г/сут. курсом на 7-10 дней.

В нашем исследовании лечение гепатита и других сопутствующих осложнений привело к благоприятному исходу у 11 больных. У 8, несмотря на проводимое лечение, наступил летальный исход. Летальный исход был вызван другими сопутствующими осложнениями - это сердечная, полиорганная недостаточность, сепсис. В таблице 4.12. представлены осложнения, которые провоцировали развитие гепатита у наблюдаемых пациентов, а также частота и причины наступившего летального исхода.

Таблица 4.12.

Исходы гепатита у больных после кардиохирургических операций

Сопутствующее осложнение	Количество	Исход осложнения	
		Благоприятный	Неблагоприятный
Сердечная недостаточность	4	2	2
Инфаркт + сердечная недостаточность	1	0	1
Полиорганная и сердечная недостаточность	7	4	3
Сепсис + полиорганная недостаточность	7	5	2
Всего	19	11	8

Таким образом, частота развития гепатита у больных после операций на сердце составила 1,25%, желтухи – 2,1%. Из сопутствующих заболеваний

на развитие нарушений функции печени оказывали влияние наличие сердечной недостаточности, в несколько меньшей мере - ХДЗП и перенесенные операции по удалению желчного пузыря. Возраст больных более 70 лет, длительное время операции и ИК также показали достоверное увеличение в группе больных с развившимся осложнением и являлись предикторами развития этого осложнения. Немаловажную роль показало проведение рестернотомии и длительной вентиляции легких. Однако решающее значение на развитие нарушений функции печени оказывали другие осложнения раннего послеоперационного периода – это развитие сепсиса, полиорганной и сердечной недостаточности. Хотя дисфункции печени имела многообразный и сочетанный характер, проведенное нами исследование позволило выделить несколько основных факторов, способствующих ее развитию. Это гипоксия, бактериемия, экзо- и эндотоксемия.

В послеоперационном периоде отмечено два пика развития желтухи. Первый пик наблюдался с первого по третий дни после операции, второй – с девятого по четырнадцатый дни. Анализ причин послеоперационной желтухи позволяет утверждать, что в первые 2-3 суток после операции билирубин повышался в рамках синдрома гемолиза, причиной которого являлась массивная гемотрансфузия. Желтуха в рамках вне- или внутрипеченочного холестаза не имела определенной привязки ко времени и наблюдалась в промежутке от 3 до 14 суток и более. В случаях развития печеночно-клеточной недостаточности желтуха являлась следствием токсического воздействия (эндо- и экзотоксины) на печеночные клетки и возникала вслед за развитием сепсиса, полиорганной недостаточности, на фоне длительного парентерального питания, операционной травмы.

Глава V. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта у больных после открытых операций на сердце в раннем госпитальном периоде

Осложнения со стороны ЖКТ в раннем госпитальном периоде развились у 117 больных. Из них острый гастрит - у 18, стресс-язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – у 20, острый колит – у 4, желудочно-кишечная диспепсия – у 75 больных.

5.1. Оценка причинных факторов развития повреждений желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических больных в раннем госпитальном периоде

В задачу исследования входило изучение неблагоприятных факторов анамнеза, определение влияния отрицательных факторов операции и определение органических расстройств раннего послеоперационного периода, которые могли провоцировать развитие осложнений.

5.1.1. Факторы риска развития острого гастрита

Из 18 больных с осложнением “острый гастрит” эрозивная форма обнаружена у 12, геморрагическая – у 6. Таким образом, в основную группу исследования было включено 18 больных. Оставшиеся 1498 больных составили группу сравнения. Из неблагоприятных факторов, которые могли бы провоцировать развитие острого гастрита в послеоперационном периоде, мы учитывали наличие в анамнезе такие сопутствующие заболевания как хронический панкреатит, ЖКБ, хронический холецистит, хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перенесенные операции на ЖКТ, ХДЗП,

сахарный диабет, сердечная недостаточность. Частота выявления неблагоприятных факторов в анамнезе больных основной группы и группы сравнения представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1.

Частота выявления сопутствующих заболеваний в группах

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	16,7	6,0	2,37	0,12	3,1
ЖКБ	0	2,9	0,35	0,55	-
Хронический холецистит	16,7	7,2	0,80	0,37	2,59
Сахарный диабет	0	7,4	0,95	0,33	-
Хронический гастрит	75,0	54,9	1,94	0,16	2,46
Хронический дуоденит	41,7	15,5	6,16	0,01	3,89
Язвенная болезнь	33,3	11,4	2,82	0,09	3,88
Оперированный желудок	0	9,0	0,10	0,75	-
ХДЗП	33,3	5,7	16,47	0,001	8,33
Гастроэнтерологических заболеваний нет	25,0	28,8	0,08	0,77	0,82
Хроническая сердечная недостаточность	33,3	39,1	0,17	0,68	0,78

Из представленной таблицы видно, что статистически значимая разница в частоте сопутствующих заболеваний в группах наблюдалась лишь относительно наличия в анамнезе ХДЗП (значение $\chi^2=16,47$ при $p<0,05$) и хронического дуоденита ($\chi^2=6,16$ при $p<0,05$). Минимальный риск возникновения острого гастрита наблюдался у больных, которые имели в анамнезе хронический панкреатит, хронический гастрит, язвенную болезнь ($p>0,05$, но OR в интервале от 2,46 до 3,88). Остальные перечисленные в

таблице заболевания встречались только в группе сравнения. Сопоставление встречаемости большинства сопутствующих заболеваний у больных эрозивной и геморрагической формой острого гастрита также не показало различий. Вместе с этим необходимо отметить значительное увеличение геморрагической формы острого гастрита у больных с наличием хронической сердечной недостаточности (таблица 5.2).

Таблица 5.2.

Частота возникновения эрозивной и геморрагической форм острого гастрита в раннем послеоперационном периоде у больных с хронической сердечной недостаточностью

Осложнение	Относительная частота(%)	OR	χ^2	p
Эрозивный гастрит	35,3	0,78	4,96	0,02
Геморрагический гастрит	83,3	7,85		

Интересные данные были также получены при сопоставлении возраста и отрицательных факторов операции у больных с осложнением в виде эрозивной и геморрагической форм острого гастрита (табл. 5.3 и 5.4). У больных, получивших такое осложнение как эрозивный гастрит, продолжительность операции, время ИК и длительность пережатия аорты не имели достоверного отличия от аналогичных показателей группы сравнения ($p > 0,05$).

Таблица 5.3.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие эрозивного гастрита

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	60,3±7,1	229,0±27,4	84,2±29,9	62,6±25,9
Сравнения	55,9±10,1	217,2±55,2	95,6±30,1	48,6±22,6
p	0,14	0,50	0,10	0,32

Таблица 5.4.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие острого геморрагического гастрита

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	59,0±7,8	273,7±58,1	116,4±33,6	83,2±20,1
Сравнения	56,9±10,1	217,1±55,1	84,2±29,9	48,6±22,6
р	0,47	0,04	0,01	0,02

В то же время геморрагическая форма острого гастрита сопровождалось статистически значимым увеличением всех временных показателей операции ($p < 0,05$). Средний возраст не имел значения для развития как эрозивной, так и геморрагической форм.

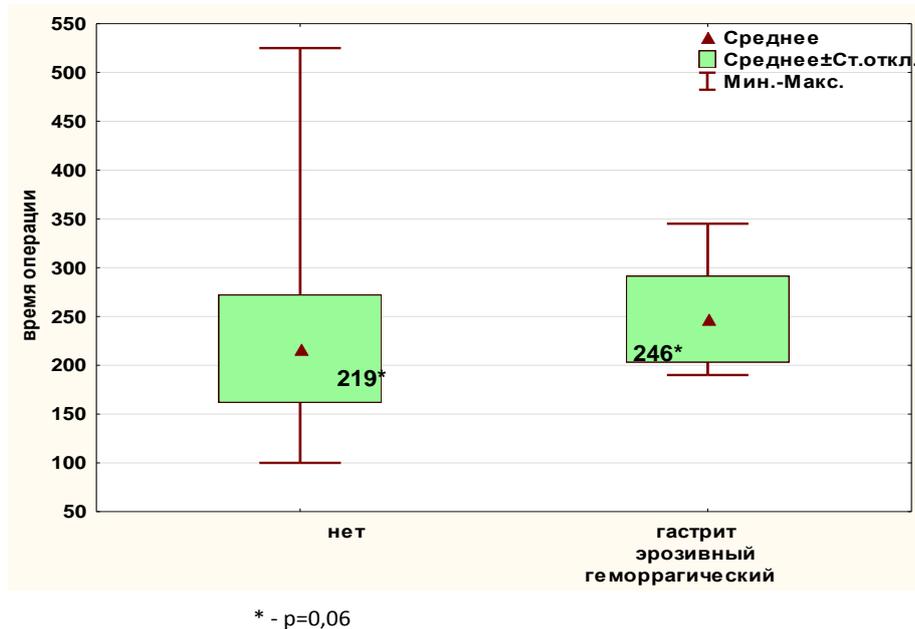


Диаграмма 5.1. Рассеивание по возрасту больных в группе с осложнением “острый гастрит” и в группе сравнения.

Сопоставление времени операции у всех больных с осложнением “острый гастрит” и группы сравнения представлено на диаграмме 5.1. Из

диаграммы следует, что осложнение “острый гастрит” встречалось у больных, которым операции выполнялись в довольно компактном временном интервале, общее время выполнения всех операций укладывалось в интервал от 200 до 350 минут.

Влияние органных осложнений раннего послеоперационного периода на развитие эрозивного и геморрагического гастритов и отношение шансов их развития (OR) представлено в таблицах 5.5 и 5.6.

Таблица 5.5.

Органные расстройства раннего послеоперационного периода в группе больных с осложнением “эрозивный гастрит” и в группе сравнения

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	41,7	6,5	23,49	0,001	10,34
Длительная вентиляция легких	33,3	5,1	19,01	0,000	9,38
Полиорганная недостаточность.	25,0	3,4	16,13	0,000	9,47
Сердечная недостаточность	16,7	11,1	0,38	0,54	1,60
Сепсис	25,0	1,7	34,28	0,001	18,90
Инфаркт миокарда	16,7	2,3	10,26	0,001	8,38

Анализ органных расстройств раннего послеоперационного периода показал, что развитие эрозивного гастрита проходило синхронно с другими осложнениями, которые являлись фоном или промотором острого гастрита. Среди них ведущее значение имело развитие сепсиса (OR=18,9), выполнение рестернотомии по поводу кровотечения в раннем послеоперационном периоде (OR=10,34), развитие ПОН (OR=9,47), проведение длительной ИВЛ (OR=9,38), развитие инфаркта миокарда (OR=8,38).

Органые расстройства раннего послеоперационного периода в группе больных с осложнением “геморрагический гастрит” и в группе сравнения

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	33,3	6,6	6,78	0,009	7,04
Длительная вентиляция легких	0	5,3	0,34	0,50	-
Полиорганная недостаточность	0	3,6	0,22	0,64	-
Сердечная недостаточность	33,3	11,0	3,00	0,08	4,03
Сепсис	0	1,9	0,12	0,73	-
Инфаркт миокарда	16,7	2,4	5,11	0,02	8,18

В противоположность сказанному, развитие геморрагического гастрита чаще проходило синхронно с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, а также после выполнения рестернотомии. Другие расстройства раннего послеоперационного периода не оказывали существенного влияния на развитие данного осложнения.

Прогнозирование развития острого гастрита посредством пошагового анализа дискриминантных функций представлено в таблице 5.7.

Результат прогнозирования развития острого гастрита представляется в виде суммы дискриминантных коэффициентов: $1,93+4,55+4,05+4,52>1,81$. Убедительное превышение полученной суммы баллов над величиной порогового значения (1,81) свидетельствует о статистической достоверности проведенного прогнозирования. Таким образом, различие между группой больных с состоявшимся осложнением “острый гастрит” и группой сравнения определяет развитие у больных основной группы сепсиса, инфаркта миокарда, ДВС-синдрома и увеличение времени операции более 250 минут.

Пошаговый дискриминантный анализ для осложнения “острый гастрит”

Информативные показатели	Функции классификации		Коэффициент дискриминантного неравенства*
	Осложнение есть	Осложнения нет	
Время операции >250 минут	1,198991	3,13289	1,93
Сепсис	0,420194	4,96820	4,55
Инфаркт	0,808603	4,85917	4,05
ДВС-синдром	0,335889	4,85633	4,52
Значение прогностического неравенства	-0,827569	-2,63709	$\geq 1,81^{**}$

* Наибольшее значение коэффициента дискриминантного неравенства соответствует наибольшему вкладу в различия между совокупностями.

** Пороговое значение.

Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность развития острого гастрита составляет 76,8%. Пошаговый дискриминантный анализ показал, что процент правильно предсказанных информативных показателей, указанных в табл. 5.7, составил 76,8%. Следовательно, при сочетании у больного таких информативных показателей как сепсис, инфаркт миокарда, развитие ДВС-синдрома и увеличение времени операции более 250 минут вероятность развития острого гастрита составляет 76,8%.

5.1.2. Факторы риска развития стресс-язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Стресс-язва желудка и двенадцатиперстной кишки в послеоперационном периоде развилась у 20 больных. У 7 из них острая язва сопровождалась кровотечением, которое проявлялось появлением неизменной крови или “кофейной гущи” в желудочном содержимом или мелены. Клинически значимое кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства, наблюдали у 2 больных. Неблагоприятные факторы анамнеза

среди больных основной и контрольной групп, которые могли провоцировать развитие острой язвы в раннем госпитальном периоде, представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8.

Частота выявления сопутствующих заболеваний в группах

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	15,0	6,0	2,82	0,93	2,78
ЖКБ	15,0	2,7	10,86	0,001	6,41
Хронический холецистит	15,0	7,1	1,84	0,17	2,30
Сахарный диабет	10,0	7,2	0,22	0,63	1,42
Хронический гастрит	45,0	55,2	0,83	0,36	0,66
Хронический дуоденит	25,0	15,6	1,32	0,25	1,8
Язвенная болезнь	25,0	11,3	3,63	0,06	2,6
Оперированный желудок	0	0,9	0,18	0,67	-
ХДЗП	5,0	5,9	0,03	0,87	0,84
Гастроэнтерологических заболеваний нет	5,0	29,1	5,56	0,02	0,13
Хроническая сердечная недостаточность	25,0	39,2	1,68	0,19	0,52

Наибольший риск развития стресс-язвы наблюдался у больных, которые имели в анамнезе ЖКБ (OR=6,41). Примечательно, что остальные перечисленные в таблице заболевания, включая язвенную болезнь, не показали существенного влияния на развитие этого осложнения в послеоперационном периоде. Объяснение этому, на наш взгляд, заключается

в эффективных профилактических мероприятиях, которые в предоперационном и раннем послеоперационном периодах проводили всем больным, имеющим в анамнезе язвенную болезнь.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие стресс-язвы желудка и двенадцатиперстной кишки представлено в таблице 5.9. и на диаграммах 5.2 и 5.3. Изучение влияния возраста и отрицательного влияния факторов операции показало статистически значимое увеличение среднего возраста больных с осложнением “стресс-язва”, а также продолжительности операции и времени ИК ($p < 0,05$).

Таблица 5.9.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие стресс-язвы

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	61,0±7,2	252,5±48,1	108,1±24,2	57,2±20,4
Сравнения	55,9±10,1	217,1±55,3	84,2±30,0	48,6±22,7
p	0,03	0,02	0,04	0,10

Влияние неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода на развитие стресс-язвы желудка и двенадцатиперстной кишки представлено в таблице 5.10.

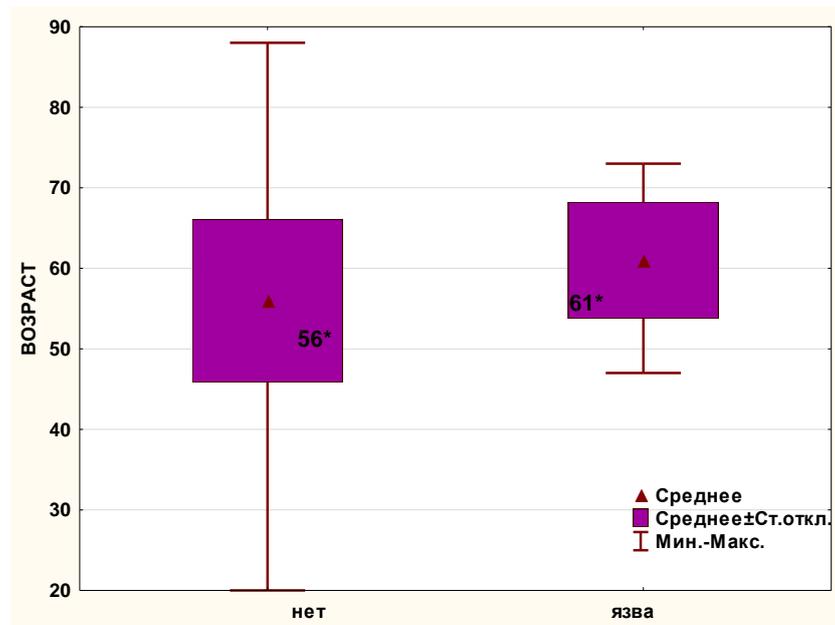


Диаграмма 5.2. Рассеивание общего времени операции в группе больных с осложнением “стресс-язва” и в группе сравнения.

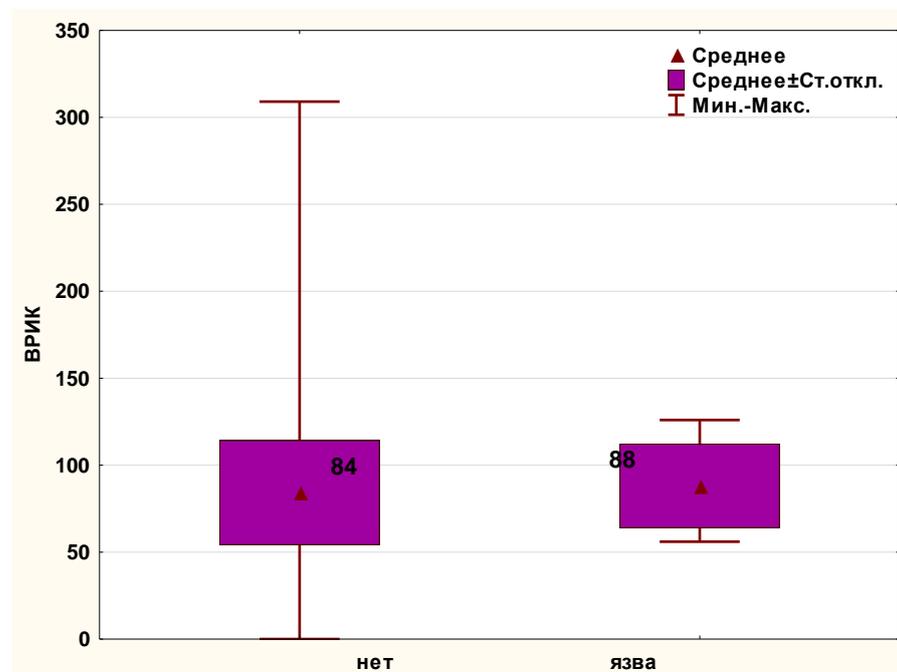


Диаграмма 5.3. Рассеивание времени ИК в группе больных с осложнением “стресс-язва” и в группе сравнения.

Частота выявления неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода в основной группе и группе сравнения

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	5,0	6,8	0,1	0,75	0,72
Длительная вентиляция легких	5,0	5,3	0,003	0,95	0,94
ДВС-синдром	0	1,7	0,35	0,55	-
Полиорганная недостаточность	15,0	3,4	7,68	0,006	4,90
Сердечная недостаточность	25,0	10,9	3,95	0,04	2,70
Сепсис	15,0	1,7	18,45	0,001	9,96
Длительное парентеральное питание	0	0,4	0,08	0,78	-
Инфаркт миокарда	0	2,5	0,50	0,47	-

Анализ органических расстройств раннего послеоперационного периода показал ведущее провоцирующее влияние сепсиса (OR=9,96) и ПОН (OR=4,9). Этот факт подтверждает, что патофизиологической основой осложнений служит системный воспалительный ответ – неспецифическая генерализованная воспалительная реакция организма на повреждение. Основной причиной повреждения целостности СЖелудка является локальная ишемия, сопровождающаяся аномальным синтезом NO, радикалов O₂, цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации [94].

Результат прогнозирования развития стресс-язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в послеоперационном периоде посредством пошагового анализа дискриминантных функций представлен в таблице 5.11.

**Пошаговый дискриминантный анализ
для осложнения “стресс-язва”**

Информативные показатели	Функции классификации		Коэффициент дискриминантного неравенства*
	Осложнение есть	Осложнения нет	
Сепсис	0,10026	5,07327	4,97
Возраст ≥ 70 лет	1,51949	2,87729	1,36
Время ИК > 90 минут	1,52621	2,20679	0,68
Значение прогностического неравенства	1,20799	2,50662	$\geq 1,30$

*Наибольшее значение коэффициента дискриминационного неравенства соответствует наибольшему вкладу в различия между совокупностями.

Результат прогнозирования развития стресс-язвы представляется в виде суммы дискриминантных коэффициентов: $4,97+1,36+0,682 > 1,30$ (см. таблицу 5.11). Убедительное превышение полученной суммы баллов над величиной порогового значения (1,30) свидетельствует о статистической достоверности проведенного прогнозирования.

Таким образом, различие между группой больных с состоявшимся осложнением “стресс-язва” и группой сравнения определяет развитие у больных основной группы сепсиса, увеличение времени операции более 250 минут и длительности ИК более 90 минут, возраст больных более 70 лет. Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность возникновения острой язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке в раннем послеоперационном периоде составляет 65%.

5.1.3. Факторы риска развития острого колита

Острый колит (ишемический, псевдомембранозный) диагностирован у больных. Причиной острого ишемического колита было постепенное

прекращение кровотока в сосудах брыжейки. Псевдомембранозный колит развивался вследствие дисбаланса нормальной микрофлоры кишечника соновременной колонизацией его микроорганизмом *Clostridium difficile* [72, 74]. Результаты изучения влияния сопутствующих заболеваний на возможное развитие острого колита представлены в таблице 5.12, влияние возраста и отрицательных факторов операции – в таблице 5.13.

Таблица 5.12.

