

На правах рукописи

Сорокина Елена Альбертовна

**АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ  
ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ  
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.01.04 – Внутренние болезни  
14.01.26 – Сердечно - сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Челябинск – 2015

Работа выполнена на кафедре Хирургии факультета дополнительного профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные консультанты:**

**Морова Наталия Александровна** - доктор медицинских наук

**Фокин Алексей Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** - доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, заведующая

**Дороднева Елена Феликсовна** - доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, профессор

**Идов Эдуард Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, заведующий

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «17» февраля 2015 года в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.17.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.chelsma.ru](http://www.chelsma.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Н.В. Тишевская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования и степень её разработанности.** Эрозии и язвы гастродуоденальной зоны (ГДЗ) зоны по-прежнему являются распространенным заболеванием, при этом у кардиохирургических пациентов они встречаются в 1,7-5,4 раз чаще, чем в общей популяции населения (Konermann M., Grotz J., Sorge-Nadicke B. et al. Frequency of pathological changes of the upper gastrointestinal tract in patients awaiting heart surgery. *Klin. Wochenschr.* 1990. Vol. 68. № 21. P. 1059-1065). Патологические изменения верхнего отдела желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) выявляются у этой категории больных с частотой от 33% до 47,1% случаев (Martin J., Cano N., Costanzo J. Di et al. Prevention of gastroduodenal complications in coronary surgery. Usefulness of preoperative fiberoscopy. *Nouv. Presse Med.* 1982. Vol. 11. №39. P. 2895-2897). При этом в большинстве случаев у них присутствует одновременно целый комплекс причинных факторов язвообразования: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), применение НПВП, антиагрегантов и/или антикоагулянтов, физический и ментальный стресс. Вместе с тем, стандартный алгоритм дифференцированного лечения для этой группы больных с учетом влияния всех перечисленных факторов до сих пор не разработан. Актуальность проблемы также определяется использованием новых технологий в сердечно - сосудистой хирургии и ежегодным увеличением количества операций, выполняемых с использованием искусственного кровообращения (ИК). По данным ежегодного отчета профильной комиссии по сердечно – сосудистой хирургии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2012 году общая заболеваемость населения России болезнями сердца и сосудов составила 27318,1 случаев на 100 тысяч населения, в расчете на миллион населения страны выполнено в среднем 336,7 операций с применением ИК (Wang S., Lv S., Guant Y. Et al. Cardiopulmonary bypass techniques and clinical outcomes in Beijing Fuwai Hospital: a brief clinical review. *ASAIO J.* 2011. Vol. 57. №5. P. 414-442).

Еще одна важная составляющая проблемы – деструктивные изменения слизистой оболочки ЖКТ в послеоперационном периоде, в том числе осложнённые кровотечениями. Последние возникают с частотой 1-4 случая на 100 пациентов, оперированных в условиях ИК, и оказывают влияние на ближайший прогноз, поскольку летальность при этих состояниях составляет 20,0-25,7% (Egleston C.V., Wood A.E., Gorey T.F. et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1993. Vol. 75. №1. P. 52-56; Musleh G.S., Patel N.C., Grayson A.D. et al. Off – pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Vol. 23. №2. P. 170-174). При этом развившиеся гастродуоденальные кровотечения ограничивают возможности патогенетического лечения сердечно-сосудистых заболеваний у оперированных пациентов в части назначения препаратов, угнетающих агрегацию тромбоцитов при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) и средств, ингибирующих коагуляцию, у больных с искусственными сердечными клапанами.