Частота выявления сопутствующих заболеваний в основной группе и группе сравнения у больных с осложнением “острый колит”

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	0	6,1	0,19	0,66	-
ЖКБ	0	2,8	0,09	0,77	-
Хронический холецистит	0	7,2	0,23	0,63	-
Сахарный диабет	0	7,3	0,24	0,63	-
Хронический гастрит	0	55,2	3,69	0,05	-
Хронический дуоденит	0	15,7	0,56	0,45	-
Язвенная болезнь	0	11,5	0,39	0,53	-
Оперированный желудок	0	0,9	0,03	0,87	-
ХДЗП	0	5,9	0,19	0,66	-
Гастроэнтерологических заболеваний нет	33,3	28,8	0,03	0,86	1,23
Хроническая сердечная недостаточность	66,7	39,0	0,96	0,32	3,13

Из таблицы 5.12 следует, что среди причинных факторов развития осложнения определенную мизерную роль играло наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности (OR=3,13). Наличие в анамнезе других заболеваний не оказывало влияния.

Таблица 5.13.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции на развитие острого колита

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	52,0±10,0	268,3±22,2	147,0±14,0	62,6±32,3
Сравнения	56,0±10,1	217,1±54,5	84,1±29,3	48,7±22,6
р	0,48	0,10	0,001	0,28

Из отрицательных факторов операции необходимо отметить существенное увеличение времени ИК у больных с развившимся осложнением. Влияние неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода на развитие осложнения “острый колит” представлено в таблице 5.14.

Таблица 5.14.

Частота выявления неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода при развитии осложнения “острый колит” в основной группе и группе сравнения

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	р	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	0	6,8	0,22	0,64	-
Длительная вентиляция легких	0	5,3	0,17	0,68	-
Полиорганная недостаточность	33,3	3,50	7,7	0,005	13,7

Сердечная недостаточность	33,3	11,1	1,5	0,22	4,01
Сепсис	50,0	0,13	57,2	0,001	58,2
Длительное парентеральное питание	0	0,4	0,01	0,91	-
Инфаркт миокарда	0	2,4	0,07	0,78	-

Анализ органических расстройств раннего послеоперационного периода показал ведущее провоцирующее влияние сепсиса (OR=58,2), в меньшей степени - ПОН (OR=9,96).

5.1.4. Факторы риска развития желудочно-кишечной диспепсии

Функциональную и органическую диспепсию наблюдали у 75 (4,9%) пациентов. Она включала желудочную (49 больных) и кишечную (26 больных). Результаты изучения влияния сопутствующих заболеваний на развитие диспепсии представлены в таблице 5.15.

Таблица 5.15.

Частота выявления сопутствующих заболеваний при развитии желудочно-кишечной диспепсии в группах

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Хронический панкреатит	6,1	5,6	0,027	0,87	0,9
ЖКБ	2,7	7,4	4,23	0,04	2,9
Хронический холецистит	7,0	13,0	2,77	0,96	1,9
Сахарный диабет	0	7,3	0,08	0,78	-
Хронический гастрит	55,7	38,9	5,94	0,15	0,5

Хронический дуоденит	15,5	20,4	0,92	0,33	1,3
Язвенная болезнь	11,5	11,1	0,008	0,92	0,96
Оперированный желудок	0,8	3,7	5,32	0,21	5,1
ХДЗП	5,7	11,1	2,77	0,96	2,07
Гастроэнтерологических заболеваний нет	0	28,8	0,40	0,53	-
Хроническая сердечная недостаточность	0	39,1	0,64	0,42	-

Среди провоцирующих факторов анамнеза значение имели ранее перенесенные операции (OR= 5,1). Остальные анамнестические факторы не показали существенного влияния на развитие этого осложнения. При анализе среднего возраста (табл. 5.16) и отрицательных факторов оперативного лечения значимые различия в основной и контрольной группах наблюдались в показателях “общее время операции” и “время ИК”.

Таблица 5.16.

Влияние возраста и отрицательных факторов операции
на развитие желудочно-кишечной диспепсии

Группы	Возраст	Время (мин.)		
		Операции	ИК	Пережатия аорты
Основная	57,3 ± 9,3	285,7 ± 68,4	120,1 ± 46,0	55,9 ± 26,7
Сравнения	55,9 ± 10,1	214,6 ± 52,8	82,8 ± 28,2	48,4 ± 22,4
р	0,35	0,000	0,000	0,24

Все представленные в таблице 5.17 органные расстройства раннего послеоперационного периода оказывали влияние на развитие ЖК диспепсии. Из них, как наиболее значимые, необходимо выделить ПОН, длительное

парентеральное питание, сепсис. Не меньшее значение имели длительная ИВЛ и проведение рестернотомии в послеоперационном периоде.

Таблица 5.17.

Влияние неблагоприятных факторов раннего послеоперационного периода на развитие желудочно-кишечной диспепсии

Сопутствующие заболевания	Относительная частота (%)		χ^2	p	OR
	Основная группа	Группа сравнения			
Рестернотомия	53,7	5,0	196,5	0,000	22,0
Длительная вентиляция легких	51,9	3,6	242,6	0,000	53,2
Полиорганная недостаточность	92,6	0,3	1288	0,000	454,3
Сердечная недостаточность	24,6	10,0	56,1	0,000	6,71
Сепсис	37,0	0,6	367,4	0,000	94,7
Длительное парентеральное питание	9,6	0,1	115,7	0,000	135,4
Инфаркт миокарда	13,0	2,1	25,9	0,000	7,0

Учитывая малочисленность когорты пациентов “острый колит”, прогнозирование развития этого осложнения проводилось совместно с когортой “желудочно-кишечная диспепсия”. Результат прогнозирования развития осложнения “колит - диспепсия” посредством пошагового анализа дискриминантных функций представлен в таблице 5.18.

Таблица 5.18.

Пошаговый дискриминантный анализ для осложнения “колит - диспепсия”

Информативные показатели	Функции классификации		Коэффициент дискриминантного неравенства
	Осложнение есть	Осложнения нет	
Полиорганная недостаточность	0,471579	144,6512	144,18
ДВС-синдром	0,535985	8,5365	8,0

Сепсис	0,365001	5,4979	5,13
Значение прогностического неравенства	-0,696476	-68,2470	≥67,55

Результат прогнозирования развития колита и ЖК диспепсии представляется в виде суммы дискриминантных коэффициентов: $144,18+8,0+5,13>67,55$ (см. таблицу 5.18). Убедительное превышение полученной суммы баллов над величиной порогового значения (67,55) свидетельствует о статистической достоверности проведенного прогнозирования.

Таким образом, различие между группой больных с состоявшимся осложнением “желудочно-кишечная диспепсия” и группой сравнения определяло развитие у больных основной группы ПОН, ДВС-синдрома и сепсиса. Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность развития острого колита и ЖК диспепсии составляет 99,4%.

Для определения силы связи между факторами риска и развитием осложнений со стороны ЖКТ был проведен корреляционный анализ посредством вычисления коэффициентов корреляции рангов Спирмена (ρ). Сила связи между поражением ЖКТ с одной стороны и неблагоприятными факторами операции, раннего операционного периода, возраста больных с другой - представлена в таблице 5.19.

Таблица 5.19.

Ранговые корреляции Спирмена

Факторы	Значения коэффициента корреляции (ρ)		
	Острый гастрит	Стресс-язва	Острый колит + ЖК диспепсия
Длительная вентиляция легких	0,106017	-0,001469	0,400325
Рестернотомия	0,117783	-0,008018	0,360344
ДВС-синдром	0,153007	0,015294	0,385781

Полиорганная недостаточность	0,097882	0,071302	0,923182
Сепсис	0,143671	0,110440	0,492777
Инфаркт миокарда	0,124360	0,051143	0,131019
Возраст	0,045050	0,060622	0,026120
Время операции	0,061472	0,054303	0,203581
Время ИК	0,049213	0,054303	0,183978

Статистически значимые коэффициенты корреляции в таблице 5.19 отмечены жирным шрифтом. Их наибольшие значения соответствуют таким осложнениям как ПОН, сепсис, длительная ИВЛ, респираторная дистресс-синдром и свидетельствуют о большой силе связи. Следовательно, при наличии данных предикторов следует ожидать осложнения со стороны ЖКТ с высокой степенью вероятности.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что основными факторами, оказывающими влияние на развитие послеоперационных осложнений со стороны ЖКТ, являлись органические расстройства раннего послеоперационного периода. Патофизиологической основой осложнений служит системный воспалительный ответ – неспецифическая генерализованная воспалительная реакция организма на повреждение. Основными причинами повреждения целостности слизистой оболочки ЖКТ являются локальная ишемия, сопровождающаяся гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации [5, 211, 212].

Влияние возраста пациентов на развитие осложнений имело второстепенное значение. В наших наблюдениях прямая зависимость осложнений от возраста проявилась только в отношении развития острой язвы. Вместе с тем необходимо учитывать, что органические расстройства

раннего послеоперационного периода, от которых и зависит развитие осложнений ЖКТ, чаще наблюдаются у лиц преклонного возраста.

Неблагоприятные факторы анамнеза не показали значительного влияния на развитие осложнений. В наших наблюдениях достоверная зависимость была обнаружена только у больных, имеющих в анамнезе ЖКБ и ХДЗП. Объяснение этому, на наш взгляд, заключается в эффективных профилактических мероприятиях, которые в предоперационном периоде и раннем послеоперационном периоде проводили всем больным, имеющим в анамнезе язвенную болезнь, хронический гастрит.

5.2. Анализ клинических особенностей повреждений желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических больных в раннем госпитальном периоде

В наших наблюдениях осложнения со стороны ЖКТ обнаружены у 117 больных – 7,7% от 1516 оперированных. Осложнения в основном проявлялись острым гастритом, стресс-язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, ЖК диспепсией. Наиболее опасные осложнения - различные виды кровотечений (явное, клинически значимое, скрытое) – были обнаружены в 35 (2,3%) наблюдениях.

По литературным данным современных источников желудочно-кишечное кровотечение из острых стрессовых язв составляет 2-13% [173, 192, 215]. По данным более ранних публикаций (1984 года) частота эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки достигала 75% в первые часы пребывания больных в ОИТ, кровотечения из стресс-язв обнаруживали у 20% больных, длительно находящихся в отделении интенсивной терапии, а значительные кровотечения встречались у 5% [203]. Безусловно, столь значительные различия частоты осложнений в публикациях прошлых лет и нашими наблюдениями объясняется возросшим

уровнем профилактических мероприятий, которые в обследованной нами выборке больных проводились в полном объеме.

Развитие осложнений ЖКТ во времени, прошедшем после операции во всей выборке больных (1516), представлено в таблице 5.20.

Таблица 5.20.

Развития осложнений со стороны ЖКТ во времени

Вид осложнения	Количество больных абс. (%)					Всего
	1-3 сутки	4-6 сутки	7-9 сутки	10-14 сутки	>14 суток	
Эрозивный гастрит, дуоденит	2	5	2	2	1	12
Геморрагический гастрит, дуоденит	1	3	1	1	0	6
Острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки	2	9	4	4	1	20
Острый колит (ишемический, псевдомембранозный)	0	0	1	3	0	4
Функциональная диспепсия	0	7	13	29	26	75
Всего	5	24	21	39	28	117

Основные диагностические критерии, позволившие нам выявить осложнения во всей анализируемой выборке, показаны в таблице 5.21.

Таблица 5.21.

Основные диагностические критерии осложнений со стороны пищеварительного тракта.

Осложнение	Частота(n=1516)	Основные диагностические критерии
Эрозивный гастрит, дуоденит	12	Скрытое кровотечение. Скрытая кровь в желудочном содержимом и в кале. Данные ЭГДС.
Геморрагический гастрит, дуоденит	6	Клинически значимое кровотечение. Общие признаки кровопотери: снижение АД,

		уменьшение наполнения пульса, тахикардия. Кровавая рвота, дегтеобразный стул. Данные ЭГДС.
Стресс-язва желудка, двенадцатиперстной кишки.	20	Клинически значимое кровотечение. Явное кровотечение. Снижение АД, уменьшение наполнения пульса, тахикардия, кровавая рвота и дегтеобразный стул. Данные ЭГДС.
Острый колит (ишемический, псевдомембранозный)	4	Боли в животе, вздутие живота, нарушение стула. Алая кровь в кале. Гиперпневматоз толстой кишки. Данные ректосигмоскопии и лучевых методов диагностики.
Желудочная, кишечная диспепсия.	54	Боли в животе. Тошнота. Рвота с примесью желчи. Гиперпневматоз желудка и кишечника, нарушение стула.

Повреждения СО желудка проявлялись поверхностными множественными геморрагическими эрозиями с низким риском развития кровотечения и/или локализованными язвами с геморрагическими осложнениями. Кровотечения возникли в течение первой недели пребывания в ОИТ. По степени выраженности различали скрытое кровотечение (скрытая кровь в желудочном содержимом и в кале) – 24 больных и явное кровотечение - (цельная кровь или “кофейная гуща”, кал с кровью или мелена) - 11 больных, из которых клинически значимое кровотечение, требующее хирургического вмешательства, наблюдали у 2 пациентов. В 7 наблюдениях причиной кровотечения была острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки (2 и 5 наблюдений соответственно), у 2 больных – геморрагический гастрит, еще у 2 пациентов – острый колит.

Клиническая картина острых желудочно-кишечных кровотечений отличалась особенностями, поскольку скрытый период кровотечения (слабость, бледность кожных покровов, холодный пот, головокружение, шум в ушах, тошнота, сухость во рту, обморочные состояния, озноб, “мушки” и круги перед глазами) нивелировался общим тяжелым состоянием пациента.

В клинической картине у этих больных наибольшее значение имело снижение артериального давления, уменьшение наполнения пульса, нарастание тахикардии. И все же во всех случаях диагностика основывалась на внешних проявлениях кровотечения - это падение показателей гемоглобина и гематокрита на фоне низкого артериального давления, примесь крови в рвотных массах, содержимом стула, дегтеобразный стул и данные ЭГДС. Рвота малоизмененной кровью возникала при обширном кровотечении из сосудов желудка, пищевода. Рвота “кофейной гущей” чаще наблюдалась при острых кровотечениях из язв двенадцатиперстной кишки. Мелена (черный стул) указывала на длительное пребывание значительного количества крови в высоких отделах кишечника. Темно-вишневая окраска стула – результат либо быстрого пассажа крови по кишечнику, либо признак кровотечения в нижних его отделах. (Клинические наблюдения 5.1, 5.2, 5.3.)

Клиническое наблюдение 5.1.

Больной А., 58 лет, история болезни № 18726. Находился на лечении в Пироговском Центре с 18.12.09 по 03.01.10. Жалобы на приступы стенокардитических болей и аритмии, одышку.

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения 3 ФК. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (ОИМ 1996 г., 1999г.). Нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь 2 ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск 4.

Сопутствующие заболевания: Хронический антральный гастрит. Хронические эрозии антрального отдела желудка в стадии обострения. Эрозивный бульбит.

Anamnesis morbi: считает себя больным с 1990 года, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. В 1996 году перенес крупноочаговый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка. В 1999 году - повторный инфаркт миокарда. Неоднократно находился на лечении в стационарах кардиологического профиля, с положительным эффектом. Ухудшение состояния с осени 2009 года, когда увеличилась частота возникновения и интенсивность болей в области сердца, снизилась толерантность к

физическим нагрузкам. Осмотрен кардиохирургом, направлен в НМХЦ на обследование и решение вопроса об оперативном лечении.

Коронарография от 18.09.09: ОВ - субокклюзия в проксимальном сегменте, ПКА - в проксимальной трети сегментарная окклюзия.

Операция: Аорто-коронарное шунтирование ПКА в условиях ИК, нормотермии, тепловой кровяной кардиopleгии 21.12.09. На пятые сутки после операции в анализе кала обнаружена положительная реакция на скрытую кровь. Выполнена ЭГДС, при которой на слизистой оболочке выходного отдела желудка обнаружены геморрагические эрозии (рис.5.1).



Рис. 5.1. Больной А. Геморрагические эрозии на слизистой оболочке желудка.
Точечные геморрагические эрозии по малой кривизне и задней стенке антрального отдела желудка.

Проводилось лечение: инфузионная терапия, антибактериальная терапия (эдицин, ципрофлоксацин, лендацин), противовоспалительная терапия (кетонал, диклофенак), предуктал, антикоагулянтная терапия (гепарин), мочегонные (триампур, верошпирон), препараты калия (калий нормин), противоязвенная терапия (эзомепразол, висмута трикалия дицитрат, альмагель), β -блокаторы (конкор), ЛФК. При контрольном эндоскопическом исследовании, проведенном через 7 суток, определялась эпителизация эрозий. В удовлетворительном состоянии больной выписан под наблюдение хирурга и кардиолога по месту жительства.

В представленном наблюдении патология со стороны ЖКТ была заподозрена по результатам лабораторных исследований (наличие скрытой крови в кале) и подтверждена при ЭГДС. Проведенное лечение позволило избежать развитие более серьезных осложнений.

Клиническое наблюдение № 5.2

Больной Ш., 61 года. История болезни № 7702. Поступил 28.05.09, выписан 15.06.09.

Жалобы: на приступы стенокардитических болей и аритмии, одышки, чувства нехватки воздуха, возникающие при физических нагрузках купирующиеся в покое.

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия III ФК. Частая желудочковая экстрасистолия. Артериальная гипертония 3 ст. НК IIа. III ФК (NYHA). Сопутствующий: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

Учитывая наличие выраженного поражения коронарных артерий, высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений и бесперспективность консервативной терапии, пациенту по жизненным показаниям 01.06.09 выполнена операция: маммарокоронарное шунтирование ПМЖВ, аортокоронарное аутовенозное шунтирование ЗМЖВ в условиях ИК, нормотермии, тепловой кровяной кардиopleгии. После операции у больного заподозрено кровотечение. Выполнена рестернотомия, остановка кровотечения.

В послеоперационном периоде в связи с появлением жалоб на тошноту и жжение в эпигастрии, пациенту выполнялась ЭГДС, выявлены множественные острые язвы двенадцатиперстной кишки с признаками состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения Форрест 2С (рис. 5.2.). В связи с этим пациент получал антисекреторную и антигеликобактерную терапию в полном объеме (омепразол парентерально, висмута трикалия дицитрат, кларитромицин и амоксициллин перорально). При контрольной ЭГДС - положительная динамика, кровотечение не рецидивировало. Язвы полностью эпителизировались. Общее состояние больного при выписке удовлетворительное. В удовлетворительном состоянии больной выписан под наблюдение хирурга и кардиолога по месту жительства.

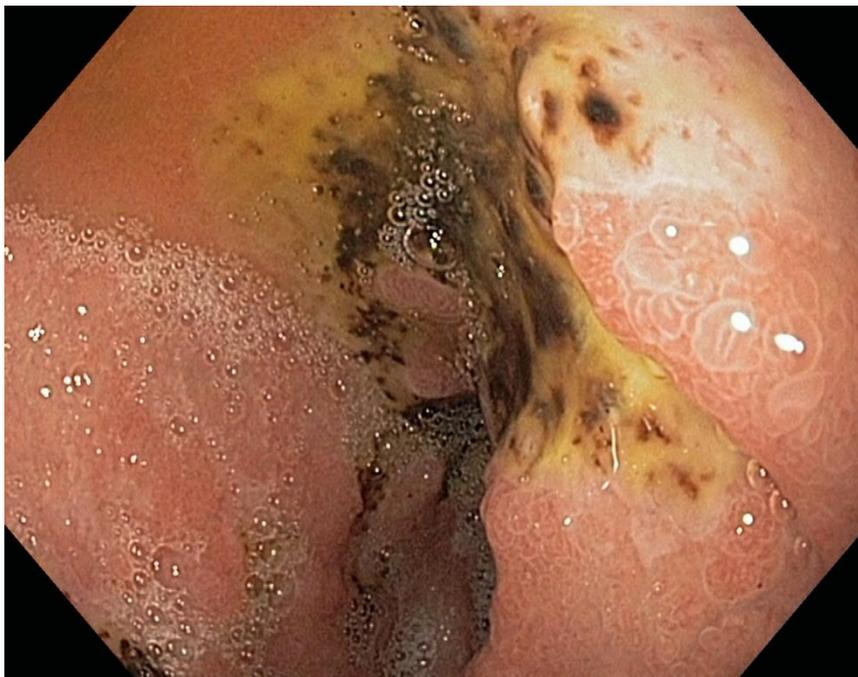


Рис. 5.2. Больной Ш. Острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Состоявшееся кровотечение, Форрест 2С.

По передне-верхней стенке бульбодуоденального перехода определяются острые сливающиеся язвы, их форма неправильная. Дно язв покрыто фибрином с включением соляно-кислого гематина.

В представленном наблюдении причинами развития осложнения явились язвенная болезнь в анамнезе, рестернотомия и ишемия желудка вследствие развившейся анемии.

Клиническое наблюдение № 5.3.

Больной Д., 63 лет. История болезни № 11594. Поступил в отделение кардиохирургии № 2 25.08.08, выписан 20.09.08.

Жалобы при поступлении: на ноющие, колющие боли в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой, одышку при физической нагрузке (подъем на 4 этаж). Anamnesis morbi: длительное время – артериальная гипертония до 160 мм рт. ст. С 2005 года пароксизмальная, затем постоянная форма фибрилляции предсердий. Проводилась антиаритмическая терапия. Тогда же возникло подозрение на перенесенный инфаркт миокарда, которое впоследствии не подтвердилось. С 21.07.08 по 5.08.08 находился на обследовании в кардиологическом отделении НМХЦ. При скинтиграфии миокарда в

покое выявлено снижение сократительной способности миокарда, наличие участков стенированного миокарда. При коронарографии - многососудистое поражение коронарных артерий (ствол ЛКА до 45%, ПМЖА до 75% с захватом устьев ДВ1 и ДВ2, ДВ2 до 90% в устье, ОА до 75%, ВТК1 до 70%, ПКА до 70%).

При Холтеровском мониторинге на фоне фибрилляции предсердий – эпизоды желудочковой тахикардии.

ЭГДС - рефлюкс-эзофагит, очаговый гастрит. 26.08.08 выполнена операция: аорто-коронарное аутовенозное шунтирование ОА ЛКА, ВТК, маммарокоронарный анастомоз с ПМЖВ в условиях ИК, нормотермии, тепловой кровяной кардиopleгии. Послеоперационный период протекал с явлениями сердечной недостаточности, проводилась инотропная поддержка допамином, адреналином. Инотропная поддержка отключена 03.09.08. В анализах крови отмечалась умеренная анемия. ЭКГ – фибрилляция предсердий, на фоне терапии ЧСС около 100 в мин.