Клиническая диагностика гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде является сложной ввиду медикаментозного изменения сознания пациента, возможного наличия анемии, связанной с оперативным вмешательством, это осложнение диагностируется в основном при наличии рвоты «кофейной гущей» (или выделения крови по зонду в отделении интенсивной терапии), мелены и под-

тверждается результатами эндоскопического исследования. В настоящее время в клинической практике отсутствуют маркеры, которые позволяют на ранних этапах выявить острую деструкцию клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки неинвазивными методами и принять меры для её лечения (Чернов В.Н., Мизиев И.А., Белик Б.М. Прогнозирование и профилактика возникновения острых язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у хирургических больных. Вестник хир. им. И.И. Грекова. 1999. Т. 158. №6. С. 12-15). Предложено много схем профилактики этого осложнения, однако ни одна из них не является 100% эффективной (Spirt M.J. Stress – related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin. Ther. 2004. Vol. 26. №2. P. 197-213).

Из изложенного следует необходимость комплексного многоуровневого исследования патогенеза эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (ГДЗ) у кардиохирургических больных и разработки алгоритма мероприятий по диагностике, профилактике и лечению этого состояния.

**Цель исследования:** сформулировать алгоритм диагностики и принципы дифференцированного патогенетически обоснованного лечения эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов на этапе подготовки к кардиохирургическим вмешательствам и комплекс мер, направленных на профилактику и раннюю диагностику возникновения гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде хирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения.

#### **Задачи исследования.**

1. Определить распространенность гастродуоденальных эрозий и язв до операции на сердце и их прогностическое значение в послеоперационном периоде.

2. Изучить роль инфекции *H. pylori*, медикаментозной агрессии, психического стресса и системной гипоксии в формировании эрозий и язв верхнего отдела желудочно – кишечного тракта у пациентов на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству.

3. Разработать алгоритм действий на дооперационном этапе, включающий дооперационную оценку состояния верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и дифференцированное лечение деструктивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у данной категории больных, позволяющий снизить риск осложнений в послеоперационном периоде.

4. Изучить состояние системы гемостаза у больных с эрозиями и язвами гастродуоденальной зоны на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству.

5. Оценить прогностическое значение различных факторов риска послеоперационных гастродуоденальных кровотечений и создать модель, позволяющую прогнозировать риск этого осложнения у конкретного пациента и определить показания для проведения профилактических мероприятий.

6. Сравнить клиническую и фармакоэкономическую эффективность различных режимов назначения антисекреторных препаратов с целью профилактики развития кровотечений, клинически значимых эрозий и язв верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения.

7. Изучить возможности аналогового рН-теста и динамического определения плазменной концентрации пепсиногенов для оценки эффективности антисекреторной профилактики гастродуоденальных осложнений и оптимизации дозового режима назначения антисекреторных препаратов у данной категории больных в отделении интенсивной терапии в первые дни после операции на сердце.

8. Сформировать принципы ведения кардиохирургических больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта до и после операции на сердце с учетом характера оперативного вмешательства, этиопатогенетических особенностей заболевания, факторов риска и динамической оценки проводимых мероприятий.

**Методология и методы исследования.** Методы исследования: клинические, инструментальные (ФЭГДС, электрокардиография, эхокардиография, рН-метрия желудочного содержимого), морфологические, психологические (опросник ЛОБИ, опросник для выявления невротических состояний К.К. Яхина и Д.М. Менделевича), лабораторные (определение плазменной концентрации пепсиногенов 1 и 2, их соотношения, плазменной концентрации кортизола, исследование коагуляционного гемостаза), статистические, фармакоэкономические. Пациентам на этапе подготовки к операции в условиях ИК проводился клинический осмотр, а также стандартные дополнительные обследования, утвержденные для сердечно - сосудистых заболеваний и патологии верхнего отдела ЖКТ. Фиброэзофагогастродуоденоскопия осуществлялась врачами отделения эндоскопии Бюджетного учреждения здравоохранения Омской Области «Областная клиническая больница» (БУЗОО «ОКБ») и «Клинического диагностического центра». Далее проводилось обследование пациентов с использованием психологических, морфологических методов, определение рН желудочного содержимого в различные сроки после операции, исследование плазменного уровня кортизола, пепсиногенемии, статистическая обработка данных исследования.

**Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.** Результаты получены на сертифицированном оборудовании, предназначенном для проведения инструментальных (ФЭГДС), лабораторных (исследование плазменных уровней пепсиногенов, кортизола, показателей системы гемостаза) исследований в клинической практике. Психологическое обследование выполнено с использованием стандартных методов (опросник ЛОБИ и клинический опросник К.К. Яхина и Д.М. Менделевича). Идея базируется на исходной патогенетической близости, схожести факторов, способных вызвать повреждение гастродуоденальной слизистой оболочки у различных категорий больных и проведении мероприятиях, оказывающих защитный эффект, а также экспериментально доказанных фактах о способности эрадикационной терапии и антисекреторных препаратов оказывать противоязвенный эффект. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ.

Материалы диссертации изложены на заседании кафедры Хирургии факультета дополнительного профессионального образования Южно - Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно – практической конференции, посвященной 85-летию Омской

областной клинической больницы (Омск, 2005), 8-м Международном Славяно-Балтийского научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2006» (Санкт – Петербург, 2006), пятых научных чтениях посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, 2006), двенадцатом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2006), региональной конференции с международным участием «Актуальные вопросы онкологии (Омск, 2006), региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы сердечно - сосудистой патологии» (Кемерово, 2006), VIII научно-практической конференции хирургов Федерального МБА «Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии» (Северск, 2006), 56<sup>th</sup> European Society for Cardio-Vascular Surgery International Congress (Venice, Italy, 2007), 9-м Международном Славяно - Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2007» (Санкт-Петербург, 2007), шестых научных чтениях, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина «Новые технологии в сердечно - сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии» (Новосибирск, 2008), межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии в работе врача общей практики» (Омск, 2012), шестнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2012).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе клинического материала, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизации, статистической обработке с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной работе, статистической обработке первичных данных.

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными консультантами д.м.н., профессором кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России Н.А. Моровой, д.м.н., профессором, заведующим кафедрой Хирургии факультета дополнительного профессионального образования ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России А.А. Фокиным. Цель и задачи сформулированы совместно с научными консультантами.

Врачами БУЗОО «ОКБ» выполнялись следующие исследования: ФЭГДС - врачами отделения эндоскопии В.В. Сафечуком, С.А. Копейкиным, Т.Л. Лазеевой, Т.В. Трубиной, А.В. Ломброзо, К.Ю. Ерещенко [1-7, 10, 13, 14, 16, 20, 22, 23, 25, 27, 29, 30, 37-41], морфологические исследования биоптатов слизистой оболочки желудка - врачом патологоанатомического отделения А.В. Павловым [23, 25, 27]. Операции с применением искусственного кровообращения проводились коллективом отделения кардиохирургии: заведующий отделением д.м.н. В.Н. Цеханович, врачи-кардиохирурги к.м.н. В.А. Федоров, к.м.н. А.В. Малков, М.Н. Тюканов, А.В. Тимошенко [8, 10, 13, 15-17, 20, 27, 34, 42-44].

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Гастродуоденальные эрозии и язвы являются распространенным сопутствующим заболеванием у кардиохирургических больных, оказывающим негативное влияние на прогноз в послеоперационном периоде.

2. Вышеназванное состояние патогенетически неоднородно и включает различные варианты агрессивного влияния *H. pylori*, стресса, применения НПВП и системной гипоксии.

3. Лечение эрозий и язв верхнего отдела желудочно-кишечного тракта является дифференцированным, определяется их патогенетическим вариантом и включает антисекреторную терапию, эрадикацию *H. pylori*, устранение негативного влияния стресса и цитопротекцию.

4. Эрозии и язвы слизистой оболочки верхнего отдела желудочно – кишечного тракта ассоциированы с активацией свертывающей системы крови, что выражается в повышении плазменной концентрации растворимого фибринмономерного комплекса (тромбинемии) при отсутствии значимых изменений других показателей коагуляции и фибринолиза.