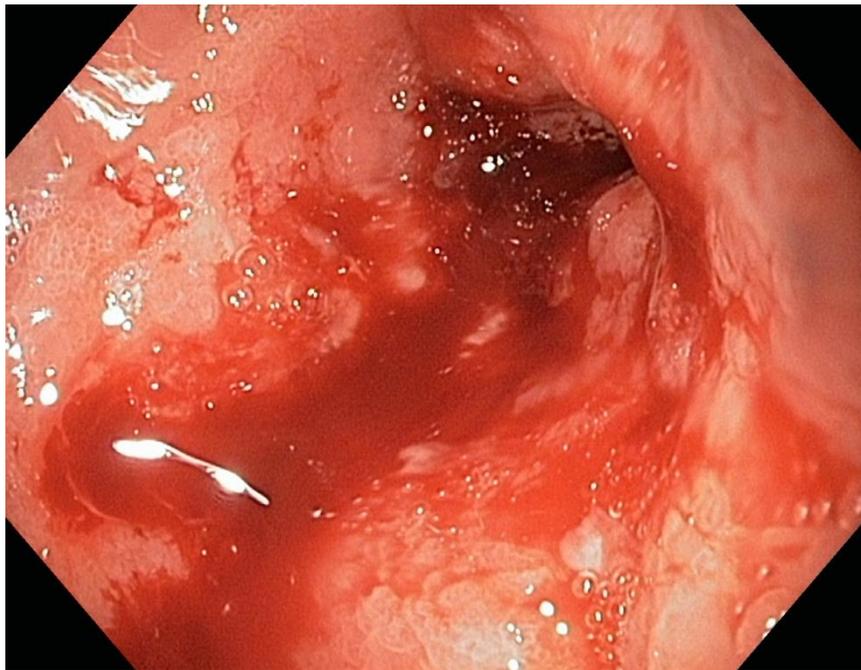


Рис.5.3. Большой Д. Желудочное кровотечение.

Вечером 3.09.08 в 20-45 пациент отметил темную окраску кала. Экстренно вызван дежурный врач. При осмотре: пациент бледный, тахикардия 130 в мин., АД 70/30 мм рт. ст. Со слов пациента, во время акта дефекации произошла кратковременная потеря сознания. Отмечен дегтеобразный стул. Осмотрен дежурным хирургом. Коагулопатии по результатам гемостазиограммы нет, выявлено снижение гемоглобина со 123 до 73 г/л,

реакция на кровь в кале положительная. Учитывая нестабильную гемодинамику, эпизод кровотечения, больной переведен в ОРИТ. Назначена гемостатическая терапия, проводилась гемотрансфузия, инотропная поддержка в связи с гипотензией (допмин, адреналин). После гемотрансфузии наблюдалось увеличение гемоглобина до 81 г/л. Выполнена ЭГДС: Рис. 5.3.

Проведена коррекция терапии: отменена противовоспалительная терапия (кетонал, диклофенак), прервана антикоагулянтная терапия (гепарин), продолжены инфузионная терапия, антибактериальная терапия (эдицин, цiproфлоксацин, лендацин), предуктал, мочегонные (триампур, верошпирон), препараты калия (калий нормин), β-блокаторы (конкор), усилена противоязвенная терапия (омепразол парентерально, висмута трикалия дицитрат, альмагель). В удовлетворительном состоянии больной выписан под наблюдение хирурга, кардиолога и гастроэнтеролога по месту жительства.

В представленном наблюдении причиной развития острой язвы желудка и кровотечения явилась сердечная недостаточность, развившаяся в раннем послеоперационном периоде.

Острый колит (ишемический, псевдомембранозный) диагностирован у 4 больных. Причиной острого ишемического колита было постепенное прекращение кровотока в сосудах брыжейки. Псевдомембранозный колит развивался вследствие дисбаланса нормальной микрофлоры кишечника с одновременной колонизацией его микроорганизмом *Clostridium difficile*. Несмотря на различную этиологическую природу, клиническая картина этих осложнений во многом была идентичной. Указанные виды колита проявлялись разной интенсивности болями в животе, дисфункцией кишечника, наличием примеси алой крови в кале, лихорадкой. Все это сопровождалось гиперпневматозом толстой кишки. Степень выраженности перечисленных признаков варьировала. Боли не имели четкой локализации и чаще возникали в нескольких анатомических областях живота или определялись по ходу толстой кишки. Боли были приступообразными или постоянными с периодическим усилением, часто провоцировались задержкой стула и приемом пищи, усиливались при пальпации живота. Их

интенсивность варьировала в широких пределах. В отдельных случаях манифестация заболевания начиналась с лихорадки при температуре тела у больных на фебрильных цифрах. Решающее значение в диагностике этого осложнения принадлежало данным ректосигмоскопии. Большую помощь оказывали результаты лучевых методов исследования.

Клиническое наблюдение № 5.4.

Больной Ж., 72 лет. (История болезни № 12549.) 04.06.2012 выполнено аорто-коронарное аутовенозное шунтирование ПМЖВ, ВТК, ПКА. Течение послеоперационного периода осложнилось рецидивирующими нарушениями ритма по типу фибрилляции предсердий, уросепсисом на фоне кровотечения из мочевыводящих путей, острой почечной недостаточностью. 26.06.12 проведена рестернотомия, ревизия и санация переднего средостения по поводу медиастинита. 28.06.12 диагностирован синдром системной воспалительной реакции. Проводилась активная противовоспалительная терапия антибиотиками. У больного сохранялась субфебрильная температура, отмечено вздутие живота, диспепсические явления. С целью исключения острых воспалительных заболеваний в брюшной полости выполнена КТ живота. На КТ изображениях определяется диффузное утолщение стенки ободочной кишки с подчеркнутой слоистостью ее структуры. Гиперпневматоз толстой кишки (рис.5.4). В брюшной полости умеренное скопление жидкости. Заключение: воспалительный отек стенки толстой кишки.

Протокол эндоскопического исследования: в просвете осмотренных отделов толстой кишки умеренное количество промывных вод и жидких каловых масс. Слизистая осмотренных отделов покрыта фибриновыми бляшками, окрашенными в желтый цвет. На доступных осмотру участках слизистая гиперемирована, отечна. Заключение: эндоскопическая картина выраженного псевдомембранозного колита.

Гистологическое исследование: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки со сливающимися некротизированными участками, распространяющимися за пределы собственно мышечной пластинки слизистой оболочки, обильно имbibированные

фибрином с примесью значительного количества полинуклеарных лейкоцитов.
 Заключение: морфологическая картина соответствует псевдомембранозному колиту.

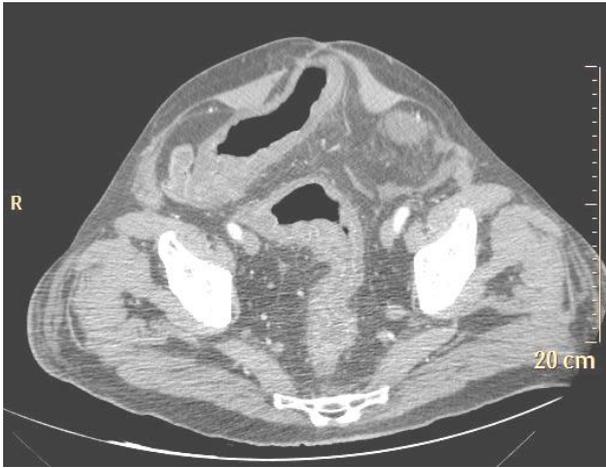


Рис. 5.4. Больной Ж. Псевдомембранозный колит. А) - КТ на уровне сигмовидной кишки. Б) - КТ на уровне восходящей и поперечной ободочной кишки. В) - Фронтальная реконструкция КТ изображений. На всех представленных изображениях определяется воспалительный отек стенки толстой кишки. Имеется плащевидное скопление жидкости вокруг печени и толстой кишки.

В представленном наблюдении длительная антибактериальная терапия явилась причиной антибиотико-ассоциированного псевдомембранозного колита высокой степени активности.

Функциональную и органическую диспепсию наблюдали у 75 (4,9%) больных. Она включала желудочную (49 больных) и кишечную (26 больных). Диспепсия возникала вследствие нарушения секреторной и абсорбционной функции желудка и кишечника. Она проявлялась болевым синдромом в эпигастральной области (язвенноподобный вариант), в патогенезе которого немаловажную роль играет кислотно-пептический фактор, и постпрандиальным дистресс-синдромом (дискинетический вариант), включающим парез желудка, гипомоторную дискинезию желудка, дуодено-гастральный рефлюкс. Кишечная диспепсия проявлялась функциональным запором, парезом кишечника и функциональной диареей. Причинами последней часто являлись антибактериальная терапия или переход на энтеральное питание после длительного голодания. О функциональной диспепсии говорили в тех случаях, когда у больного отсутствовали сопутствующие заболевания (язвенная болезнь, опухоли, хронический панкреатит и др.), позволявшие включить их в группу органической диспепсии. Появление диспепсии вызывало необходимость проведения дифференциальной диагностики с ОП, кишечной непроходимостью, эрозивно-язвенным поражением пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, гастропарезом (диабетическим, идиопатическим), гастропатией (НПВП-ассоциированной, портальной, конгестивной). Для дифференциальной диагностики с кишечной непроходимостью наибольшую информативность показали лучевые методы (рентгенография с пассажем бария по кишечнику, СКТ).

Клиническое наблюдение № 5.5

Больная М., 48 лет, история болезни № 9113. Поступила 17.06.2010 года в НМХЦ им. Н.И. Пирогова с диагнозом: Ревматизм н/ф. Сочетанный митрально-аортальный порок сердца. Митральный стеноз IV ст. порока по Бакулеву-Дамир. Комбинированный аортальный порок с преобладанием недостаточности. Узкий корень аорты. Постоянная форма мерцательной аритмии. Предъявляла жалобы на одышку при нагрузке, отеки нижних конечностей, эпизоды болей в области сердца.

Порок сердца в виде стеноза митрального клапана был впервые диагностирован в детском возрасте, находилась на учете у кардиолога поликлиники по месту жительства. Считает себя больной с ноября 2008 года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы, по поводу чего получала лечение в стационаре кардиологического профиля. Ухудшение состояния с весны 2010 года, когда снизилась толерантность к физическим нагрузкам, увеличилась частота возникновения и интенсивность болей в области сердца. Страдает гипертонической болезнью более 7 лет с повышением АД до максимальных цифр до 180/100 мм рт. ст. Осмотрена кардиохирургом, направлена в Пироговский Центр для проведения обследования и решения вопроса об оперативном лечении.

26.06.10 выполнена операция: протезирование аортального клапана протезом МЕДИНЖ-23 с расширяющей пластикой корня аорты по Manugian, открытая митральная комиссуротомия, тромбэктомия из левого предсердия с ушиванием ушка ЛП в условиях ИК и холодной кардиopleгии. Продолжительность операции 310 мин., АИК 154 мин., время пережатия аорты 113 минут.



Рис. 5.5. Больная М. Моторно-эвакуаторное расстройство желудка и тощей кишки. Определяется расширение петель и растяжение стенок проксимального отдела тонкого кишечника. В просвете – жидкое содержимое и скопления газа.

В послеоперационном периоде отмечалось повышение температуры тела до 38°C, увеличение лейкоцитоза, произведена коррекция антибиотикотерапии. 01.07.10 в связи с жалобами на боли, вздутие живота, тошноту, рвоту с примесью желчи, показателями диастазы мочи 1891 Ед/л, липазы крови - 97 Ед/л, у пациентки заподозрено развитие

острого реактивного послеоперационного панкреатита. Однако по результатам КТ брюшной полости признаков панкреатита не выявлено.

Данные КТ (рис. 5.5): желудок и проксимальные отделы тонкого кишечника переполнены жидким содержимым. Стенка указанных отделов растянута, признаков отека нет. Просвет дистальных петель тонкого кишечника не изменен. Форма и размеры поджелудочной железы не изменены. Денситометрический показатель паренхимы в пределах нормальных значений. Парапанкреатическая жировая клетчатка сохраняет обычную структуру. Заключение: рентгенологическая картина моторно-эвакуаторного расстройства желудка и тощей кишки. Проведена коррекция лечения: диета № 5а, маалокс, омез, тримедат, креон, альфа нормикс.

В представленном наблюдении клиническая картина в большой степени указывала на развитие ОП. Однако проведенные лучевые исследования позволили объяснить повышение показателей диастазы и липазы, транзиторную гиперамилаземию и диагностировать функциональную желудочно-кишечную диспепсию.

Клиническое наблюдение № 5.6.

Больная К., 59 лет, история болезни № 5199. Находилась на лечении в отделении кардиохирургии № 2 Пироговского Центра с 09.04.10 по 27.04.10. Клинический диагноз: ИБС, стенокардия напряжения 3 ФК. Постинфарктный кардиосклероз. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия 3 ст.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация, тяжелое течение. Хронический панкреатит.

Жалобы при поступлении на одышку, возникающую при физической нагрузке (150-200 м, подъем на 1 этаж), периодически возникающие загрудинные боли жгучего характера.

Anamnesismorbi: в течение многих лет страдает артериальной гипертензией с АД до 230/110 мм рт. ст. С мая 2009 г. стала отмечать одышку при физической нагрузке. За медицинской помощью не обращалась. Заболевание прогрессировало, что проявлялось снижением толерантности к физической нагрузке. 24.08.2009 г. перенесла ОИМ (передне-боковой, без зубца Q). С августа 2009 г. неоднократно находилась на стационарном

лечении по поводу ИБС, прогрессирующей стенокардии напряжения. 10.03.2010г. выполнена КТАГ, выявлено: стеноз ПМЖВ в проксимальной части 70-80%; окклюзия ОВ в проксимальной части, стеноз устья а. intermedia (рис. 5.6, 5.7); стеноз ПКА во втором сегменте 50%, в третьем сегменте 70%.

Состояние при поступлении: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и слизистые оболочки нормальной окраски и влажности. Отмечается пастозность голеней и стоп. Опорно-двигательная система без патологии. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Над легкими перкуторно: ясный легочный звук. ЧД 16 мин. При аускультации: дыхание везикулярное, с жестким оттенком, проводится над всеми отделами. Хрипов нет. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости сердца не расширены. ЧСС 70 в мин., АД 160/90 мм рт. ст. Аускультативно: тоны сердца ритмичны, приглушены, патологические шумы не выслушиваются. Пульсация на магистральных периферических артериях сохранена. Признаки варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей. Аппетит сохранен. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот правильной формы мягкий, при пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Печень +2 см из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника отчетливая. Физиологические отправления самостоятельные, регулярные, без особенностей. Область почек не изменена. Поколачивание по пояснице безболезненное с обеих сторон. Очаговой и менингеальной неврологической симптоматики не выявлено.

Больной проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Учитывая характер поражения, наличие множественных стенозов коронарных артерий, опасность развития повторных инфарктов миокарда, больной 14.04.2010 г. выполнено оперативное вмешательство – аорто-коронарное аутовенозное шунтирование ЗМЖВ ПКА, ПМЖВ ЛКА в условиях ИК, нормотермии, тепловой кровяной кардиopleгии. Продолжительность операции 290 мин., АИК 124 мин., время пережатия аорты 90 минут.

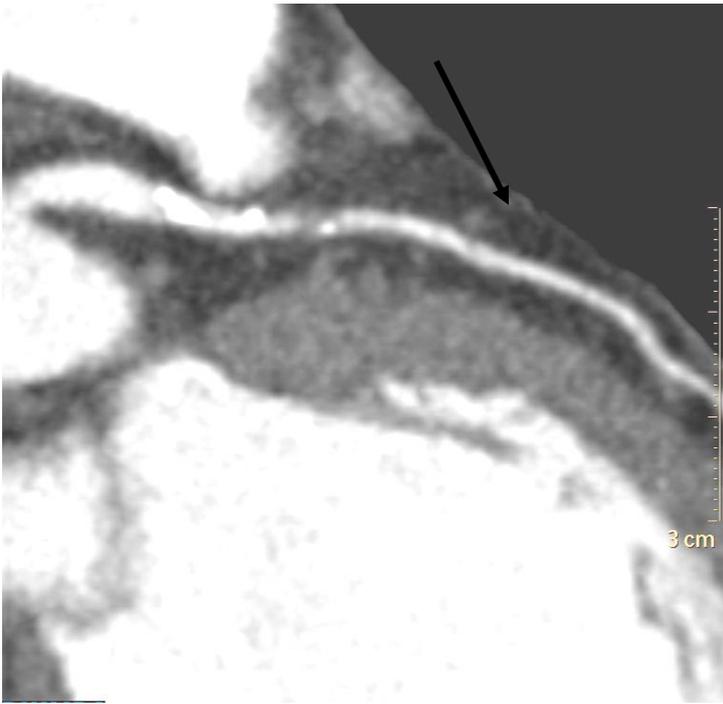


Рис. 5.6. КТАГ. Стеноз ПМЖВ (стрелка)

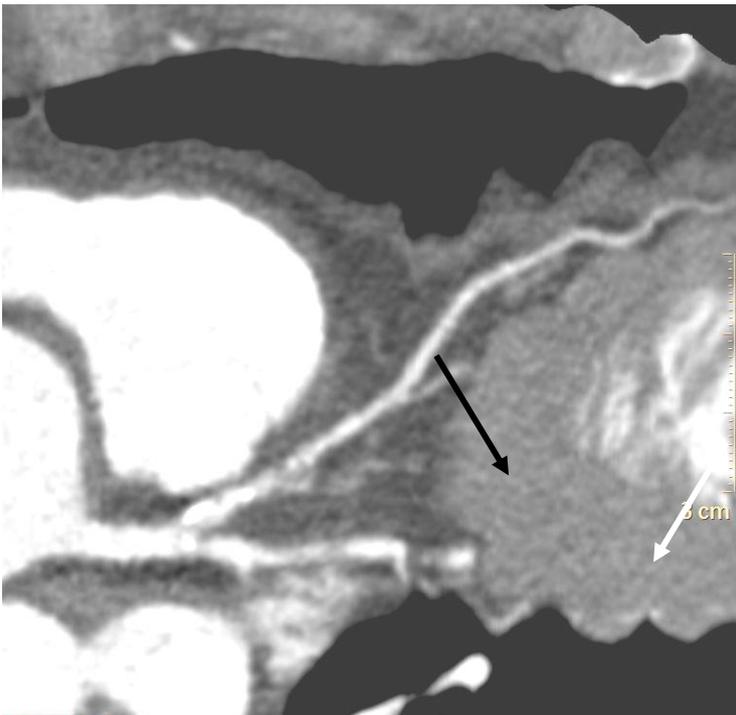


Рис. 5.7. КТАГ. Стеноз ПМЖВ (черная стрелка) и окклюзия ОВ в проксимальной части (белая стрелка).

В послеоперационном периоде проводилось лечение: инфузионно-трансфузионная терапия, антибактериальная терапия (эдицин, ципрофлоксацин), противовоспалительная терапия (дексазон, кетонал, диклофенак), инотропная поддержка (допмин, адреналин), метаболическая (предуктал), антикоагулянтная терапия (гепарин, тромбо-асс), антигипертензивные (энап), мочегонные (триампур, верошпирон, лазикс) средства, препараты калия (панангин, аспаркам), противоязвенная терапия (омез, альмагель), спазмолитики (но-шпа), ЛФК.

На фоне проводимой антибактериальной терапии отмечалось развитие функциональной диареи, купированной медикаментозно (лоперамид однократно, эрсефурил, хилак-форте, бифиформ, линекс). Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты.

В представленном наблюдении наличие комплекса отягощающих факторов (сахарный диабет, хронический панкреатит, длительная операция и длительное время ИК) вызвало необходимость проведения превентивной антибактериальной, противовоспалительной терапии, которая вызвала развитие функциональной диареи.

5.3. Профилактика и лечение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

В настоящее время основными направлениями профилактики стрессовых повреждений ЖКТ являются мероприятия, направленные на поддержание рН выше 3,5 (до 6,0), нормализацию моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера. Установлено, что наилучшей антисекреторной функцией при стресс-повреждениях верхних отделов ЖКТ обладают блокаторы протонной помпы. В конце 1987 года был синтезирован омепразол – первый ингибитор протонного насоса. Известно, что центральным звеном в секреции соляной кислоты является водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза (H^+/K^+ -АТФаза), которая, будучи встроенная в апикальную (направленную в просвет желудка) мембрану париетальной клетки, выполняет роль протонного насоса, обеспечивающего перенос ионов

H^+ через мембрану в пространство желудка в обмен на ионы K^+ . Эти перемещения для обоих ионов происходят в направлениях, противоположных электрохимическому градиенту. Для перехода используется энергия гидролиза молекулы АТФ. После проникновения в клетку ион K^+ уже по электрохимическому градиенту транспортируется обратно, вызывая совместный с ним перенос в просвет желудка иона Cl^- . Таким образом, суммарным результатом работы транспортной системы, локализованной в апикальной мембране клетки (протонной помпы, K^+ - и Cl^- -каналов), является секреция соляной кислоты в люминальное пространство [8, 12, 13, 14].

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на СО желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов. Гастропротекторы используют для сохранения структуры и основных функций СО и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). Наиболее изученным препаратом этой группы, применяемым для профилактики стресс-язв, является сукральфат или алюминия сахарозосульфат. При рН ниже 4,0 происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сукральфат сохраняет вязкость и клейкость и в двенадцатиперстной кишке. С нормальной СО препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность гель прочно покрывает примерно на 6 часов. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость СО желудка к действию соляной кислоты [11].

С первого дня послеоперационного периода для профилактики активации эндогенной микрофлоры показаны пробиотики (линекс, бифиформ, пробифор), действие которых направлено на замещение патогенной и условно-патогенной микрофлоры полезными бактериями и обогащение ими кишечной флоры.

Лечение осложнений со стороны ЖКТ проводилось по разработанным нами протоколам.

Протокол лечения острого гастрита в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных

1. Постельный режим в течение недели.
2. Диета № 1.
3. Прием препаратов, регулирующих кислотность (антациды, антисекреторные препараты), моторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки (миотропные спазмолитики и /или прокинетики).
4. При наличии показаний - антибактериальная терапия, направленная против *Helicobacter pylori*.
6. Седативные, ферментные препараты (по показаниям).

Протокол лечения острой язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных

1. В остром периоде постельный режим в течение 7-10 суток.
2. Диета № 1а.
3. Снижение кислотности желудочного содержимого путем подавления желудочной секреции и/или нейтрализации кислоты в просвете желудка (ИПП).
5. Защита слизистой оболочки от агрессивных влияний и стимуляция репаративных процессов в ней (парентерально актовегин, солкосерил и пр.).
6. Прокинетики.
7. Психотерапия.
8. ФЛТ (при отсутствии противопоказаний).
9. Эндоскопический контроль.

10. Хирургическое лечение при наличии показаний (кровотечение, перфорация).
11. Поддерживающая противорецидивная терапия.

Протокол лечения ишемического колита в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных

1. Диетотерапия. В острой стадии заболевания – парентеральное питание.
2. Обезболивающая терапия: нитраты (нитроглицерин форте, кардикет), антагонисты Са (кордафлекс, коринфар, изоптин), миотропные спазмолитики (мебеверина гидрохлорид, пинаверия бромид).
3. Нормализация гемодинамики посредством проведения инфузионной терапии (реополиглюкин 400 мл/сут.), введения ангиопротекторов (продектин 0,25 - 3-4 р./сут.), сосудорасширяющих и тормозящих агрегацию тромбоцитов действие препаратов (трентал 200 мг 3 р./сут.), препаратов, нормализующих кровоток (дицинон по 2-4 мл 2-3 р./сут. внутримышечно).
4. Антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, метронидазол, рифаксимин и др.).
5. Противовоспалительная терапия. Препараты 5-АСК: месалазин внутрь или в виде микроклизмы (или пены) в зависимости от локализации и распространенности поражения толстой кишки.
6. Коррекция нарушения дисбаланса кишечной микрофлоры. Назначение кишечных антисептиков (энтерофурил, эрсефурил, интетрикс), пребиотиков (хилак-форте, закофальк, энтерол, дюфалак) и пробиотиков (линекс, бифиформ, рио флора баланс и др.) на 1 – 2 месяца.

**Протокол лечения желудочно-кишечной диспепсии в
послеоперационном периоде у кардиохирургических больных**

1. Диета № 5а.
2. Витаминотерапия (преимущественно группы В, никотиновая кислота, фолиевая кислота).
3. При повышенной секреторной функции желудка применяли: антацидные препараты (альмагель, маалокс, фосфалюгель, гевискон), при этом предпочтение отдавали гевискону, который менее токсичный, так как не содержит алюминия и не подавляет перистальтику кишечника. Препараты, уменьшающие секрецию соляной кислоты (ингибиторы протонной помпы).
4. При секреторной недостаточности желудка показана заместительная терапия (ферменты с желчными кислотами).
5. При гипертоническом типе дискинезии - назначение спазмолитиков (мебеверина гидрохлорид, тримебутин).
6. При гипотоническом типе дискинезии – назначение метоклопрамида (церукал), домперидона (мотилиум), итоприда (ганатон).
7. При смешанном типе дискинезии – прием тримебутина.
8. При сочетании функционального расстройства гастродуоденальной зоны и патологии билиарной системы в терапию включали желчегонные препараты с учетом состояния поджелудочной железы (хофитол, гепабене).
9. При сочетании с патологией поджелудочной железы назначали ферментативные препараты без желчных кислот (панкреатин).
10. Седативная терапия (по показаниям).
11. Физиотерапия.

Из 117 больных лечение осложнений со стороны ЖКТ привело к благоприятному исходу в 108 наблюдениях. Летальный исход наступил у 9

пациентов. Исходы осложнений со стороны ЖКТ у больных после кардиохирургических операций показаны в таблице 5.21.

Таблица 5.21.

Исходы осложнений со стороны ЖКТ у больных после
кардиохирургических операций

Вид осложнения	Количество	Исход осложнения	
		Благоприятный	Неблагоприятный
Эрозивный гастрит, дуоденит	12	12	0
Геморрагический гастрит, дуоденит	6	3	3
Острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки	20	18	2
Острый колит (ишемический, псевдомембранозный)	4	2	2
Желудочно-кишечная диспепсия	75	73	2
Всего	117	108	9

Осложнение со стороны ЖКТ послужило непосредственной причиной летального исхода у 2 больных. В одном из них произошла перфорация язвы двенадцатиперстной кишки и развитие перитонита. У другого больного смерть наступила вследствие желудочного кровотечения. В остальных семи наблюдениях смерть наступила от прогрессирующей полиорганной недостаточности, вследствие острого инфаркта миокарда (3 больных), развития сепсиса (4 больных). В этих наблюдениях осложнения со стороны ЖКТ имели сопутствующий характер.

**Профилактика осложнений со стороны ЖКТ у больных после
кардиохирургических операций**

Осложнения со стороны ЖКТ играют важную роль в исходах у больных после кардиохирургических операций, поэтому их профилактика является

одной из первостепенных задач. Профилактика должна быть направлена на поддержание всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность ЖКТ, т.е. содержать комплекс мероприятий. Прежде всего, необходимо проявлять максимальную настороженность в отношении факторов риска развития осложнений, что позволит своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих нередко фатальных расстройств. Решающее значение в выявлении факторов риска принадлежит сбору анамнеза. Как показало наше исследование, наибольший риск развития осложнений со стороны ЖКТ наблюдался среди больных, возраст которых превышал 70 лет. Не менее высокую повреждающую значимость показали такие факторы как указание на наличие в анамнезе рецидивирующей язвенной болезни, хронического эрозивного гастрита, дуоденита.

Несмотря на высокую причинную связь факторов анамнеза, наибольшее повреждающее воздействие, провоцирующее развитие осложнений, в нашем исследовании принадлежало неблагоприятным факторам оперативного лечения и раннего послеоперационного периода. Среди них наибольшее значение имели длительность операции, ИК, пережатия аорты, ИВЛ. Развитию других осложнений, которые вызывали в послеоперационном периоде ПОН и тем самым способствовали развитию осложнений со стороны ЖКТ, принадлежит не менее значимая роль. Ведущими среди этих осложнений оказались сепсис, ДВС-синдром, длительная гипотензия, острая сердечная недостаточность. Длительное парентеральное питание также показало высокую причинную зависимость, поскольку вызывает атрофию слизистой оболочки, избыточную колонизацию тонкого кишечника, транслокацию бактерий и эндотоксинов в портальный кровоток, атрофию ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани.

Медикаментозную профилактику проводили больным, у которых в результате сбора анамнеза выявляли факторы, способствующие развитию осложнений. Препараты назначали в течение 3-х дней до операции и 7 дней

после операции. В случаях наличия неблагоприятных факторов оперативного лечения и раннего послеоперационного периода медикаментозную профилактику назначали по факту их возникновения. Среди медикаментозных профилактических мероприятий первостепенное значение имело применение антисекреторных препаратов. Доступными для нас лекарственными средствами являлись ингибиторы протонной помпы для парентерального введения - омепразол и эзомепразол. Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов. Применяемые нами медикаментозные профилактические мероприятия включали:

1) Использование эффективных антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы). Это омепразол или эзомепразол или пантопразол 40-80 мг в сутки перорально или внутривенно.

2) Назначение гастропротекторов, таких как сукральфат по 1 г 3-4 раза в сутки или висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в сутки.

Совершенно очевидно, что кровотечения при геморрагическом гастрите, язве желудка, ишемическом поражении толстой кишки, в том числе, провоцируются обязательным проведением антикоагулянтной терапии, направленной на профилактику в послеоперационном периоде тромбозомболических осложнений. Больные после операций по коррекции пороков в 1-е сутки получали гепарин с поддержанием уровня АЧТВ + 20% (активированное частичное тромбиновое время) от исходного. Во вторые сутки получали низкомолекулярный гепарин (НМГ) 0,75 от лечебной дозы, в дальнейшем проводили терапию варфарином. Пациенты, перенесшие АКШ (им оперативное вмешательство выполнялось на фоне одного антиагреганта чаще аспирин 100 мг/сут.), в первые сутки после операции получали аспирин 100 мг через желудочный зонд и парентерально гепарин с поддержанием уровня АЧТВ + 20% от исходного. Во вторые сутки назначали профилактическую дозу НМГ (фраксипарин 0,3 мл п/к) в сочетании с одним

пероральным антиагрегантом. На третьи сутки пациент после активизации получал только один антиагрегант.

Длительное, и порой постоянное применение антикоагулянтов и антиагрегантов больными кардиологического профиля должно предусматривать регулярный прием антисекреторного препарата пантопразола в суточной дозе 20-40 мг. Это единственный на сегодняшний день ингибитор протонной помпы, который не инактивирует эффект антикоагулянтной терапии.

Показания к проведению профилактики осложнений со стороны ЖКТ у больных после кардиохирургических операций

1. Возраст больного (70 лет и более).
2. Сопутствующие заболевания: рецидивирующая язвенная болезнь, хронический эрозивный гастрит, дуоденит.
3. Злоупотребление алкоголем.
4. Неблагоприятные факторы оперативного лечения: время операции (>270 мин.), ИК (>100 мин.).
5. Органные расстройства раннего послеоперационного периода, провоцирующие развитие осложнений со стороны ЖКТ: сепсис, острая сердечная недостаточность, развитие ДВС-синдрома, длительная гипотензия, длительная (>2 суток) назогастральная интубация, длительное (>5 суток) парентеральное питание, ИВЛ.

Таким образом, осложнения со стороны ЖКТ в обследованной нами группе больных составили 7,7%. Они включали эрозивный и

геморрагический гастрит, дуоденит, острую язву желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечную диспепсию, ишемический и псевдомембранозный колит. В 63% наблюдений осложнения носили сочетанный характер. Сравнение осложнений в группе риска и контрольной группе убедительно доказало предрасполагающее влияние факторов риска на развитие осложнений. Среди неблагоприятных факторов анамнеза наибольшую потенциальную опасность развития осложнений имел возраст больных более 70 лет, а также такие сопутствующие заболевания как дуоденит, ЖКБ, ХДЗП. Еще большую причинную зависимость показали отрицательные факторы оперативного лечения – длительность операции и ИК. При продолжительном времени операции риск развития осложнений увеличивался на 10,3%. Под влиянием неблагоприятных факторов операции осложнения развивались в первые трое суток. Развитие в послеоперационном периоде сепсиса и ПОН способствовали формированию осложнений со стороны ЖКТ не в меньшей степени. Осложнения под влиянием этих факторов развивались на 7-9 сутки послеоперационного периода. Установлено, что учет неблагоприятных факторов позволяет прогнозировать развитие острого гастрита в 76,8%, острой язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – в 65,6%, функциональной диспепсии – в 99,4%.

Диагностика повреждений СО желудка с развитием геморрагических осложнений основывалась на падении показателей гемоглобина и гематокрита на фоне низкого артериального давления, наличия примеси крови в рвотных массах, содержимом стула, дегтеобразном стуле и данных ЭГДС. Моторно-эвакуаторные расстройства ЖКТ возникали вследствие нарушения секреторной и абсорбционной функции кишечника и вызывали необходимость проведения дифференциальной диагностики с ОП, кишечной непроходимостью, эрозивным гастритом, дуоденитом, синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике. Для дифференциальной диагностики с кишечной непроходимостью наибольшую информативность

показали лучевые методы исследования (рентгенография с пассажем бария по кишечнику, СКТ).

Основными направлениями профилактики и лечения стрессовых повреждений ЖКТ являются антисекреторная и гастропротекторная терапия, цель которой заключается в поддержании рН выше 3,5 (до 6,0), нормализации моторики желудка, повышении устойчивости слизистого барьера. Продолжительность профилактического применения препаратов должна зависеть от действующего фактора. При наличии неблагоприятных факторов анамнеза профилактика должна начинаться за 3-5 дней до операции и при благоприятном течении послеоперационного периода заканчиваться на 7 сутки после операции. В случаях неблагоприятных факторов операции и послеоперационного периода профилактические мероприятия должны проводиться с первых суток после операции и в дальнейшем соответствовать всему времени действия факторов риска развития осложнений.

Общее заключение (обсуждение результатов собственных исследований)

Проблема развития осложнений со стороны органов пищеварения у больных в госпитальном периоде после кардиохирургических операций с применением ИК, их диагностика и лечение является одной из главных в клинической медицине. Трудности диагностики, атипичная клиническая картина осложнений, высокий уровень летальности при их развитии делают актуальным дальнейшее углубленное изучение факторов риска, поиск путей профилактики и лечения. Целью нашего исследования являлось определение предикторов развития осложнений со стороны органов пищеварения, разработка системы их профилактики, диагностики и лечения. Задачи исследования включали изучение частоты и причин развития осложнений со стороны органов пищеварения у больных после кардиохирургических операций в госпитальном периоде, изучение вопросов диагностики и клинических особенностей их развития, разработку системы профилактических и терапевтических мер, предупреждающих возникновение осложнений и разработку рекомендаций по их лечению.

Для реализации поставленной цели и задач нами проведено проспективное когортное исследование 1516 больных, оперированных в кардиохирургических отделениях Пироговского Центра с 2008 по 2013 годы по поводу хронической ишемической болезни и другой патологии сердца. Всем им были выполнены операции на сердце в условиях ИК с применением антеградной фармако-холодовой кровяной кардиopleгии. Среди оперированных 1516 больных у 287 (18,9%) в госпитальном периоде возникли осложнения со стороны органов пищеварения. Осложнения проявлялись патологией поджелудочной железы, дисфункцией печени и изменениями со стороны ЖКТ, включающими повреждения слизистой оболочки желудка (стресс-гастрит, стресс-язвы), а также желудочно-

кишечной диспепсией. В зависимости от вида поражения органов пищеварения было сформировано 8 основных групп больных:

- больные с патологией поджелудочной железы;
- больные с гиперамилаземией;
- больные с поражением печени;
- больные с желтухой;
- больные с поражением желудка, но без язв;
- больные с наличием язв желудка и двенадцатиперстной кишки;
- больные с патологией толстой кишки;
- больные с желудочно-кишечной диспепсией.

Для каждого из видов осложнений со стороны пищеварительной системы формировали отдельные группы сравнения. Они включали больных генеральной совокупности, которые не вошли в основные группы.

Для решения поставленных задач у больных всех групп изучали анамнез, сопутствующую патологию органов пищеварения, осложнения основного заболевания, особенности операции, продолжительность ее выполнения, сроки возникновения осложнений, а также течение и терапевтическое ведение послеоперационного периода. Данные каждого пациента вносили в генеральную таблицу. Все цифровые значения, полученные в результате исследования, были подвергнуты статистической обработке, что позволило изучить частоту встречаемости сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний в группах, влияние особенностей проведенного хирургического лечения, а также влияние особенностей течения послеоперационного периода. На этой основе были определены предикторы развития гастроэнтерологических осложнений и отношение шансов развития осложнений. При значениях $OR = 1,50-2,5$ влияние фактора риска оценивали как небольшое, при $OR = 2,50-4,3$ – как среднее и при $OR > 4,30$ – значительное.

Для поиска наиболее значимых факторов, влияющих на развитие осложнений, был проведен дискриминантный анализ, вычисляемый с

помощью модуля “Дискриминантный анализ программы Statistica”. В результате получали количественные характеристики наиболее значимых предикторов и расчет вероятности развития осложнений при их наличии, выраженный в процентах. Для определения силы связи между факторами риска и развитием осложнений проводили корреляционный анализ посредством вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (ρ). Наибольшие положительные значения этого коэффициента соответствовали прямой связи.

Нарушение структуры и функции поджелудочной железы в раннем госпитальном периоде наблюдали у 119 больных. Из них острый панкреатит диагностирован у 46 (3,0%) больных, гиперамилаземия – у 73 (4,8%). Среди причинных факторов указанных осложнений мы изучали влияние сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний (хронический панкреатит, холецистит, гастрит, дуоденит, ЖКБ, язвенная болезнь, ХДЗП), а также учитывали наличие в анамнезе абдоминальных операций, сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности, возраст больных, отрицательные факторы оперативного лечения и отрицательные факторы раннего послеоперационного периода.

Исследование показало, что сопутствующие гастроэнтерологические заболевания не оказывали какого-либо влияния на развитие гиперамилаземии. Частота их встречаемости не имела статистически значимых различий в основной группе и группе сравнения. Различие между группой больных с состоявшимся осложнением “гиперамилаземия” и группой сравнения определяло развитие в раннем послеоперационном периоде у больных основной группы сепсиса и сердечной недостаточности. Также имелось достоверное различие по возрасту и времени выполнения оперативного вмешательства (в основной группе преобладали больные, возраст которых превышал 70 лет, а время операции достоверно чаще превышало 250 мин.). Таким образом, нарушение функции поджелудочной железы в виде возникновения гиперамилаземии не имело связи с развитием

других тяжелых осложнений послеоперационного периода, а являлось ответом на ишемию и развивалось преимущественно у больных с сердечной недостаточностью, у пациентов пожилого возраста и при длительном времени операции и ИК. Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность развития гиперамилаземии составляла 75%.

Отечная форма острого панкреатита, развившаяся в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных, превалировала среди сопутствующих заболеваний, которые вызывают повышение внутрипротокового давления в желчевыводящих путях – это ЖКБ (OR=15,78), и также хронический холецистит (OR=3,49). Остальные гастроэнтерологические заболевания также не показали наличия причинной связи с развитием данного осложнения. Вместе с тем, со значительно большей очевидностью проявилась зависимость развития отечной формы острого панкреатита от возраста, общего времени операции, продолжительности ИК и длительности пережатия аорты. При этом наиболее статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения были получены по общей продолжительности оперативного вмешательства ($p=0,000$). Также большое влияние на развитие ОП оказывали факторы и другие осложнения раннего послеоперационного периода, которые предшествовали ОП или развивались параллельно с ним. Наибольшее значение относительного шанса развития острого отечного панкреатита мы получили (в порядке убывания) при длительном парентеральном питании, при развитии ПОН, длительной вентиляции легких, развитии ДВС-синдрома, сердечной недостаточности, проведении рестернотомии, при развитии сепсиса. Это подтверждает мнение, что отечный панкреатит развивается в каскаде других осложнений раннего послеоперационного периода, в основе которых лежит нарушение микроциркуляции, гипоперфузия органов брюшной полости и развитие ишемии [17, 29, 118]. В нашем исследовании в качестве пускового момента развития ОП большую роль играло кровотечение в раннем

послеоперационном периоде, которое, с одной стороны, значительно усугубляло существующую ишемию внутренних органов, а с другой – вызывало необходимость выполнения рестернотомии, которая, наносила дополнительную операционную травму. Мы установили, что при наличии у больного таких информативных показателей как ПОН, увеличение времени операции, сердечная недостаточность, ДВС-синдром, возраст более 70 лет вероятность развития острого отечного панкреатита составляла 92%.

В группе больных с осложнением “деструктивный панкреатит” убедительно выделялись влияния ранее перенесенных абдоминальных операций и хронический холецистит в анамнезе (OR= 18,01 и OR=7,13 соответственно). Примечательно, что наличие в анамнезе хронического панкреатита не показало значимого влияния на развитие данного осложнения. Выяснилось абсолютное отсутствие причинной связи с возрастом больных. Более того, средний возраст в группе сравнения оказался несколько выше, хотя достоверных различий этого показателя между группами не было ($p>0,05$). В то же время очевидно, что чрезвычайно сильное влияние на развитие осложнения оказывала длительность операции и ИК ($p=0,000$). В значительной степени превалировали у больных основной группы факторы раннего послеоперационного периода. Здесь также существенное влияние оказывало выполнение в раннем послеоперационном периоде рестернотомии. Не меньшее значение имело развитие сепсиса, что свидетельствовало о бактериемии, присутствии экзо- и эндотоксинов различной природы, которые являлись этиологическими факторами деструктивной формы ОП [22, 23, 37, 65, 126]. Длительная вентиляция легких, ДВС-синдром, ПОН, длительное парентеральное питание во всех наблюдениях сопровождали деструктивный панкреатит и, в свою очередь, усугубляли его течение. Следовательно, в нашем исследовании развитие панкреатита происходило в комплексе с другими осложнениями послеоперационного периода. Появление таких осложнений как ПОН, сепсис, длительная ИВЛ, рестернотомия, увеличение времени операции и

продолжительности ИК вызывало систематическое появление ОП. Расчеты показали, что при наличии указанных предикторов вероятность развития деструктивной формы ОП составляет 97%. Решающее значение в его возникновении принадлежит прогрессированию ишемии и присоединившейся инфекции.

Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило, причинную зависимость поражения ПЖ от ишемии. Как указывают многие авторы, во время ИК снижается системное АД [48, 98, 116, 166, 181, 219]. Гипотензия, в свою очередь, существенно уменьшает кровоснабжение ПЖ и благодаря хорошо известной чувствительности поджелудочной железы к гипоперфузии ведет к расстройству микроциркуляции, что наряду с повышением активности эктопического трипсиногена индуцирует морфологические изменения в ПЖ [47, 115, 283]. Анализ нашего исследования доказывает, что первоначальным ответом на ишемию ПЖ является гиперамилаземия. Это подтверждает установленный факт зависимости гиперамилаземии от возраста, продолжительности операции, ИК и времени пережатия аорты. Прогрессирование ишемии ведет к морфологическим изменениям в ПЖ, появляется отек ее стромы, окружающей жировой клетчатки. Возникают деструктивные изменения паренхимы, а присоединение инфекции ведет к развитию инфекционных осложнений. В отличие от других авторов [283], мы считаем, что назначение профилактического лечения ОП на этапе появления гиперамилаземии предупреждает развитие морфологических изменений. В наших наблюдениях из 119 больных с повышенными значениями α -амилазы ОП развился у 46. Из них отечная форма - у 29, деструктивная - у 17 больных.

Осложнения со стороны печени в раннем госпитальном периоде обнаружены в 42 (2,8%) наблюдениях. Среди них острый токсический гепатит и острый ишемический стеатогепатит развились у 19 (1,3%) больных, различные виды желтух - у 32 (2,1%). Гипербилирубинемия, как одно из основных проявлений синдрома печеночно-клеточной недостаточности,

имела место в 9 наблюдениях. При изучении группы больных с осложнением “острый гепатит” обнаружено, что из всех сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний только хронический холецистит и ХДЗП имели статистически достоверное преобладание в основной группе ($p < 0,05$). Среди ХДЗП подавляющее большинство больных имело стеатоз печени, который развивался в течение многих лет на фоне хронической сердечной недостаточности. Частота остальных заболеваний в обеих группах не имела статистически значимого предпочтения. Средний возраст больных имел достоверное увеличение в основной группе больных ($p < 0,05$). Еще более достоверные различия получены среди показателей общего времени оперативного лечения, времени ИК и пережатия аорты, которые существенно увеличивались в основной группе. Такое же высокое различие обнаружено при анализе частоты осложнений раннего послеоперационного периода в группах. При этом максимальные значения ORразвития гепатита наблюдались при ПОН ($OR = 36,9$) и развитии сепсиса ($OR = 29,5$), а также при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда ($OR = 24,3$ и $21,8$, соответственно). Таким образом, проведенный анализ позволяет заключить, что на развитие гепатита основное влияние оказывало увеличение времени операции и неблагоприятное течение раннего послеоперационного периода, проявляющееся полиорганной недостаточностью, сепсисом, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда. Определенную причинную роль играло наличие в качестве сопутствующего заболевания ХДЗП.