5. Риск послеоперационных кровотечений и перфораций гастродуоденальной зоны существенно не зависит от вида кардиохирургического вмешательства (операции на коронарных артериях или клапанах сердца) и может быть определен на основании оценки следующих факторов: возраст пациентов, наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, выраженность недостаточности кровообращения, длительность искусственной вентиляции легких и времени окклюзии аорты, а также применение антикоагулянтов до операции.

6. Ингибиторы протонной помпы являются базисными препаратами для профилактики и лечения деструктивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у кардиохирургических больных, при этом их лекарственная форма и доза определяется исходным состоянием слизистой оболочки, вычисленным риском осложнений, характером операции на сердце (плановая или неотложная), а также периодом времени, прошедшим с момента оперативного вмешательства.

7. Аналоговый рН - тест и оценка динамики плазменной концентрации пепсиногенов являются маркерами неинвазивного скрининга эффективности антисекреторного и цитопротективного действия препаратов и позволяют скорректировать проводимую терапию при отсутствии целевых значений показателей для конкретной клинической ситуации.

**Научная новизна.** Впервые оценивается патогенетическая роль различных факторов язвообразования в группе пациентов, у которых присутствует одновременно множество этиологических факторов (инфекция *H. pylori*, применение НПВП, антиагрегантов и антикоагулянтов, системная гипоксия, физический и ментальный стресс). При этом оценен вклад перечисленных факторов в формирование эрозий и язв гастродуоденальной зоны, рассчитана их прогностическая значимость для развития послеоперационных кровотечений и перфораций и сформулированы принципы дифференцированного патогенетически обоснованного лечения этого состояния. Представлены данные, свидетельствующие о патогенетической неоднородности эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ, сформирована классификация с выделением ос-

новых вариантов этого состояния. В дополнение к антисекреторной и эрадикационной терапии, впервые обосновано использование висмута трикалия дицитрата для лечения деструктивных изменений слизистой оболочки ГДЗ у кардиохирургических больных, позволяющее сократить сроки заживления эрозивных изменений, время предоперационной подготовки и имеющее фармакоэкономическую эффективность. Продемонстрировано влияние деструктивных изменений гастродуоденальной оболочки на систему гемостаза, выражающееся в развитии тромбинемии, имеющей негативное значение для течения сердечно-сосудистых заболеваний. Создана формула вычисления риска послеоперационных кровотечений и перфораций с локализацией в верхнем отделе ЖКТ. На основании результатов исследования разработана новая технология профилактики и ранней диагностики деструктивных изменений слизистой оболочки у кардиохирургических больных, включающая алгоритм действий специалистов различного профиля (гастроэнтерологов, кардиологов, сердечно-сосудистых и абдоминальных хирургов). Предполагается, что динамическое определение плазменного уровня пепсиногена и гастрина может быть использовано для ранней диагностики повреждения клеток слизистой желудка. Оценена эффективность медикаментозного лечения и определены дозы антисекреторных средств на основе данных [внутрижелудочной рН-метрии](#) в раннем послеоперационном периоде. Эффективность внедрения вышеизложенной технологии изучена на основании клинических показателей (заболеваемость, летальность) и фармакоэкономических расчетов (затратная эффективность).