Из всех анализируемых сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний только наличие в анамнезе перенесенных операций на желудке и холецистэктомия достоверно чаще встречались в группе больных с желтухой. Больные хроническим холециститом, хотя и преобладали в основной группе, статистически значимой разницы их количества в сравнении с контрольной группой не было. Сопутствующее заболевание ЖКБ вовсе не встречалось в основной группе исследования. На развитие желтухи оказывали влияние возраст больных, общее время выполнения

операции, время ИК и пережатия аорты ($p < 0,05$). Развитие желтухи показало существенную зависимость от проведения рестернотомии, длительной вентиляции легких и дальнейшего развития таких осложнений как сепсис, ПОН, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда. Корреляционный анализ показал, что развитие поражения печени имело связь с ПОН, сепсисом, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, временем операции. Расчеты установили, что при наличии указанных предикторов вероятность развития осложнений со стороны печени составляет 87,9%.

Таким образом, по результатам нашего исследования можно выделить четыре основных фактора, способствующих развитию дисфункции печени:

- хроническая сердечная недостаточность на фоне ранее существовавшего хронического ишемического стеатогепатита;
- тяжелая операционная травма, обусловленная длительностью хирургического вмешательства и ИК;
- интенсивная медикаментозная терапия в послеоперационном периоде;
- септическое состояние вследствие бактериемии и эндотоксемии.

Связь дисфункции печени с сепсисом установлена в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [77, 82, 186, 190, 284]. Необходимо подчеркнуть, что все перечисленные факторы не проявлялись изолированно, а оказывали комплексное влияние на развитие поражения печени.

Более 30 лет назад HуmanZimmerman показал, что развитие желтухи при лекарственно индуцированном гепатоцеллюлярном повреждении является чрезвычайно опасным признаком, увеличивающим вероятность летального исхода на 10%. С этого времени в качестве индикатора тяжелого лекарственного поражения печени был введен термин «Hy'sRule» или «Hy'slaw», который применяется для обозначения ситуации, когда при

использовании лекарственного препарата отмечается более чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции (холестаза) или синдрома Жильбера. Яковенко Э.П. большую роль в диагностике типа лекарственного поражения печени отводит оценке биохимических проб печени, с выделением синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности [107].

Маркерами цитолиза гепатоцитов (активность процесса) является повышение уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина, с преобладанием конъюгированных фракций. При этом выделяются: низкая активность с повышением уровня АЛТ, АСТ до 2 норм и нормальным сывороточным билирубином; умеренная - с уровнем АЛТ, АСТ до 5 норм и нормальным сывороточным билирубином; высокая активность – с содержанием АЛТ, АСТ свыше 5 норм, с повышенным или нормальным уровнем сывороточного билирубина.

В зависимости от ведущего механизма некроза гепатоцитов целесообразно выделять следующие патогенетические варианты цитолитического синдрома, которые учитываются при выборе тактики лечения ЛИПП:

- некрозы гепатоцитов без холестаза и аутоиммунных нарушений, обусловленные усилением перекисного окисления липидов; биохимические маркеры: повышение в сыворотке крови АЛТ, АСТ, с нормальным содержанием ЩФ, ГГТП, γ -глобулинов;

- некрозы гепатоцитов с интралобулярным холестазом; биохимические маркеры: повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, возможно ЩФ, но не более 2 норм;

- некрозы гепатоцитов с экстралобулярным (дуктулярным) холестазом; биохимические маркеры: повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, а также ЩФ в 2 и более раз;

- некрозы гепатоцитов аутоиммунного генеза; биохимические маркеры: повышение уровня АЛТ, АСТ, γ -глобулинов в 1,5 и более раз, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов.

Биохимическими маркерами синдрома холестаза являются повышение в сыворотке крови ГГТП, ЩФ и, в ряде случаев, общего билирубина с преобладанием конъюгированного. При интралобулярном холестазе отмечается или изолированное повышение уровня ГГТП (гепатоцеллюлярный холестаз) или повышение уровня ГГТП в сочетании с увеличением, не превышающим двукратный уровень, содержания ЩФ (каналикулярный холестаз). Для экстралобулярного (дуктулярного) холестаза характерно повышение уровня ГГТП и содержания ЩФ, превышающее норму в 2 и более раз.

Для синдрома иммунного воспаления характерно наряду с повышением уровня АЛТ и АСТ, увеличение содержания γ -глобулинов в полтора и более раз, а также ЦИК и иммуноглобулинов.

При наличии синдрома печеночно-клеточной недостаточности отмечается снижение ПТИ или увеличение ПТ и нередко - уровня альбуминов [107].

Осложнения со стороны ЖКТ в раннем госпитальном периоде развились 117 (7,7%) больных. Из них острый гастрит - у 18 (1,2%) , стресс-язва желудка и двенадцатиперстной кишки – у 20 (1,3%), острый колит – у 4 (0,3%), желудочно-кишечная диспепсия – у 75 (4,9%) больных. Из 18 больных с осложнением “острый гастрит” (основная группа) эрозивная форма обнаружена у 12 больных, геморрагическая – у 6. Среди геморрагической формы гастрита клинически значимое кровотечение наблюдалось у 2 пациентов. Статистически значимая разница в частоте сопутствующих заболеваний в основной группе и группе сравнения наблюдалась лишь относительно наличия в анамнезе ХДЗП и хронического дуоденита. Минимальный риск возникновения острого гастрита наблюдался

у больных, которые имели в анамнезе хронический панкреатит, хронический гастрит, язвенную болезнь ($p > 0,05$, но OR в интервале от 2,46 до 3,88). Остальные заболевания встречались только в группе сравнения. Сопоставление частоты большинства сопутствующих заболеваний у больных эрозивной и геморрагической формой гастрита также не показало различий, за исключением значительного преобладания геморрагической формы гастрита у больных хронической сердечной недостаточностью. У больных, получивших осложнение в виде геморрагического гастрита, наблюдалось статистически значимое увеличение всех временных показателей операции ($p < 0,05$). Анализ органных расстройств раннего послеоперационного периода также показал, что развитие геморрагического гастрита чаще проходило синхронно с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, а также после выполнения рестернотомии. Все это позволяет заключить, что возникновение геморрагической формы гастрита было тесно связано с сердечной недостаточностью, кровопотерей, длительностью операции, т.е. теми факторами, которые в наибольшей степени влияют на ишемию слизистой оболочки желудка. В противоположность этому развитие эрозивного гастрита проходило синхронно с другими осложнениями, которые являлись для него фоном. Среди них ведущее значение имело развитие сепсиса (OR=18,9), выполнение рестернотомии (OR=10,34), развитие ПОН (OR=9,47), проведение длительной ИВЛ (OR=9,38). В целом можно заключить, что различие между группой больных с состоявшимся осложнением “острый гастрит” и группой сравнения определяло развитие у больных основной группы сепсиса, инфаркта миокарда, развитие ДВС-синдрома и увеличение времени операции более 250 минут. При наличии указанных предикторов вероятность развития острого гастрита составляла 76,8%.

В группе из 20 больных с осложнением “стресс-язва” в 7 наблюдениях язва сопровождалась кровотечением с появлением неизменной крови или “кофейной гущи” в желудочном содержимом или мелены. Наибольший риск развития стресс-язвы наблюдался у больных, которые имели в анамнезе ЖКБ

(OR=6,41). Остальные гастроэнтерологические заболевания, включая язвенную болезнь, не показали существенного влияния на развитие этого осложнения в послеоперационном периоде. Объяснение этому, на наш взгляд, заключается в эффективных профилактических мероприятиях в предоперационном и раннем послеоперационном периодах. Изучение влияния возраста и отрицательного влияния факторов операции показало статистически значимое увеличение среднего возраста, времени операции и ИК у больных с осложнением “стресс-язва” ($p < 0,05$). Время пережатия аорты в группе больных с осложнением существенно не отличалось от аналогичных показателей группы сравнения ($p > 0,05$). Анализ органных расстройств раннего послеоперационного периода показал ведущее провоцирующее влияние сепсиса (OR=9,96) и ПОН (OR=4,9) на развитие стресс-язвы. Таким образом, различие между группой больных с состоявшимся осложнением “стресс-язва” и группой сравнения определяло развитие у больных основной группы сепсиса, увеличение времени операции более 250 мин., длительности ИК более 90 мин., возраст больных более 70 лет. При наличии указанных предикторов вероятность возникновения острой язвы в раннем послеоперационном периоде составляло 65%.

Острый колит (ишемический, псевдомембранозный) диагностирован у 4 (0,3%) больных. По мнению исследователей, это осложнение развивается или как следствие постепенного прекращения кровотока в сосудах брыжейки, или как результат дисбаланса нормальной микрофлоры кишечника с одновременной колонизацией его микроорганизмом *Clostridium difficile* [276, 289]. В наших наблюдениях среди причинных факторов развития данного осложнения определенную роль играло существенное увеличение времени ИК, влияние сепсиса (OR=58,2) и в меньшей степени ПОН (OR=9,96), т.е. присутствовали оба причинных фактора. Кишечное кровотечение, как осложнение острого колита, развилось у 2 больных.

Функциональную диспепсию наблюдали у 75 (4,9%) больных. Она включала желудочную (49 больных) и кишечную (26 больных). Среди провоцирующих факторов анамнеза на развитие осложнения имели значение ранее перенесенные операции (OR= 5,1). Остальные анамнестические факторы не показали существенного влияния. При анализе среднего возраста больных и отрицательных факторов оперативного лечения значимые различия в основной и контрольной группах наблюдались среди показателей “общее время операции” и “время ИК”. Из органических расстройств раннего послеоперационного периода оказывали влияние ПОН, длительное парентеральное питание, сепсис. Не меньшее значение имели длительная ИВЛ и проведение рестернотомии в послеоперационном периоде. Наибольшие значения коэффициентов корреляции соответствовали ПОН, сепсису, длительной ИВЛ, рестернотомии. При наличии указанных предикторов вероятность развития ФД составляла 99,4%.

Ведущую роль в развитии осложнений Шевченко Ю.Л. и соавт. (2009) придают синдрому ПОН, который после операций с ИК наблюдается у 11% больных, а летальность при нем достигает 41%. Авторы утверждают, что патофизиологической основой органических дисфункций служит системный воспалительный ответ – неспецифическая генерализованная воспалительная реакция организма на повреждение. Его развитие не зависит от присутствия инфекции, но ее присоединение вызывает утяжеление процесса. Системный воспалительный ответ вызывает нарушение функции различных органов и может, в зависимости от интенсивности его течения, привести к развитию послеоперационных осложнений. Среди причин системного воспалительного ответа, обусловленного ИК, указывается высвобождение провоспалительных цитокинов, что создает предпосылки для усиления ответной воспалительной реакции на хирургическое вмешательство. Другую причину связывают с продукцией активных форм кислорода, которые приводят к окислительной модификации белков, липидов, нуклеиновых кислот и нарушают метаболизм

клеток. В кардиохирургии синдром системного воспалительного ответа связывают с контактом крови с чужеродной, искусственной поверхностью экстракорпорального контура, ишемией-реперфузией тканей, эндотоксемией и операционной травмой. Под влиянием этих стимулов активируются клетки крови и эндотелия сосудов, а также многие факторы крови. Помимо перечисленного, на развитие системного воспалительного ответа оказывают влияние предоперационное состояние больного, психические и физические страдания, связанные с госпитализацией в стационар, недостаточность кровообращения, проведение анестезии, хирургические факторы, гемотрансфузия, послеоперационная заместительная терапия [96].

И все же условия, определяющие частоту, тяжесть и клиническое значение системного воспалительного ответа, и причины, ведущие у конкретного пациента к развитию угрожающих жизни послеоперационных осложнений, остаются до конца не ясными.

Немаловажную роль в патогенезе развития абдоминальных осложнений у больных, оперированных в условиях ИК, многие авторы [44, 150] относят развитие гиперкоагуляционного синдрома, что, по мнению Воробьева А.И. и соавт. (2001), проявляется четко обозначенной коагулопатией. Развитие коагулопатий и ПОН напрямую связано с адаптивной активацией защитных систем крови. Среди основных факторов, запускающих этот механизм, условно выделяют и факторы, не связанные со свойствами искусственных материалов, контактирующих с кровью, и факторы, независящие от контакта крови с искусственными материалами. Среди последних важное значение имеют: 1) гемодилюция, вызывающая снижение онкотического давления крови; при этом происходит развитие системной воспалительной реакции, выделение эндотоксинов, а также повышение продукции провоспалительных цитокинов макрофагами аналогично тому, как это происходит при септическом шоке; 2) реперфузия перикардиальной крови, активированной тканевым контактом и содержащей высокую концентрацию плазминогена, который вызывает повышение

фибринолитической активности; 3) механические особенности кровотока при ИК. Активация механизмов системной воспалительной реакции оказывает прямое воздействие на свертывающую систему крови, в которой непосредственное участие принимает кининовая система. Это создает реальную опасность необратимого повреждения и последующей гибели органов и тканей вследствие блокады микроциркуляторного русла, и развития грозных осложнений со стороны органов брюшной полости.

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные публикации, в которых дан всесторонний анализ факторов, способствующих возникновению и развитию абдоминальных осложнений в раннем послеоперационном периоде [39, 55, 75, 121, 232]. В этих публикациях указывается на отрицательное влияние продолжительного ИК и искусственной вентиляции, наличия септического состояния, почечной недостаточности, снижения функции сердца (низкий сердечный выброс), а также проведение операций в условиях неотложной хирургии [34, 132, 133, 144, 151]. Шевченко Ю.Л. и соавт. (2009) указывают, что наибольшее количество осложнений наблюдается после операций на сердце с применением искусственного кровообращения. На гипоперфузию вследствие ИК, как на основной этиологический фактор этих осложнений, указывают и другие авторы [60, 128, 173]. В ряде исследований на основании многофакторного анализа показана сильная взаимосвязь между временем ИК и частотой развития абдоминальных осложнений [167, 240]. Механические устройства, используемые для поддержания гемодинамики в организме больного, предназначены для выполнения двух важнейших функций: снижать механическую работу пораженного сердца и обеспечивать адекватный уровень центральной и коронарной гемодинамики. Однако, по мнению Шумакова В.И. и соавт. (2003) современные системы механической поддержки гемодинамики имеют ряд сопутствующих негативных воздействий на организм. Нефизиологический характер кровотока, создаваемый насосами, особенно роторного типа, нарушает активность

барорецепторов сосудистой системы, вызывает травму форменных элементов крови и выброс из них вазоактивных субстанций. Последнее приводит к изменению сосудистого тонуса, нарушению микроциркуляции, развитию шунтирующего кровотока, и способствует развитию вторичных ишемических изменений в органах и тканях. Наряду с этим имеются публикации, в которых зависимость частоты абдоминальных осложнений от времени ИК не была достоверно подтверждена [90, 215].

Высокая вероятность развития осложнений со стороны органов пищеварения диктует необходимость проведения профилактических мероприятий. Профилактика ОП должна основываться на целенаправленном сборе анамнеза и предоперационном обследовании для выявления заболеваний, провоцирующих ОП. Больным с повышенным риском за 5-7 дней до операции рекомендуем проводить деконтаминацию желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки, за 1-2 суток до операции и в раннем послеоперационном периоде – антисекреторную терапию. При тенденции повышения панкреатических ферментов в крови назначаем антиферментную терапию. Развитие в послеоперационном периоде сепсиса и ПОН в максимальной степени способствует формированию осложнений со стороны ЖКТ. Поэтому при появлении первых признаков развития сепсиса и ПОН к лечению необходимо подключать терапию, направленную на предупреждение развития осложнений со стороны органов пищеварения.

Типичные клинические признаки ОП у больных в раннем послеоперационном периоде маскируются. Диагностика ОП должна основываться на динамическом мониторинге уровня панкреатической амилазы, липазы, а также инструментальных исследованиях – УЗИ. Компьютерная томография должна применяться для диагностики деструктивных форм ОП и других осложнений. Транзиторное повышение уровня амилазы не свидетельствует о развитии ОП и его следует расценивать

как осложнение, вызванное хронической ишемией. После длительных операций следует пролонгировать период парентерального питания, а при развитии ОП - увеличить период голодания. Назначается инфузионная, антибактериальная, антисекреторная, антикоагулянтная, симптоматическая терапия, проводится плановое обезболивание, динамический мониторинг. Учитывая основной этиологический фактор ОП в послеоперационном периоде, уместно утверждать, что профилактический прием препаратов, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (допмин) или предотвращающих стаз венозной крови (декстран) улучшают исход у подобных больных.

Решающее значение на развитие нарушений функции печени оказывали такие осложнения раннего послеоперационного периода как сепсис, ПОН и сердечная недостаточность. Хотя дисфункция печени имела многообразный и сочетанный характер, проведенное нами исследование позволило выделить несколько основных факторов, способствующих ее развитию. Это преимущественно гипоксический (ишемический) стеатогепатит, гепатит смешанный (гипоксический + токсический), гепатит преимущественно токсический (лекарственный), гепатит на фоне сепсиса. В послеоперационном периоде отмечено два пика развития желтухи. Первый пик наблюдался с первого по третьи сутки после операции, второй – с 9 по 14 сутки. Анализ причин послеоперационной желтухи позволяет утверждать, что в первые 2-3 сут. после операции билирубин повышался в рамках синдрома гемолиза, причиной которого являлась массивная гемотрансфузия. Желтуха в рамках экстра- или интралобулярного холестаза не имела определенной привязки ко времени и наблюдалась в промежутке от 3 до 14 сут. и более. В случаях развития печеночно-клеточной недостаточности желтуха являлась следствием токсического воздействия (эндо- и экзотоксины) на печеночные клетки и возникала вслед за развитием сепсиса, полиорганной недостаточности, на фоне длительного парентерального питания, операционной травмы.

Лечение 287 больных с осложнениями со стороны органов пищеварения привело к благоприятному исходу у 264 человек (92,0%). У 23 больных (8,0%), несмотря на проводимое лечение, наступил летальный исход. Острый панкреатит закончился летальным исходом у 6 больных, причиной которого являлось развитие сепсиса и полиорганной недостаточности. С осложнением “острый гепатит” летальный исход наступил у 8 больных и был вызван другими сопутствующими осложнениями - это сердечная, полиорганная недостаточность, сепсис. Осложнение со стороны ЖКТ послужило непосредственной причиной летального исхода у двух больных. В одном из них произошла перфорация язвы двенадцатиперстной кишки и развитие перитонита. У другого больного смерть наступила вследствие желудочного кровотечения. В остальных семи наблюдениях причина смерти заключалась в прогрессировании полиорганной недостаточности, вследствие острого инфаркта миокарда (3 больных), развитии сепсиса (4 больных). У этих больных осложнения со стороны ЖКТ имели сопутствующий характер.

Выводы

1. Осложнения со стороны органов пищеварения развились у 18,3% из 1516 кардиохирургических оперированных больных. Из них, требующие изменения тактики послеоперационного ведения больного - острый панкреатит, острый геморрагический гастрит, острые язвы желудка двенадцатиперстной кишки, острый колит - составили 5,0%.
2. Предикторами развития осложнений являлись (в порядке возрастания влияния) сопутствующие заболевания органов пищеварения, время операции (>250 мин.), время ИК (>90 мин.), возраст больных (>70 лет),

а также неблагоприятное течение раннего послеоперационного периода.

3. Среди хронических заболеваний органов пищеварения факторами риска развития осложнений являлись хронический дуоденит, ЖКБ, ХДПЗП, хронический холецистит и ранее перенесенные операции на органах пищеварения. Они оказывали влияние на развитие острого панкреатита, нарушение функции печени, развитие острых язв, геморрагического и эрозивного гастрита и моторно-эвакуаторные расстройства ЖКТ. Однако роль этих риск-факторов была незначительной.
4. Острый панкреатит в комплексе с другими осложнениями послеоперационного периода развился у 3% больных. Появление таких осложнений как полиорганная недостаточность, сепсис, сердечная, дыхательная недостаточность, а также увеличение времени операции и времени ИК способствовало развитию острого панкреатита с вероятностью 92%. Нарушение функции поджелудочной железы в виде возникновения гиперамилаземии встречалось у 5,2% оперированных больных. Транзиторное повышение амилазы в сыворотке крови не было связано с наличием в анамнезе гастроэнтерологических заболеваний, а развивалась преимущественно у больных с сердечной недостаточностью и у пациентов пожилого и старческого возраста.
5. Типичные клинические признаки ОП у больных в раннем послеоперационном периоде маскируются их тяжелым состоянием. Диагностика ОП должна основываться на динамическом мониторинге уровня панкреатической амилазы, липазы и подтверждаться данными инструментальных исследований (СКТ, УЗИ), которые в случаях развивающегося осложнения выявляют отек паренхимы железы и парапанкреатической жировой клетчатки. Изолированная гиперамилаземия не свидетельствует о развитии ОП.

6. Острый токсический и ишемический гепатиты диагностированы у 1,3% больных. Решающее значение на их развитие оказывали сепсис, полиорганная и сердечная недостаточность, превышение времени операции >250 минут. При наличии указанных предикторов вероятность развития осложнения со стороны печени составляла 87,9%.
7. Послеоперационную желтуху диагностировали у 2,1% больных. В первые 2-3 сут. после операции билирубин повышался в рамках синдрома гемолиза, причиной которого являлись массивные гемотрансфузии. Желтуха в рамках экстра- или интралобулярного холестаза не имела определенной связи со временем и проявлялась в промежутке от 3 до 14 сут. и более. Она являлась следствием токсического воздействия на печеночные клетки при развитии сепсиса, полиорганной недостаточности, длительного парентерального питания, операционной травмы, длительной антибактериальной терапии.
8. Осложнения со стороны ЖКТ в раннем госпитальном периоде развились у 7,7% больных. Из них острый гастрит – в 1,2%, стресс-язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – в 1,3%, острый колит – в 0,3%, функциональная и органическая желудочно-кишечная диспепсия – в 4,9% наблюдений. Развитие острого гастрита определяло наличие у больных в послеоперационном периоде сепсиса, инфаркта миокарда, ДВС-синдрома, увеличение времени операции более 250 мин. и выполнение рестернотомии. Геморрагическая форма острого гастрита наблюдалась у больных инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. При наличии указанных предикторов вероятность развития острого гастрита составляла 76,8%. Образование стресс-язв определяло развитие у больных сепсиса, увеличение времени операции и ИК более 90 мин., возраст больных более 70 лет. При наличии указанных предикторов вероятность возникновения острых язв в раннем послеоперационном периоде составляла 65%.

9. Профилактику осложнений со стороны органов пищеварения, следует проводить больным, возраст которых превышает 70 лет, а также при длительном времени операции (>250 мин.) и ИК (>90 мин.). Развитие в послеоперационном периоде сепсиса и ПОН в максимальной степени способствуют формированию осложнений со стороны ЖКТ. Поэтому при появлении первых признаков развития сепсиса и полиорганной недостаточности к лечению необходимо подключать терапию, направленную на предупреждение развития осложнений со стороны органов пищеварения. Профилактические мероприятия должны проводиться в течение всего периода действия факторов риска развития осложнений.

Практические рекомендации

1. Терапевтическое лечение ОП должно включать:

- Борьбу с отеком железы и парапанкреатической клетчатки. При уровне амилазы крови 2-3 тыс. Ед/л показана эпидуральная блокада, гемофильтрация. При уровне амилазы крови 400-2000 Ед/л показано проведение “терапии обрыва” (сандостатин 1 мг в сутки + инфузионная терапия).

- Предотвращение ферментной интоксикации (антиферментная терапия: сандостатин, октреотид, контрикал).
 - Уменьшение интенсивности боли посредством применения инфузионной спазмолитической, обезболивающей терапии (но-шпа, папаверин, баралгин, спазган, трамал), назначения М-холинорецепторов (платифиллин).
 - Коррекцию водно-солевого обмена (0,9% изотонический раствор NaCl, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера, стерофундин).
 - Предупреждение инфекционных осложнений или их лечение (антибактериальная терапия с учетом роста и резистентности микрофлоры: карбапенемы и др.).
2. Учитывая, что основными этиологическими факторами развития ОП у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде являются гипоксия и ишемия, необходимо назначение препаратов, стабилизирующих гемодинамику, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (допмин), или предотвращающих стаз венозной крови (дексран), с обязательной коррекцией метаболических расстройств и водно-электролитных нарушений.
 3. Основными направлениями профилактики стрессовых повреждений ЖКТ являются мероприятия, направленные на поддержание рН выше 3,5 (до 6,0), нормализацию моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера. Для профилактики стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки всем больным вводили ИПП внутривенно (омепразол по 40 мг 2 раза в сут. 3 дня). У больных с наличием в анамнезе язвенной болезни или хронического эрозивного гастрита после перевода на энтеральное питание продолжался прием омепразола или пантопразола 20 мг за 30 мин. до завтрака 1 раз в день 7 дней. При

возникновении острого геморрагического или эрозивного гастрита, а также при развитии стрессовых язв в течение 3 дней парентерально вводился ИПП с последующим переходом на оральный прием пантопразола 40 мг 2 раза в день в течение 1 месяца и более в сочетании с висмутом трикалия дицитратом 240 мг 2 раза в день 2 недели. Для лечения ФД в качестве прокинетиков применяли парентерально метоклопрамид 2-6 мл в сутки или препарат с комбинированным механизмом действия – итоприда гидрохлорид внутрь по 50 мг 3 раза в день за 30 мин. до еды.

4. Длительное, и порой постоянное применение антикоагулянтов и антиагрегантов больными кардиологического профиля должно предусматривать регулярный прием антисекреторного препарата пантопразола в суточной дозе 20-40 мг. Это единственный на сегодняшний день ингибитор протонной помпы, который не инактивирует эффект антикоагулянтной терапии.
5. При развитии дисфункции печени необходимо устранение основной причины ее появления. При ишемическом гепатите показана коррекция гемодинамических нарушений, при токсическом (лекарственном) гепатите - полная отмена препаратов, которые стали причиной развития данного осложнения или оптимизация их суточной дозы. Рекомендуется проведение инфузионной детоксикационной терапии, назначение гепатопротекторов. При выраженном снижении синтетической функции печени – переливание раствора альбумина, СЗП. При тенденции развития печеночной энцефалопатии и длительном парентеральном питании – применение L-орнитинаL-аспартата парентерально.
6. Продолжительность профилактического применения препаратов должна зависеть от действующего фактора. При наличии неблагоприятных факторов анамнеза профилактика должна начинаться за 3-5 суток до

операции и при благоприятном течении послеоперационного периода заканчиваться на 7 сутки после операции. В случаях неблагоприятных факторов операции и послеоперационного периода профилактические мероприятия должны проводиться с первых суток после операции и в дальнейшем соответствовать всему времени действия факторов риска развития осложнений.

7. При наличии в анамнезе доброкачественной непрямой гипербилирубинемии (синдром Жильбера) операция не противопоказана при уровне общего билирубина в крови 40-45 мкмоль/л. В случаях превышения указанного значения билирубина показан прием фенобарбитала 0,1 г/сут. курсом на 7-10 дней.
8. Из сопутствующих заболеваний пищеварительной системы достоверными факторами риска развития осложнений являются ЖКБ, хронический холецистит, дуоденит, ХДЗП и ранее перенесенные операции на органах пищеварения. Отсутствие в этом ряду язвенной болезни не должно снимать настороженность в отношении к этому заболеванию как к фактору риска, поскольку все больные с анамнезом язвенная болезнь в нашем исследовании получали профилактическую противоязвенную терапию.

Список литературы.

1. Агафонова Н.А. Сравнительная эффективность миотропных спазмолитиков в купировании болевого синдрома и метеоризма у больных синдромом раздраженного кишечника/ Н.А. Агафонова, Э.П. Яковенко, А.С. Прянишникова, А.Н. Иванов, А.В. Яковенко и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. –Т. 19, №1. (Приложение 33). - С.83.
2. Адо А.Д. Патологическая физиология/ Под ред. А.Д. Адо. - М.:Триада Х, 2000.
3. Бертрам Г. Базисная и клиническая фармакология. В 2 т. Пер. с англ. / Г. Бертрам,С. Катцунг. – СПб.:М, Бином – Невский Диалект, 1998, Т2.
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения / М.В. Биленко. - М.: Медицина, 1989. - 367 с.
5. Бокерия Л. А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии /Л. А.Бокерия, М. С. Ярустовский, Е.А. Шилова - М.: Медицина, 2004. – 186с.
6. Бокерия Л.А. Итоги кардио- и ангиохирургии в Российской Федерации за 2003 г. /Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2004.- Т. 5, № 11. - С.5.
7. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство / В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия – М.: Медицина, 1989. - 752 с.
8. Бондаренко О.Ю. Влияние терапии омепразолом на качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.Ю. Бондаренко, Н.В. Захарова, В.Т. Ивашкин и др. // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005.- Т. 15, №5. - С. 22-28.
9. Буеверов А. О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. - № 5. - С 1-7.
 10. Бураковский В.И. Осложнения после операций на открытом сердце: Основы реаниматологии в кардиохирургии / Бураковский В.И., Раппопорт Я.Л., Гельштейн Г.Г. - М.: Медицина,1972. - 304 с.
 11. Бутров А.В. Диагностика и коррекция кислотно-основного состояния у больных в критическом состоянии / А.В.Бутров, С.В. Галенко, Мороз В.А. // Consiliummedicum. 2007. - Т 9.,N. 7.- С. 82-86.
 12. Васильев Ю.В. Ингибиторы протонной помпы в терапии язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с нестероидными противовоспалительными препаратами / Ю.В. Васильев. // Фарматека. - 2005. -Vol. 102, № 7. - С. 1-4.
 13. Васильев Ю.В. Терапия и профилактика эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых со стрессовыми ситуациями/ Ю.В. Васильев // МРЖ Гастроэнтерология. - 2010. - Т.18, № 28.- С. 1728-1731.
 14. Васильев Ю.В. Место ингибиторов протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний / Ю.В. Васильев // Consiliummedicum. – 2010. - № 2. – С. 17-21.
 15. Восканян С.Э. Эффективность пантопразола в профилактике острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и острого панкреатита после обширных внутрибрюшных операций / С.Э. Восканян, Д.А. Тимашков, П.В. Снигур и соавт. // РМЖ. - 2010. - Т.18, № 18. - С. 1135-1140.
 16. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии / В.Ф. Войно-Ясенецкий. - СПб.: Невский диалект, 2000.

17. Воробьев А.И. Острая массивная кровопотеря. / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулуто. - М.: ГЭОТАР-МЕД. - 2001. - 176 с.
18. Восканина С.Э. Эффективность пантопразола в профилактике острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и острого панкреатита после обширных внутрибрюшных операций. / С.Э. Восканина // МРЖ Гастроэнтерология. - 2010. - Т.18, № 28.- С. 1732-1737.
19. Гавриленко А.В. Диагностика и хирургическое лечение хронической абдоминальной ишемии / А.В. Гавриленко, А.Н. Косенков – М.: Медицина. - 2000. - 169 с.
20. Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях/Б.Р. Гельфанд, А.Н. Мартынов В.А. Гурьянов и соавт. //Consiliummedicum. Прил.2, хирургия. – 2003. – С. 1135-1140.
21. Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критическом состоянии / Б.Р. Гельфанд, А.Н. Мартынов, Гурьянов В.А. и соавт. / В кн: Сепсис в начале XXI века. Под ред. В.С. Савельева. – М.: “Литтерра”. - 2006. - С.124-138.
22. Гельфанд Б. Р. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия / Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов, Д.Н. Проценко и соавт. - В кн: Сепсис в начале XXI века. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: “Литтерра”. - 2006. - С. 16-48.
23. Гельфанд Б. Р. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке /Б.Р. Гельфанд, А.А., Еременко, Д.Н. Проценко и соавт. //Consiliummedicum. - 2007. - Том 8, № 7. - С. 48-54.
24. Гостищев В.К. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев - М., 2005. - 352 с.

25. Гостищев В.К. Деструктивный панкреатит (основные принципы комплексной терапии) /В. К. Гостищев, Н.М. Федоровский, В.А. Глушко // *Анналы хирургии.* - 1997. - № 4. - С.60-65.
26. Гостищев В.К. Антисекреторная терапия как составляющая часть консервативного гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В.К. Гостищев, М. А. Евсеев // *Хирургия.* - 2005. - № 8. - С. 52-57.
27. Гостищев В.К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: Руководство для врачей /В. К. Гостищев, М.А. Евсеев - М.: Медицина, 2008. – 380 с.
28. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология /П. Я. Григорьев, А.В. Яковенко // М.: Медицинское информационное агентство, 2001. - 701с.
29. Губергриц Н. Б. Абдоминальный ишемический синдром / Н.Б. Губергриц, Н.Г. Агапова // *Doktor.* - 2004.№ 3. - С. 7-11.
30. Давыдов М.И. Хирургическое лечение онкологических больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией / М.И. Давыдов, Р. С. Акчурин, С.С. Герасимов // *Вестник Российской Академии медицинских наук.* - 2004. - № 12. - С. 3-6.
31. Давыдов М.И. Современные подходы в хирургическом лечении онкологических больных в условиях выраженной ишемической болезни сердца /М.И Давыдов, Р. С. Акчурин, С.С. Герасимов // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* - 2003 - № 5. - С. 21-24.
32. Денисов И.Н. Эффективность омнитокса при стрессовых язвах / И.Н. Денисов, Н.В. Топчий, О.А. Латышев и соавт. // *Мед.кафедра.* - 2003. - № 4.- С. 111-115.
33. Дибиров М.Д. Алгоритм ранней профилактики и коррекции гепаторенальных осложнений в неотложной хирургической гастроэнтерологии / М.Д. Дибиров, М.В. Костюченко, А.И. Исаев // *Актуальные проблемы гастроэнтерологии.* - Тез.докл. Конференции паями академика В.Х. Василенко. - Москва. - 2010.- С. 83.

34. Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях / М.А. Евсеев // Русский медицинский журнал. - 2006. - Том 14, № 20. - С.10.
35. Евсеев М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и пищеварительный тракт/М.А. Евсеев. - М.: Наука, 2008. - 194 с.
36. Егорова Е.Ю. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Прогепар у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом / Е.Ю. Егорова, И.С. Юргель, О.А. Назаренко и соавт. // МРЖ Гастроэнтерология. - 2011. - Т.19, № 12.- С. 753-762.
37. Ерюхин И.А. Руководство по хирургическим инфекциям / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпникова -М.: Триада Х, 2004.
38. Замятин М.Н. Безопасность анестезии: уроки истории и новые перспективы / М.Н. Замятин // Науч. труды НМХЦ им. Н.И. Пирогова. - М.:НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2010. - Т. 3. - С.132-147.
39. Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения / Л.А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, А.С.Топорков // Фарматека. - 2010. - Т.196, № 2. - С. 78-82.
40. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей // Под ред. В. Т.Ивашкина - М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
41. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. / В.Т. Ивашкин - М.: Издат. Дом “М-Вести”. - 2005. - 536 с.
42. Ивашкин В. Т.Диагностика и лечение функциональной диспепсии/ В.Т.Ивашкин, А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина и др. Методические рекомендации для врачей //М: РГА, 2011. - 28 с.
43. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойство и применение в гастроэнтерологии / В.А. Исаков. - М.: Академкнига, 2001.

44. Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибитором протонного насоса в вопросах и ответах / В.А. Исаков // *Consiliummedicum*. - 2006. - № 7. - С. 2-5.
45. Калинин А. В. Возможности использования омнитокса в терапии неосложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.В. Калинин, Н.В. Логинов, В.А. Цырик // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. - 2003. - № 5. - С. 27.
46. Калинин А.В. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения / Д.К. Степура, Н.В. Корнеев // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. - 2003. - № 6. С. 19-23.
47. Карпов О.Э. Протокол обследования и лечения больных острым панкреатитом / О.Э. Карпов, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин // *Методические рекомендации под.ред. Акад. РАМН Ю.Л. Шевченко*. - М.: НМХЦ им. Н.И. Пирогова. - 2006. - 16 с.
48. Карпов О.Э. Лечебно-диагностическая программа при остром панкреатите / О.Э. Карпов, А.Л. Левчук, И.В. Степанюк // *Науч. труды НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. - М.:НМХЦ им. Н.И. Пирогова. - 2009. - Т. 2, С.56-66.
49. Китаев В.М. Компьютерная томография в гастроэнтерологии /В.М. Китаев // М.: Издание Российской академии естественных наук. - 2011. - 315 с.
50. Козлов В.К. Ишемический септический гепатит / В кн: *Сепсис. Этиология, иммуннопатогенез, концепция современной иммунотерапии* // [http: www. Fam-poland.com](http://www.Fam-poland.com). - 2007. - 296 с.
51. Кохан Е.П. Диагностика и хирургические методы лечения больных хронической абдоминальной ишемией / Е.П. Кохан, С. А. Белякин, В.А. Иванов и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. - 2010. - № 4. - С. 135-138.

52. Кубышкин В.А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К.В. Шишин // Consiliummedicum. - 2002. - Прил. 2, хирургия. - С. 33-39.
53. Кубышкин В.А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К. В. Шишин // Consiliummedicum. - 2004. Прил. Хирургия, №1. - С. 17-20.
54. Кузин В.С. Высокосольная магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита / В.С. Кузин, В.Г. Бардаков, П.С. Ветшев, В.М. Китаев // Науч. труды НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – М.: НМХЦ им. Н.И. Пирогова. - 2009. - Т. 2 - С.185-197.
55. Лазебник Л. Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л.А.Звенигородская - М.: Медицина. - 2003. - 136с.
56. Литвицкий П.Ф. Патофизиология /П.Ф. Литвицкий. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - Т.2. - 312 с.
57. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце:автореф. дис. ...д-ра мед.наук / Г.В. Лобачева. - М., 2000. – 46 с.
58. Маев И.В. Место и значение ингибиторов протонной помпы в современном лечении язвенной болезни / И.В.Маев// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003.- № 3. - С. 12-13.
59. Маев И.В. Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (этиология, патогенез, клиника и лечение) / И.В. Маев, Л.Л. Орлов, Ю.В. Нефедов // Клини. Медицина. - 1997 - № 6. - С. 57-61.

60. Малиновский Н.Н. Лечение острого деструктивного алиментарного панкреатита / Н. Н. Малиновский, Н. П. Агафонов, Е.А. Решетников // Хирургия. - 2000 - № 1.- С. 4-7.
61. Малышев В.Д. Интенсивная терапия / Под. Ред. В.Д. Малышева - М.: Медицина. - 2002.
62. Матвеев С.А. Состояние микроцитарного гемостаза и его коррекция при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис....канд.мед.наук / С.А. Матвеев - Л.: ВМадА, 1988. - 22 с.
63. Минушкин О.Н. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: некоторые вопросы тактики и стратегии ведения больных / О.Н. Минушкин. // Consiliummedicum. – 2001, приложение № 1. – С. 15-17.
64. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике /В.В. Митьков М. – М.: Видар, 2003. - 698 с.
65. Мишнеев О.Д., Щеголев А.Н., Трусов О.А. Патолого-анатомическая диагностика сепсиса / О.Д. Мишнеев, А.Н. Щеголев, О.А. Трусов / В кн: Сепсис в начале XXI века, под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: “Литтерра”, 2006. - С.139-172.
66. Муха А.В. Общехирургические проблемы в клинической трансплантологии и сердечной хирургии: автореф. дис. ... д-ра.мед. наук/ А.В. Муха. М., 2006 - 203 с.
67. Муха А. В. Особенности хирургического лечения грыж передней брюшной стенки у кардиологических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения / А.В. Муха, Д.В. Шумаков, С.Н. Шурыгин // wwwkardio.ru/profi_1/Pr/gry.htm
68. Нестеренко Ю.А. Панкреонекроз (Клиника, диагностика, лечение) /Ю.А. Нестеренко, С.Г. Шаповальянц, Б.В. Лаптев. - М.: Медицина, 1994 - 212 с.

69. Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени/ И.Г. Никитин, Г.И. Сторожоков, А.О. Буеверов // Болезни печени и желчевыводящих путей.- М.: ООО “Изд. дом М-Вести”, 2005. - С 217-223.
70. Обзор методов диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений неясной этиологии, Институт Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. - 2008. - Т.1, № 2. - С. 132-151.
71. Островский Ю.П. Первый опыт проведения симультанного хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями и конкурирующей ишемической болезнью сердца в республике Беларусь /Ю.П. Островский, В.В. Жарков, В.В. Андрущук // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. -2003. - № 4. - С. 38 -41.
72. Петровский Б.В. Хроническая абдоминальная ишемия: 35-летний опыт хирургического лечения / Б.В. Петровский, А.В. Гавриленко // Анналы хирургии. - 2003. - № 3. - С. 10-14.
73. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. - 3-е изд., перераб. и доп./ С.Д. Подымова. - М.: Медицина, 1998. -704 с.
74. Покровский А.В. Функционально-морфологическое состояние желудочно-кишечного тракта в условиях хронических циркулярных расстройств /А.В. Покровский, П.О. Казанчян, А.А Гринберг и соавт. // Тер. Архив. - 1983. - № 3. - С. 93-96.
75. Покровский А.В. Клиническая ангиология / Под ред. академика РАН Т.2. // М.: Медицина, 2004. – 887с.
76. Похальская О.Ю. Роль нарушений кишечной микрофлоры в генезе лактазной недостаточности у больных циррозом печени / О.Ю. Похальская, Э.П. Яковенко, Иванов А.Н., Яковенко А.В. и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. - том 20, №5 (Приложение 36). - С. 47.

77. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. - М.: "Триада – X", 2004. - 640 с.
78. Стойко Ю.М. Оценка диагностической значимости внутрибрюшного давления при лечении больных панкреонекрозом / Стойко Ю.М., В. Ф. Зубрицкий, А.Л. Левчук и соавт. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2007. - Т.1, № 2. - С. 115-118.
79. Стойко Ю. М. Современные тенденции в лечении деструктивного панкреатита на ранних стадиях / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин, А.Л. Левчук, И. В. Степанюк // Врач. - 2007. -№ 12. - С. 18-21.
80. Стойко Ю. М. Клинические аспекты нутриционной поддержки у больных с острым деструктивным панкреатитом / Ю. М. Стойко, А.Л. Толстой, И.Н. Песикин// Тез.докл. 2 науч. практич. конф. Северо-Западного региона России. – СПб.,2002. - С. 36-37.
81. Ткач С.М. Эффективность контролока при функциональной диспепсии / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія.-2005. -№ 1. - С. 21.
82. Топчий Н.В. Применение ингибиторов протонной помпы при симптоматических язвах / Н.В. Топчий // МРЖ Гастроэнтерология. - 2011. - Т.19, № 12.- С. 730-736.
83. Топчий Н.В. Применение Омнитокса в лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.В. Топчий // МРЖ Гастроэнтерология. - 2011. - Т.19, № 12.- С. 748-752.
84. Тотолян А. А. Клетки иммунной системы /А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. - СПб.: «Наука», 2000.- 231 с.
85. Ужва В.П. Острый послеоперационный ишемический гепатит и гипотензия /В.П. Ужва // Клінічна Хірургія. - 2000. - № 2. - С. 13-16.
86. Хомерики Н.М. Длительная терапия антисекреторными препаратами – устойчивое равновесие / Н.М. Хомерики, С.Г. Хомерики // Consiliummedicum. - 2008. - № 2. - С. 8-10.
87. Харкевич Д.А. Фармакология / М.:Медицина, 1999.

88. Хитров Н.К. Руководство по общей патологии человека / Под ред. Н.К. Хитрова. - М.: Медицина, 1999. – 730 с.
89. Хохоля В. П. О факторах риска образования острых эрозий и язв органов пищеварения у хирургических больных / В. П. Хохоля, А. А. Тарасо, И.Н. Кононенко // Клиническая хирургия. – 1987. - № 8. - С. 29-32.
90. Черний В.И. Эффективность применения ингибиторов протонной помпы /В.И. Черний, Г.А. Городник, И.А. Андронова, С.Е. Куглер // Медицина неотложных состояний. - 2009. - Т. 21, № 2. - С. 18-24.
91. Шевченко Ю.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных сердечно-сосудистой патологией / Ю.Л., Шевченко Ю.М., Стойко, В.А. Батрашов и соавт.// Материалы науч. конф., посвящ. 70-летию кафедры хирургических болезней № 1 Курского гос. мед.ун-та. “Актуальные вопросы хирургии” - Курск, 2009. - С.85-87.
92. Шевченко Ю.Л. Организация медицинской помощи пациентам деструктивным панкреатитом на ранних стадиях заболевания в многопрофильных лечебных учреждениях/ Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин и соавт. // Сб. науч. работ НМХЦ им. Н.И. Пирогова. “Актуальн. вопр. клин. мед.” -М.: РАЕН, 2009.
93. Шевченко Ю.Л. Современные аспекты профилактики и лечения послеоперационного панкреатита / Ю.Л. Шевченко, О. Э. Карпов, П.С. Ветшев и соавт. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. - № 7. – С. 24-29.
94. Шевченко Ю. Л. Профилактика и лечение деструктивного панкреатита у больных, перенесших оперативное лечение на сердце в условиях искусственного кровообращения /Ю.Л. Шевченко,Л.В. Попов, А.Н. Добровольская и соавт. // Тез.докл. 7-го Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям. - М.: Наука, 2010. - С. 27-28.