**Теоретическая и практическая значимость.** Выполнение исследования имеет целью решение проблемы потенциально опасного для жизни кардиохирургических пациентов состояния – гастродуоденальных эрозий и язв, в том числе кровоточащих и перфоративных. Реализация этой задачи осуществляется через создание алгоритма действий, включающих обязательную дооперационную оценку состояния слизистой верхнего отдела ЖКТ, патогенетически обоснованную дифференцированную терапию эрозивно-язвенных поражений, оценку риска кровотечений и перфораций, определение показаний, метода профилактики этого осложнения, дозы антисекреторного препарата, а также динамическое наблюдение за состоянием слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ в послеоперационном периоде с использованием [суточной внутрижелудочной рН-метрии](#) и содержанием в плазме цитоплазматических белков клеток слизистой оболочки желудка (пепсиногенов 1 и 2), которые в данном случае рассматриваются как маркеры повреждения. Предполагается, что внедрение в практику этого алгоритма позволит снизить частоту гастродуоденальных осложнений, летальность от них, получить экономический эффект за счет экономии средств, необходимых для лечения этого осложнения.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Разработан и внедрен в учебный процесс кафедры Хирургии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, а также в практику кардиохирургического центра БУЗОО «ОКБ» алгоритм ведения кардиохирургических больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ до и после оперативного вмешательства. В практику работы кардиохирургического центра БУЗОО «ОКБ» внедрены методы клиничко - психологического обследования пациентов с использованием опросников (ЛОБИ, опросник для выявления



невротических состояний К.К. Яхина и Д.М. Менделевича), а также дифференцированная терапия психосоматических реакций, в том числе стресса, аналоговый рН-тест, динамическое исследование пепсиногенов и кортизола на различных этапах ведения больных.

**Публикации.** Соискатель имеет 78 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 44 научные работы (22 статьи, 20 материалов всероссийских и международных конференций и симпозиумов, 2 учебно-методических пособия) общим объемом 12,52 печатных листа, в том числе 18 работ - в рецензируемых научных изданиях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 384 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 226 работ отечественных и 345 иностранных авторов.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование было включено 716 пациентов, оперированных в условиях ИК в отделении кардиохирургии БУЗОО «ОКБ».

#### **Дизайн исследования.**

**I этап** (n=559). Одномоментное срезовое исследование.

**Задачи:** оценить эпидемиологические показатели, касающиеся эрозивно-язвенных изменений ГДЗ (частота, факторы риска развития осложнений, прогноз для жизни) у пациентов, оперируемых в условиях ИК, а также эффективность различных способов профилактики кровотечений и перфораций.

**Критерии включения:** возраст 16 лет и старше, оперативное лечение в условиях ИК, операция проводилась в течение периода времени, определенного для эпидемиологического исследования (три года - 2003-2005 гг.).

**Критерии исключения:** возраст менее 16 лет, оперативное вмешательство на работающем сердце без использования ИК, оперативное вмешательство на сердце выполнено вне периода времени «2003-2005 гг.».

**Методы исследования:** эпидемиологические, клинические, инструментальные (фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), электрокардиография, эхокардиография), статистические, фармакоэкономические.

**II этап** (n=157, дополнительная группа сравнения n=20). Когортное исследование «случай - контроль».

**Задачи:** оценить вклад отдельных факторов риска в патогенез формирования эрозий и язв у кардиохирургических пациентов (H. pylori, применение препаратов группы НПВП, средств, влияющих на гемостаз, физический и ментальный стресс, гипоксия, обусловленная основным заболеванием), создать алгоритм лечения данной категории больных, сопоставить клиническую эффективность медикаментозной профилактики гастродуоденальных осложнений с данными внутрижелудочной рН-метрии.

**Критерии включения:** возраст 16 лет и старше, оперативное лечение в условиях ИК, проведение дополнительных методов обследования (клинических, психологических, биохимических, лабораторных, инструментальных, морфологических) для

решения поставленных задач, наличие язв или эрозий ГДЗ до операции на сердце (группа 1) или их отсутствие (группа 2).

Критерии исключения: возраст менее 16 лет, оперативное вмешательство на работающем сердце без использования ИК, отсутствие возможности в полном объеме провести дополнительные методы обследования (клинические, психологические, биохимические, лабораторные, инструментальные, морфологические) для решения поставленных задач.

Дополнительная контрольная группа включала пациентов общехирургического профиля (критерии включения – наличие желудочно – кишечного кровотечения, подтвержденного данными ФЭГДС, возраст 16 лет и старше; критерии исключения – кишечное кровотечение с локализацией вне ГДЗ, возраст менее 16 лет).