95. Шевченко Ю.Л. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии / Ю.Л. Шевченко, Ю.И. Гороховатский, О.А. Азизова, М.Н. Замятин. –М.: Издание РАЕН, 2009. - 273 с.
96. Шевченко Ю. Л. Факторы риска возникновения ишемических осложнений при коронарном шунтировании /Ю. Л. Шевченко,Л. В. Попов, П.А., Федотов и соавт. // Бюлл. НЦССХ им. Бакулева РАМН “Сердечно-сосудистые заболевания”:тез.докл. - 2010.- Т.11, № 6. - С. 58.
97. Шипова Е.А. Острые гастродуоденальные кровотечения как осложнения ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце и сосудах (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. д-ра.мед. наук / Е.А. Шипова. - М., 2003.-375 с.
98. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени / Ю.О. Шульпекова// Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consiliummedicum. - 2007. - № 1. - С. 16-22.
99. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени / Ю.О. Шульпекова // Consiliummedicum. - 2006. - Т.8, № 7. - С. 5-9.
100. Шумаков В.И. Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение / В.И. Шумаков, В.Е. Толпекин, Д.В. Шумаков - М.: “Янус-К”, 2003. - 376 с.
101. Шумаков В.И. Трансплантология:руководство /Шумаков В.И. - М.: Медицина. - 1995. - 391 с.
102. Шумаков В.И. Тактика лечения желудочно-кишечных кровотечений у больных после операций с искусственным кровообращением / В.И. Шумаков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2000. - № 2. - С.229.
103. Яковенко Э.П. Ингибиторы протонной помпы в профилактике и терапии стрессовых язв // Э.П. Яковенко и соавт. // Лечащий врач. – 2010, <http://lvrach.ru/2010/02/12158252/>

104. Яковенко Э.П. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. – 2011. <http://www.lvrach.ru/2011/02/15435117/>
105. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение. / Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, Т.В. Волошейникова // Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология. – 2007.
106. Яковенко Э.П. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко. А.Н. Иванов, Н.А. Агафонова // Cons. Med. – 2003. – 1. С. 16-22.
107. Яковенко Э.П. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев / РМЖ – 2009. – Т. 11. - № 5. – С 291-296.
108. Яковенко Э.П. Значение синбиотической терапии в профилактике рецидивов избыточного бактериального роста в кишечнике у больных циррозом печени/ Э.П. Яковенко., А.Н. Иванов, А.В. Яковенко, Н.А. Агафонова и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, №5 (Приложение 36). - С. 48.
109. Abdelmalek M.F. Betaine, apromisin new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis results of a pilot stude / M.F.Abdelmalek, P. Angulo, R.A.Jorgensen et al. // Am J Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2711-2717.
110. Andersen M.J. Elevated levels of rypsinogen-2 and tripsin-2-alpha 1-antitrypsin in sera of infants and children after cardiac surgery /M.J. Andersen, J. Hedstrom, T. Tikanojaet al. // Scand J Clin Lab Invest. – 2002. – Vol.62, № 2. – P. 89-96.
111. Andersson B. Gastrointestinal complications after cardiac surgery / B. Andersson, J. Nilsson, J. Brand et al. // Br J Surg. – 2005. – Vol. 92, № 3. – P.326-333.

112. Анохіна Г.А. Абдомнальний ішемічний синдром / Г.А. Анохіна // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 1 (21). - С. 42-47.
113. Aouifi A. Severe digestive complications after heart surgery using extracorporeal circulation / A. Aouifi, V. Piriou, O. Bastien et al. // Can J Anaesth. – 1999. – Vol. 46. – P.114-121.
114. Asimakopoulus G. Mechanisms of the systemic inflammatory response / G. Asimakopoulus // Perfusion. - 1999. - Vol. 14, № 4. - P. 269-277.
115. Badalov N. Острый лекарственный панкреатит: обзор литературы с градацией данных по уровню доказательности / N.Badalov, R.Baradarian, R.Iswara // Клиническая гастроэнтерология и гепатология, русское издание. - 2011. - Т.4, № 4. - С. 213-130.
116. Bailey R.W. The fundamental hemodynamic mechanism underlying gastric "stress ulceration" in cardiogenic shock / R.W. Bailey, G.B. Bulkley, S.R.Hamilton et al. // Ann Surg. - 1987. - Vol. 205. - P. 597-612.
117. Bassi D. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis / D. Bassi, N. Kollias, C. Fernandez-del Castillo et al. // J Am Coll Surg.– 1994. -V.179.- P. 257-263.
118. Bassiouny H.S. Nonocclusive mesenteric ischemia / H.S. Bassiouny // Surg Clin North Am. - 1997. - V. 77. - P. 319-326.
119. Bauer M. Acute liver failure: Current aspects of diagnosis and therapy / M. Bauer, M. Paxian, A. Kortgen // Anaesthesist. - 2004. - V. 53. - P.511-530.
120. Ben-Menachem T. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: a randomized, controlled, single-blind study / T. Ben-Menachem, R. Fogel // Ann Intern Med. - 1994.-V. 121. - P. 568-575.
121. Boekhorst T. Etiologic factors of jaundice in severely ill patients. A retrospective study in patients admitted to an intensive care unit with severe trauma or with septic intra-abdominal complications following surgery and without evidence of bile duct obstruction // T. Boekhorst, M. Urlus, W. Doesburg et al. // J Hepatol. – 1988. – Vol. 7. – P. 111–117.

122. Bohmer T. Studies on the elimination of bilirubin pre-operatively in patients with mitral valve disease / T. Bohmer, E. Kjekshus, S. Nitter-Hauge // *Eur Heart J.* - 1994. - Vol. 15. - P. 10-16.
123. Bon R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plain forcomparable definitions/ R.C. Bon // *Ann Intern Med.*- 1991. - Vol. 114. - P. 332-333.
124. Bon R.C. Pathogenesis of sepsis / R.C. Bon // *Ann Intern Med.*- 1991. - Vol. 115. - P.457-469.
125. Brealey D. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure / D. Brealey, S. Karyampudi, T.S Jacques et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2004. - V. 286. – P. 491-497.
126. Brun-Buisson C. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis / C. Brun-Buisson, F. Doyon, P. Dellamonica, F. Gonin, A. Lepontre // *Journal of the American Medical Association.* - 1995. - V. 274. - P.968-974.
127. Brunner G.H. The potential clinical role of intravenous omeprazole / G.H. Brunner, C. Thiesemann // *Digestion* 1992. - Vol. 51. - № 1. - P. 17-20.
128. Byhahn C. Incidence of gastrointestinal complications in cardiopulmonary bypass patients /C. Byhahn, U. Strouhal, S. Martens // *World J Surg.* - 2001. - V. 25. - P. 1140–1144.
129. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-perfusion injury // *J Pathol.* – 2000. – Vol. 190, № 3. – P. 255-266.
130. Carden D.L. Incidence and prognostic impotence of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery /D.L. Carden, M.F. Bassendine, R. Ferner // *Lancet.* - 1983. - V. 1, № 8334. - P. 1119-1123.
131. Cash B.D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient / B.D. Cash // *Crit. Care Med.* - 2002. - Vol.30. - № 6. - P. 373-378.

132. Cheung L. Y. Treatment of established stress ulcers / L. Y. Cheung //World J-Sury. - 2006, Bl. - Vol.5. - P.235-240.
133. Chenoweth D.E. Complement activation during cardiopulmonary bypass-evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins / D.E. Chenoweth, S.W. Cooper, T.E. Hubli et al. // New Eng J Med. - 1981.- V. 304. - P. 497-501.
134. Christenson J.T. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting / J.T. Christenson, M. Schmuziger, J. Maurice et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1994.- V.108. - P. 899-906.
135. Chu C.M. Jaundice after open heart surgery: a prospective study / C.M. Chu, C.H. Chang, Y.F. Liaw, M. J. Hsieh. // Thorax. - 1984. - Vol. 39. - P. 52-56.
136. Clemmesen O. Splanchnic metabolism in acute liver failure and sepsis / O. Clemmesen, P. Ott, F.S. Larsen // Curr Opin Crit Care. - 2004. - V.10. - P.152-155.
137. Clemmesen J.O. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease / J.O. Clemmesen, C.E. Hoy, P.B. Jeppesen et al. // J Hepatol. - 2000. - Vol. 32, № 3. - P. 481-487.
138. Collins JD. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery / J.D. Collins, M.F. Bassendine, R. Ferner, A. Blesovsky, A. Murray, D.T. Pearson // Lancet. - 1983. - № 1. -P.1119-1123.
139. Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities /S.A. Conrad // Crit. Care Med. - 2002. - Vol.30, № 6. - P. 365-368.
140. Connelly M.S. Innocent elevation of aspartate aminotransferase /M.S. Connelly, H.J. Kennedy, C.M. Dawson et al. // Lancet. - 1989. -№I.- P.847-848.
141. Constantin V.D., Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy Constantin /S. Paun, W. Ciofoaia // J Gastrointestin Liver Dis. - 2009. - Vol. 18, № 3. - P. 279-284.

142. Cook D.J. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups / D.J. Cook, H.D. Fuller, G.H. Guyatt et al. // *N. Engl. J Med.* - 1994. - Vol. 330. - P.377-381.
143. Cook D.J. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Crit. Care Trials Groups / D.J. Cook, G.H., Guyatt, J. Marshall et al. // *N. Engl. J Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 791-797.
144. Cook D.J. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses / D.J. Cook, B.K. Reeve, G.H. Guyatt et al. // *JAMA.* - 1996. - Vol. 275. - P.308-314.
145. Cook D.J. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis / D.J. Cook, L.G. Witt, R.J. Cook et al. // *Am. J Med.* -1991. - Vol. 91. - P. 519-527.
146. Cooper D. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion / D. Cooper, K.D. Chitman, M.C. Williams et al. // *Amer. J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2003. - Vol. 284, № 6. - P.G1027-G1033.
147. Creteur J. The hepatosplanchnic contribution to hyperlactatemia in endotoxic shock: effects of tissue ischemia / J. Creteur, De Backer, Q. Sun, J.L. Vincent // *Shock.* - 2004. - V.21. - P. 438-443.
148. Cullen J.J. Gastrointestinal myoelectric activity during endotoxemia / J.J. Cullen, K.S. Ephgrave, D.K. Caropreso // *Am J Surg.* - 1996.- V.171. - P. 596-599.
149. D'Ancona G. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery / G. D'Ancona., R. Baillot, B. Poirier et al. // *Tex. Heart. Inst. J.* - 2003. - V. 30, № 4.- P. 280-285.
150. Del Guercio LRM. Factors for stress ulceration: Sepsis, shock, hepatic failure / LRM. Del Guercio // *J Crit Illness.* - 1989, (Suppl). - P. 26-30.
151. Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock / R.P. Dellinger // *Crit. Care Med.* - 2003.— Vol. 31. - P.946-955.

152. Desai J.B. Gastrointestinal damage following cardiopulmonary bypass / J.B. Desai, S.K. Ohri // *Perfusion*. -1990. - № 5. -P.161-168.
153. Devault K.R. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations / K.R. Devault // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007, Dec. - № 1.- P.197-205.
154. Eckstein M.R. Gastric bleeding: Therapy with intraarterial vasopressin and transcatheter embolization / M.R. Eckstein, V. Kelemouridis, C.A. Athanasoulis et al: // *Radiology*. - 1984. - Vol. 152. - P.643-646.
155. Engler S. Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders / S. Engler, C. Elsing, C. Flechtenmacher et al. // *Gut*. - 2003.- V. 52. - P. 688-693.
156. Enomoto N. Protective effect of thalidomide on endotoxin-induced liver injury /N. Enomoto, Y. Takei, M. Hirose, T. Kitamura, K. Ikejima, N. Sato // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2003. - V.27. - P.2-6.
157. Fang C. Hepatic expression of multiple acute phase proteins and down-regulation of nuclear receptors after acute endotoxin exposure / C. Fang, S. Yoon, N. Tindberg, H.A.Jarvelainen, K.O. Lindros, M. Ingelman-Sundberg // *Biochem Pharmacol*. - 2004. - № 7. - P.1389-1397.
158. Faybik P. Liver support in fulminant liver failure after hemorrhagic shock /P. Faybik, H. Hetz, C.G. Krenn, A. Baker, P. Germann, G. Berlakovich, et al. // *Wien Klin Wochenschr*. - 2003. - Vol. 115. - P.595-598.
159. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression / M.B. Fennerty // *Crit. Care Med*.- 2002. - Vol.30, № 6. - P. 351-355.
160. Finney J. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia / J. Finney, N. Kinnersley, M. Hughes et al.// *J. Clin. Gastroenterol*. - 1998. - Vol. 26. - P. 312-320.
161. Feiner H. Pancreatitis after cardiac surgery /Feiner H. // *Am J Surg*. – 1976. - V. 684. - P. 131-135.

162. Fernandez-del Castillo C. Risk Factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass / C. Fernandez-del Castillo, W. Harringer, A.L. Warshaw et al. // *N Engl J Med.* - 1991. - V. 387. - P. 382-387.
163. Fitzgerald T. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass / T. Fitzgerald, D. Kim, S. Karakozis et al. // *Am. Surg.* - 2000. - V. 66, № 7. - P. 623-626.
164. Frick TW. Intracellular trypsinogen activation is associated with elevated extracellular calcium, but not supramaximal caerulein stimulation in rat pancreatic acini / T.W. Frick, K. Mithofer, C. Fernandez-del Castillo et al // *Gastroenterology.* - 1994. - V. 106 (suppl). - P. 293.
165. Frumento R.J. Preserved gastric tonometric variables in cardiac surgical patients administered intravenous perflubron emulsion / R.J.Frumento, L. Mongero, Y. Naka et al. // *Anesth. Analg.* - 2002. - V. 94, № 4. - P. 809-814.
166. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? / W.P. Geus // *Scand. J Gastroenterol.* - 2000. - Vol. 232. - P.10-20.
167. Geus W.P. Intravenous gastric acid inhibition for stress ulcers and bleeding peptic ulcers / W.P. Geus, C. B. Lamers // *Ned Tijdschr Geneesk.* - 1999. - Vol.143, № 50. - P. 2514-2518.
168. Ghosh S. Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients / S. Ghosh, N. Roberts, R.K. Firmin et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2002. - V.21. - P. 411-416.
169. Gipson P.R. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis / P.R. Gipson, F.J. Dudley // *Aust NZ J Med.* - 1984. - Vol. 14. - P. 822-27.
170. Glen P. The systemic inflammatory response and liver blood flow in critically-ill patients / P. Glen, D.C. McMillan, E. Leen, W.J. Angerson, J. Kinsella // *Clin Nutr.* - 2003. - V. 22 (S1). - P.54.
171. Glotzer D. Stress ulcer bleeding control in critically ill patients / D.J. Glotzer // *Crit Illness.* - 1989. - 3 (Suppl). - P. 59-64.

172. Grigoris I. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding / I. Grigoris, C. Leontiadis // *BMJ*. – 2005, Mar. - №12. - P. 330-568.
173. Golubović G. Acute ischaemic hepatitis caused by progressive dissecting aortic aneurysm. A case report / G. Golubović, R. Tomašević, A. Begić-Janeva // *Arch gastrohepatol*. - 2001. - Vol. 20, № 1-2. - P. 118-122.
174. Gonzalez Ojeda A. Abdominal complications after cardiopulmonary procedures // A. Gonzalez Ojeda, A. Oronzo Mosqueda, L. Barrera Zepeda // *Rev. Gastroenterol. - Mex.* - 1999. - V. 64, № 2. - P. 61-69.
175. Gonzalez O.A. Abdominal complications after cardiopulmonary procedures / O.A. Gonzalez, M.A. Orozco, Z.L. Barrera et al. // *Rev Gastroenterol Mex.* – 1999. - V. 64, № 2. - P. 61- 69.
176. Губергриц Н. Б. Хроніча абдомінальна ішемія / Н. Б. Губергриц, Е. Ю. Голуб // *Сучасні медичні технології*. - 2010. - № 2. - С. 81-90.
177. Gudgeon A.M. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis / A.M. Gudgeon, D.I. Heath, P. Hurley et al. // *Lancet*. – 1990. - V. 335. - P. 4-8.
178. Guo L.M. Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver. Liver dysfunction in the intensive care unit 45 failure patients with multiple organ dysfunction syndrome / L.M. Guo, J.Y. Liu, D.Z. Xu, B.S. Li, H. Han, L.H. Wang, W.Y. Zhan et al. // *Liver Int.* - 2003. - Vol. 23, Suppl. 3. P. 16-20.
179. Guzman J.A. Dopamine-1 receptor stimulation attenuates the vasoconstrictive response to gut ischemia / J.A. Guzman, A.E. Rosado, J.A. Kruse // *J Appl Physiol*. - 2001. - V. 91. - P. 596-602.
180. Haas G.S. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass / A.L. Warshaw, A. Daggett // *Am. J Surg.* - 1985. - V. 149. - P. 508-515.
181. Hanks J.B. Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass / S.E. Curtis, B.B. Hanks // *Surgery*. – 1982. - V. 92. - P. 394-399.

182. Harbrecht B.G. Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury /B.G. Harbrecht, M.S. Zenati, H.R. Doyle // J Trauma. - 2002. - Vol. 53. - P. 517–523.
183. Harry R. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure / R. Harry, G. Auzinger, J. Wendon // Liver Int. - 2003. - Vol. 23.- P. 71-76.
184. Hart D.W. Sepsis-induced failure of hepatic energy etabolism / D.W. Hart, D.C. Gore, A.J. Rinehart, G.K. Asimakis, D.L. Chinkes. // J Surg Res. - 2003. - V. 115. - P.139-147.
185. Hayashida N. Clinical outcome after cardiac operations in patients with cirrhosis / N Hayashida, T. Shoujima, H. Teshima, Y. Yokokura, K. Takagi, H. Tomoeda // Ann Thorac Surg.- 2004. -Vol. 77. - P. 500-505.
186. Hawker F. Liver dysfunction in critical illness / F. Hawker // Anaesth Intensive Care.- 1991. - V.19. - P.165-181.
187. Heikkinen L.O. Abdominal complicacions following cardiopulmonary bypass in open-heart surgery / L.O. Heikkinen, K.V. Ala-Kulju. // Scand. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1987.- V. 21, № 1. - P.1-7.
188. Hennings B. Postoperative amylase excretion: a study following thoracic surgery with and without extra-corporeal circulation / B. Hennings, G. Jacobson // Ann Clin Res. – 1974.- № 6. - P. 215-219.
189. Henrion J. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases /J. Henrion, M. Schapira, R. Luwaert // Medicine (Baltimore). - 2003. - V. 82. - P.392-406.
190. Herline A. J. Acute pancreatitis after cardiac transplantation and other cardiac procedures: case-control analysis in 24,631 patients / A.J. Herline, C.W. Pinson, J.K.Wright // Am Surg. – 1999.- V. 65, № 9. - P. 819-825.
191. Heyland D. The clinical and economic consequences of clinically impotent gastrointestinal bleeding in the critically ill / D. Heyland, L.Griffith, D.J. Cook // Crit. Care Med.- 1995. - Vol. 23. - P. 108.

192. Horn J.K. Evidence of complement catabolism in experimental acute pancreatitis / J.K. Horn, J.H.C. Ranson, I.M. Goldstein // *Am J Pathol.* - 1980. - V. 101. - P. 205-211.
193. Huddy S.P. Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery / S.P. Huddy, W.P. Joyce, J.R. Pepper // *Br J Surg.* - 1991. - V.78. - P. 93-96.
194. Huver H. Clinically diagnosed nonocclusive mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass retrospective study / H. Huver, J. Winning, U. Straub // *Vascular.* - 2004. - V. 12, № 2. - P. 114-120.
195. Hwang T.L. The changes of hepatic sinusoidal microcirculation and effects of nitric oxide synthase inhibitor during sepsis / T.L. Hwang, M.L. Han // *Hepatogastroenterology.* - 2003. - V.50. - P.213-216.
196. Jacobson B.C. Hypotension during ERCP is common but not a risk factor for post-ERCP pancreatitis / B.C. Jacobson, D.L. Carr-Locke // *HPB (Oxford).* - 2001. V. 3, № 2. - P. 169-173.
197. Jakob S.M. Clinical review: Splanchnic ischaemia / S.M. Jakob // *Crit Care.* - 2002. - № 6. - P. 306-312.
198. Jakob S.M. Splanchnic blood flow in low-flow states / S.M. Jakob // *Anesth Analg.* - 2003. - V. 96. - P.1129-1138.
199. James P.E. Endotoxin-induced liver hypoxia: defective oxygen delivery versus oxygen consumption / P.E. James, M. Madhani, W. Roebuck, S.K. Jackson, H.M. Swartz // *Nitric Oxide.* - 2002. - № 6. - P.18-28.
200. Kaufman S.S. Parenteral nutrition associated liver disease / S.S. Kaufman, G.E. Gondolesi, T.M. Fishbein // *Semin Neonatol.* - 2003. - Vol. 8. - P. 375-381.
201. Kazunori Yoshida. Gastrointestinal Complications in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting / Yoshida Kazunori, Matsumoto Masahiko, Sugita Takaaki et al. // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* - 2005. - Vol. 11, N. 1. - P.480-488.

202. Kingsley A.N. Prophylaxis for acute stress ulcers. Antacids or cimetidine / A.N. Kingsley // *Am Surg* 1985. - Vol. 51. - P. 545-547.
203. Klar E. Adverse effects of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis / E. Klar, D.W. Rattner, C. Compton et al. // *Ann Surg.* – 1991. - V. 214. - P. 168-174.
204. Klar E. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance and therapy / E. Klar, K. Messmer, A.L. Warshaw // *Br J Surg.* - 1990. – V. 70. - P. 1205-1210.
205. Klepetko W. Jaundice after open heart surgery: a prospective study / W. Klepetko, J. Miholic // *Thorax.* - 1985. - Vol. 40. - P. 80-85.
206. Koichiro T. Effect of term-ischemia and reperfusion on the rat pancreas / T. Koichiro, T. Manabe, T. Tobe // *Nippon Geka Hokan.* - 1991 - Sep. V. 60, № 5. - P. 335-341.
207. Kolkman J.J. Diagnosis and management of splanchnic ischemia / J.J. Kolkman, M. Bargeman, A.B. Huisman, R.H. Geelkerken, J. World // *World J Gastroenterol.* – 2008, Dec 28. - Vol. 14(48). - P. 7309-7320.
208. Koski G. Calcium salts are contraindicated in weaning of patients from cardiopulmonary bypass after coronary artery surgery / G. Koski // *J Cardiothorac Anesth.* - 1988. - № 2. - P. 570-575.
209. Krasna M.J. Gastrointestinal complications after cardiac surgery / M.J. Krasna, L. Flancbaum, S.Z. Trooskin et al. // *Surgery.* – 1988. - V. 104. - P. 773-780.
210. Kuntz E. *Hepatology. Principles and practice.* - E. Kuntz, H.D. Kuntz. - Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006.
211. Kusterer K. Arterial constriction ischemia-reperfusion and leukocyte adherence in acute pancreatitis / K. Kusterer, T. Poschmann, A. Friedemann et al. // *Am. J. Physiol.* – 1993. - Jul. V. 265 (1Pt). - P. 165-171.
212. Lamont J.T., Isselbacher K.J. In: Wright R., Alberti JGMM, Karran S.J., Millward-Sadler G.H. / *Postoperative jaundice in liver and biliary disease.* - Eastbourne: Sanders, 1979. - P. 647- 687.

213. Lanas A. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer / A. Lanas, A. Artal, J. Bias // *J Clin. Gastroenterol.* - 1995. - Vol.21, № 2. - P.103-106.
214. Lasky M.R. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients / M.R. Lasky, M.H. Metzler, J.O. Phillips // *J Trauma.* - 1998. - Vol. 44, № 3. - P. 527-533.
215. Laterre P.F. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH / P.F. Laterre, Y. Horsmans // *Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 29, № 10. - P. 1931-1935.
216. Leevy C.M. et al. Disease of liver and Biliary Tract. Standardization of Nomenclature Diagnostic Criteria and Prognosis (Ed) Committee. - New York, 1994. - 205p.
217. Lefebvre H.P. Small bowel motility and colonic transit are altered in dogs with moderate renal failure / H.P. Lefebvre, J.P. Ferre, A.D. Watson // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2001. - V. 281, № 1. - P. 230-238.
218. Lefor A.T. Pancreatic complications following cardiopulmonary bypass / A.T. Lefor, P. Vuocolo, F.B. Parker // *Arch Surg.* - 1992. - V.127. - P. 1225-1231.
219. Le Gall J.R. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group / J.R. Le Gall, Klar, S. Lemeshow // *Journal of the American Medical Association.* - 1996. - V. 276. - P.802-881.
220. Leitman I.M. Intra-abdominal complications of cardiopulmonary bypass operations / D.E. Paull, P.S. Barie // *Surg Gynecol Obstet.* - 1987. - V. 165. - P. 251-254.
221. Levy M.J. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis / M.J. Levy, C.B. Seelig, N.J. Robinson // *Dig. Dis. Sci.* - 1997. - Vol. 42, № 6. - P. 1255-1259.

222. Levy M.M. International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J. Marshall // *Crit. Care Med.* - 2003. - Vol.30. - P. 1250-1256.
223. Libicher M. Balloon Occlusion of the Celiac Artery: A Test for Evaluation of Collateral Circulation Prior Endovascular Coverage / M. Libicher, V. Reichert, M. Fleksic et al. // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* - 2008. - V. 36, № 3. - P. 303-305.
224. Lonardo A. Ischemic necrotising pancreatitis after cardiac surgery. A case report and review of the literature / A. Lonardo, A. Grisenti, S. Bonilauri et al. // *Ital. Gastrointerol. Hepatol.* – 1999, Dec. - V. 31, № 9. - P. 872-875.
225. Love R. Positive end-expiratory pressure decreases mesenteric blood flow despite normalization of cardiac output / R. Love, E. Choe, H. Lipton. et al. // *J Trauma.* – 1995.- V. 39, № 2. - P. 195-199.
226. Manso VF. Compliance with hepatitis B virus vaccination and risk of occupational exposure to blood and other body fluids in intensive care department personnel in Brazil / V.F. Manso, K.F. Castro, S.M. Matos // *Am J Infect Control.*- 2003. - № 31. -P. 431-434.
227. Marrero J. Advances in critical care hepatology / J. Marrero, F.J. Martinez, R. Hyzy // *Am J Respir Crit Care Med.* -2003. - V. 168. - P.1421-1426.
228. Mastoraki A. Postoperative jaundice after cardiac surgery / A. Mastoraki, E. Karatzis, S. Mastoraki et al // *Hepatobiliary Pancreatic Dis Int.* - 2007. - Vol. 6, № 4.- P. 383-387.
229. Mathie R.T. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass / R.T. Mathie // *Crit Care Med.* - 1993. - Vol. 21. - P.72-76.
230. Mensink P.B. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms / P.B. Mensink, L.M. Moons, E.J. Kuipers // *Gut.* - 2010. Nov 29 [Epub ahead of print].
231. Merki H.S. Do continuous infusions of omeprazol and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? / H.S. Merki, C.H. Wilder-Smith // *Gastroenterology.* - 1994. - Vol. 106, № 1. - P. 60-64.

232. Michalopoulos A. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences / A. Michalopoulos, P. Alivizatos, S. Geroulanos // *Hepatogastroenterology*. - 1997. - Vol. 44. - P. 779-783.
233. Mithofer K. Increased intrapancreatic trypsinogen activation in ischemia-induced experimental pancreatitis / K. Mithofer, C. Fernandez-del Castillo, T.W. Frick et al // *Ann Surg.* – 1995. - V. 221. - P. 364-371.
234. Mithofer K. Measurement of blood flow in pancreatic exchange capillaries with FITC-labeled erythrocytes /K. Mithofer, J. Schmidt, M.M. Gebhardt et al. // *Microvasc Res.* – 1995. - V. 49. - P. 33-45.
235. Mithofer K. Calcium Administration Augments Pancreatic Injury and Ectopic Trypsinogen Activation after Temporary Systemic Hypotension in Rats / K. Mithofer, Andrew L. Warshaw, Thomas W.Frick et al. // *Anesthesiology*. - 1995. - V.83, № 6. - P. 1266-1273.
236. Moneta G.L. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery / G.L. Moneta, G.A. Misbach, T.D. Ivey // *Am J Surg.* - 1985. - V. 149. - P. 648-650.
237. Murray W.R. The amylase-creatinine clearance ratio following cardiopulmonary bypass / W.R. Murray, S. Mitra, D. Mitra et al. // *J Thoracic Cardiovasc Surg.* – 1981.- V. 82. - P. 248-254.
238. Mutlu G. M. GI complications in patients receiving mechanical ventilation / G.M. Mutlu, E.A. Mutlu, P. Factor // *Chest.* – 2001.- V. 119. - P. 1222-1241.
239. Noble D.W. Proton pump inhibitors and stress ulcer prophylaxis: pause for thought? / D.W. Noble // *Crit. Care Med.* - 2002. - Vol. 27. - P. 1175-1176.
240. Noji S. Spin label study of erythrocyte deformability. Ca-induced loss of deformability and the effects of stomatocytogenic reagents on the deformability loss in human erythrocytes in shear flow /S. Noji, S. Taniguchi, H. Kon // *Biophys J.* - 1987 - V. 52. - P. 221-227.
241. Nunes G. Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma / G. Nunes, F.W. Blaisdell, W. Margaretten // *Arch Surg.* - 1970. - Vol. 100. - P. 546–556.

242. Obermaier R. Ischemia\ reperfusion-induced pancreatitis in rats a new model of complete normothermic in situ ischemia of a pancreatic-segment /R. Obermaier, S. Benz, B. Kortmann et al. // Clin Exp Med. - 2001 - Mar. 1, № 1. – P. 51-59.
243. Ohri S.K. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass /S.K. Ohri, J.B. Desai, J.A. Gaer et al. // Ann Thorac Surg. – 1991.- V. 52. - P. 826-831.
244. Olsson R. Hepatic dysfunction after open-heart surgery / R. Olsson, S. Hermodsson, D. Roberts, J. Waldenstrom // Scand. J Thorac Cardiovasc Surg. - 1984. - Vol.18. - P. 217-222.
245. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification / L.H. Opie // Circulation. – 1989. - V. 80. - P. 1049-1062.
246. Oudemans-van Straaten H.M. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients / H.M. Oudemans-van Straaten, P.G. Jansen, F.J. Hoek et al // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 1996.- V. 10. - №. 2. - P. 187-194.
247. Paxian M. Recovery of hepatocellular ATP and pericentral apoptosis. after hemorrhage and resuscitation / M. Paxian, I. Bauer, H. Rensing, H. Jaeschke, A.E. Mautes, S.A. Kolb et al // FASEB J. - 2003. - Vol. 17. - P. 993-1002.
248. Paajanen H. Hyperamylasemia after cardiopulmonary bypass: pancreatic cellular injury or impaired renal excretion of amylase? / H. Paajanen, P. Nuutinen, A. Harmoinen et al // Surgery. - 1998.- V.123, № 5. - P. 504-510.
249. Perez A. Risk factors and outcomes of pancreatitis after open heart surgery. A. Perez, H. Ito, R.S. Farivar et al // Am J Surg. - 2005, Sep. - V. 190, № 3. - P. 401-405.
250. Perugini R.A. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients / R.A. Perugini, R.K. Orr, D. Porter et al // Arch Surg.- 1997. - V. 132. - P. 352-357.

251. Pfeffer R.B. Gradations of pancreatitis, edematous, through hemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres into blood vessels in dogs / R.B. Pfeffer, A. Lazarini-Robertson, D. Safadi et al // *Surgery*. – 1962.- V. 51. - P. 764-769.
252. Pillonel J. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2002 and impact of viral genomescreening (Nucleic Acid Testing) / J. Pillonel, S. Laperche // *Transfus ClinBiol*.- 2004. -Vol. 11. P. 81-86.
253. Pingleton S.K. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients / S.K. Pingleton, S. Hadzima // *Crit Care Med*. - 1983. - № 11. - P.13-15.
254. Pinson C.W.General surgery complications after cardiopulmonary bypass surgery/ C.W. Pinson, R.E. Albery// *Am. J. Surg.* – 1983.- V. 146. - № 1. - P. 133-137.
255. Poldermans D. Pancreatitis induced by disodium azodisalicylate /D. Poldermans, M. van Blankenstein // *Am J Gastroenterol*. - 1998. - V. 83. - P. 578-580.
256. Raynard B. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? / B. Raynard, G. Nitenberg // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1999. - Vol. 129, № 43. - P. 1605-1612.
257. Reath D.B.General surgical complications following cardiac surgery / D.B. Reath, K.I. Maull, T.C. Wolfgang// *Am. Surg.* - 1983. - V. 49, № 1.- P. 11-14.
258. Rinderknecht H. Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation / H. Rinderknecht // *Dig Dis Sci.* – 1986. - V. 3. - P. 314-321.
259. Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen,S. Havstad // *N Engl J Med*. - 2001. - Vol. 345. - P. 1368-1377.

260. Rose Daniel M. Patterns of Severe Pancreatic Injury Following Cardiopulmonary Bypass /M. H. Rose Daniel,C. Ranson John, B.C.H. Joseph N et al // Ann. Surg. 1984. - Vol. 199. - № 2. - P. 168-172.
261. E.V. Roitman. The role hemocoagulation and blod reology diacorders in the development of circulatory hypoxia in patiets operated under art ificial blood circulation / E.V. Roitman, C.C. Demjentjeva // Hyp Medical J. – 1996. - P. 52-57.
262. Sakorafas G.H. Intra-abdominal complications after cardiac surgery /G.H. Sakorafas, G.G. Tsiotos // Eur J Surg. –1999.- V. 165. - P. 820–827.
263. Sakorafas G.H. Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis / G.H. Sakorafas, G.G. Tsiotos, M.G. Sarr //Dig Surg. – 2000.- V. 17, № 1. - P. 3-14.
264. Salter J.W.Platelets modulate ischemia/reperfusion – induced leukocyte recruitment in the mesenteric circulation /J.W. Salter, C..F. Krieglsten, A.C. Issekutz et al. // Amer. J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2001. - Vol. 281, № 6. - P.1432-1439.
265. Sanderson R.G. Jaundice following open-heart surgery / R.G. Sanderson, J.H. Ellison, J.A. Benson, A. Starr // Ann Surg. - 1967. - Vol.165. - P. 217-224.
266. Sanfey H. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis / H. Sanfey, G.B. Bulkey, J.L.Cameron // Ann Surg. – 1984.- V. 200. - P. 405-413.
267. Santini D.AdoMet supplementation for treatment of chemotherapyinduced liver injury / D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi et al. // Anticancer. Res. - 2003. - V. 23. - P. 5173-5180.
268. Schmidt J. Trypsinogen activation peptides in experimental rat pancreatitis: Prognostic implication and histopathologic correlates / J. Schmidt, C.Fernandez-del Castillo, D.W. Rattner et al // Gastroenterology. – 1992. - V.103. - P. 1009-1016.
269. Schuster D.R.Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit / D.R. Schuster, H.

- Rowley, S. Feinstein et al. // Amer. J Med. - 1984. - Vol. 76, № 4. - P. 623-630.
270. Secher NH. Preserved arterial flow secures hepatic oxygenation during haemorrhage in the pig / N.H. Secher // J Physiol. - 1999. - V. 516. - P.539-548.
271. Sharma S. Gastrointestinal complications after orthotopic cardiac transplantation / V. Reddy, G.Ott // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1996. - Vol. 10, N 8. - P. 616-620.
272. Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary System. Tenth Edition, Blackwell Scientific Publications eds / S. Sherlock, J. Dooley. -Oxford, 1997. - P. 239-252.
273. Simić O. Incidence and prognosis of abdominal complications after cardiopulmonary bypass / O. Simić, S. Strathausen, W. Hess // Cardiovasc Surg. - 1999. - V. 7, № 4. - P. 419-424.
274. Simoens M. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal hemorrhage: A state of the art / M. Simoens, A.M.Gevers, P. Rutgeerte // Hepatogastroenterology. - 1999. - Vol. 46. - P. 737-745.
275. Smail N. Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma / N. Smail, A. Messiah, A. Edouard, A. Descorps-Declere et al. // Intensive Care Medicine. 1995. -V. 21. - P. 813-816.
276. Song Z. AdoMet modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes / Z. Song, S. Barve, T. Chen et al. // Am. J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2003. - Vol. 284. - P. G949-G955.
277. Soultati A. Liver dysfunction in the intensive care unit / A. Soultati, S.P. Dourakis // Annals of Gastroenterology. - 2005. - Vol. 18, № 1. - P. 35-45.
278. Spotnitz W.D. General surgical complications can be predicted after cardiopulmonary bypass / W.D. Spotnitz, R.P. Sanders, J.B. Hanks. et al. // Ann Surg. – 1995.- V. 221. - P. 489-497.

279. Suman A. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores / A. Suman, D.S. Barnes, N.N. Zein, G.N. Levinthal, J.T. Connor, W.D. Carey // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2004. - № 2. - P. 719-723.
280. Stefaniak S.T. Pancreatitis following heart transplantation / S.T. Stefaniak, J. Glowacki, D. Dymecki et al // *Surg. Today.* – 2003. - V. 33, № 9. - P. 693-697.
281. Strassburg C.P. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Shock Liver. Best Pract Res / C.P. Strassburg // *Clin Gastroenterol.* – 2003. - № 17. -P. 369-381.
282. Svensson L.G. A prospective study of hyperamylaseia and pancreatitis after cardiopulmonary bypass /LG Svensson, G. Decker, RB. Kinsley // *Ann Thorac Surg.* – 1985. - V. 39. - P. 409-411.
283. Szabo G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome / G. Szabo, L. Jr. Romics, G. Frenzl // *Clin Liver Dis.* - 2002. - № 6. - P.1045-1066.
284. Szabo S. Pathways of gastrointestinal protection and repair: Mechanisms of action of sucralfate / S. Szabo, D. Hollander // *Am J Med.* - 1989. - V. 86 (Suppl A). - P. 23-31.
285. Tadros T. Opposite effects of prostacyclin on hepatic blood flow and oxygen consumption after burn and sepsis /T. Tadros, D.L. Traber, D.N. Herndon // *Ann Surg.* - 2004. - V. 239. - P.67-74.
286. Teng H.W. Acute pancreatitis during all-trans-retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in patient without overt hypertriglyceridemia / H.W. Teng, L.Y. Bai, T.C. Chao et al // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005.- V.35. - P. 94-96.
287. Toubanakis C. Acute pancreatitis after long term therapy with mesalazine, and hyperamylazemia associated with azathioprine in a patient with ulcerative colitis / C. Toubanakis, E. Batziou, G. Galanopoulos et al // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* - 2003. - V.15. - P. 933-934.

288. Tran D.D. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit / A.B. Groeneveld, J. van der Meulen, J.J. Nauta, R.J. Strack van Schijndel, L.G.Thijs, D.D. Tran // *Critical Care Medicine*. - 1990. - V. 18. - P. 474-479.
289. Trivedi C.D. Drug-induced pancreatitis: an update / C.D. Trivedi, C.S. Pitchumoni // *J Clin Gastroenterol*. -2005. - V.39. - P. 709-716.
290. Tsiotos G.G. Abdominal complications following cardiac surgery / G.G. Tsiotos, C.J. Mullany, S. Zietlow, van J.A.Heerden // *Am J Surg*. – 1994.- V. 167. - P. 553-557.
291. Tryba M. Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated intensive care unit patients: Sucralfate versus antacids / M. Tryba // *Am J Med*. – 1987. - V. 83 (Suppl 3B). - P. 117-124.
292. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂ antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate / M.Tryba // *Crit. Care Med*. - 1991. - Vol. 19. - P. 942-949.
293. Tsiotos G.G. Abdominal complications following cardiac surgery / G.G. Tsiotos, C.J. Mullany, S. Zietlow, J.A. van Heerden // *Am J Surg*. – 1994.- V. 167. - P. 553-557.
294. Tsukioka M. A recovery case of severe pancreatitis with acute respiratory distress syndrome by percutaneous cardiopulmonary support /M. Tsukioka, K. Masutomi, O. Yamakawa et al // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. – 2001.- V. 90. - N. 10. - P. 2063-2065.
295. Vakil N. Systematic review Direct comparative trials of the efficacy on proton pump inhibitors in the management of gastro esophageal reflux disease and peptic ulcer / N. Vakil, M.B. Fenerty // *Aliment. Pharmacol. Ther*. - 2003. - Vol.18. - P. 556-558.
296. Valentine R.J. Gastrointestinal complications after aortic surgery / R.J. Valentine, R.T. Hagino, M.R. Jackson et al // *J Vasc Surg*. – 1998.- V. 28. - P. 404-412.

297. Van Rensburg C. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for the prevention of PEPTIC ulcer rebleeding: a multicenter, multinational, randomized trial /C. Van Rensburg, A.N. Barkun, I. Racz et al // *Aliment Pharmacol Ther.*– 2008, Nov. - Vol. 26. - P. 1222-1230.
298. Van der Poll T. Tumor necrosis factor is involved in the appearance of interleukin-1 receptor antagonist in endotoxemia / T. Van der Poll, S.J. van Deventer, H. ten Cate // *J Infect Dis.* - 1994. - Vol. 169. - P.359-366.
299. Vazquez P. Hepatic dysfunction after cardiac surgery in children / P. Vazquez, J. Lopez-Herce, A. Carrillo, et al // *Pediatr Crit Care Med.* - 2001. - № 2. - P. 44-50.
300. Vincent J.L. Hemodynamic support in sepsis shock / J.L. Vincent // *Intens Care Med.* - 2001. - Vol. 27 (suppl.). - P. 80-89.
301. Warzecha Z. Dembinski A., Brzozowski T. Histamine in stress ulcer prophylaxis in rats / A. Dembinski, T. Brzozowski // *J Physiol. Pharma.* - 2008. - Vol. 32. – P. 1112-1118.
302. Wang M.J. Hyperbilirubinemia after cardiac operation. Incidence, risk factors, and clinical significance / M.J. Wang, A. Chao, C.H. Huang, C.H. Tsai, F.Y. Lin, S.S. Wang et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 1994. - Vol.10. - P. 429-436.
303. Wilmore D. The gut: A central organ after surgical stress / D Wilmore, R.J. Smith, S.T.O'Dweyer et al // *Surgery.* - 1988. - Vol. - 104. - P. 917 - 923.
304. Wu J.S. Hepatitis B virus infection in Taiwan with reference to anti-HBc versus HBsAg and anti-HBs / J.S. Wu, C.H. Chen, Y.H. Chiang et al // *J Formosan Med Assoc.* – 1980. - V.79. - P.760-767.
305. Yoshida K. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting /K. Yoshida, M. Matsumoto, T. Sugita et al // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* - 2005. -V.11, № 1. - P. 25-28.
306. Zacharias A. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery / A. Zacharias, T.A. Schwann, G.L. Paranteau // *Tex. Heart Inst. J.* – 2000. - V. 27, № 2. - P. 93-99.

307. Zuckerman G.R. Stress ulcer syndrome / G.R. Zuckerman, D. Cort, R.B. Shuman // Intensive Care Med. - 1988. - № 3. - P.21-31.
308. Zuckerman G. Controlled trial of medical therapy for active upper gastrointestinal bleeding and prevention of rebleeding / G. Zuckerman, R. Welch, A. Douglas et al // Am J Med. - 1984. - Vol. 76. - P. 361-366.
309. Yoshida K. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting / K. Yoshida, M. Matsumoto, T. Sugita et al. // Ann Thorac Cardiovasc Surg. – 2005. - V. 11, № 1. - P. 25-28.
310. Yoshida K. Brain damage after coronary artery bypass grafting /K. Yoshida, M. W. Bendszus Reents, D. Franke et al. // Arch. Neurol. – 2002.- Vol. 59, № 5. - P.1090.