**Клиническая характеристика пациентов I этапа исследования.** На I этапе были проанализированы все клинические случаи пациентов, оперированных в отделении кардиохирургии БУЗОО «ОКБ» за период «январь 2003 г. – декабрь 2005 г.» Из 559 человек было 378 мужчин и 181 женщина в возрасте 16-74 лет (средний возраст  $48,76 \pm 13,21$  (M+σ) лет).

Обследованные больные I этапа имели следующие сердечно-сосудистые заболевания, послужившие основанием для госпитализации их в стационар отделения кардиохирургии: ишемическая болезнь сердца (n=250, 44,7%), пороки сердечных клапанов различной этиологии (n=257, 45,0%), врожденные пороки сердца (n=76, 13,6%), образования сердца (n=16, 2,9%), тромбоэмболия легочной артерии (n=3, 0,5%). У 235 (42%) пациентов перечисленные заболевания сердца и магистральных сосудов сочетались с гипертонической болезнью. Нарушения ритма сердца и проводимости в различных комбинациях осложняли течение основного заболевания у 309 (55,3%) пациентов.

Характеристика недостаточности кровообращения (НК) выявила следующие частотные показатели по классификации Н.Д. Стражеско и В.Г. Василенко: I стадия – 150 (26,8%) случаев, II стадия – 330 (59,0%), III стадия – 69 (12,3%), IV стадия – 10 (1,8%); по классификации Российского кардиологического общества: функциональный класс I – 48 (8,6%), II – 362 (64,8%), III – 121 (21,6%), IV – 28 (5%).

При расспросе только 11 (2,0%) пациентов предъявляли жалобы, которые могли быть расценены как клинические проявления патологического состояния верхнего отдела ЖКТ: боль в эпигастрии, ассоциированная с приемом пищи, изжога, горечь во рту, отрыжка, ощущение вздутия и урчания в животе. При этом во всех случаях, при наличии клинических проявлений, выявлялись деструктивные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки при ФЭГДС.

Эндоскопическое исследование было выполнено на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству 390 (69,8%) пациентов. При этом у 116 пациентов (29,7%) были выявлены эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки (хронические – 75 (64,7%), острые – 41 (35,3%)): в 26 случаях (22,4%) они были единичные, в 50 (43,1%) присутствовали в умеренном количестве, в 40 – множественные или сливные (32,5%). У 40 пациентов (34,5%) в области эрозий был налет фибрина, у 4 (3,5%) - гематина. Кроме того, в 10 случаях были обнаружены язвы (50% – с локализацией в желудке, 50% – в луковице двенадцатиперстной кишки). У одного пациента язвы желудка были множественные (три) по типу «острых». Эрозии и/или язвы

были выявлены в общей сложности у 122 (21,82%) больных. У кардиохирургических пациентов была отмечена специфика эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки, выражающаяся в их значительной распространённости (в среднем у одной трети обследуемых) и асимптомном течении в подавляющем большинстве случаев. Выполнение ФЭГДС на этапе подготовки пациентов к операции на сердце повышало вероятность диагностики эрозивно-язвенных изменений приблизительно в 10 раз. При этом наличие таких клинических симптомов как абдоминальная боль, ассоциированная с приёмом пищи, изжога, отрыжка практически всегда свидетельствовали о наличии этих изменений.

На этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству 238 (42,6%) пациентов получали антиагреганты, которые были отменены за 5-7 дней до операции (аспирин в различных лекарственных формах или клопидогрел). Средства, влияющие на коагуляционный гемостаз, применялись у 51 (9,1%) пациента.

Все пациенты, обследованные на I этапе, были оперированы в условиях искусственного кровообращения. С целью упрощения проведения последующего анализа все операции были разделены на три основные группы:

- аортокоронарное шунтирование (АКШ) (n=232, 41,5%), в том числе в 18 (3,2%) случаях в сочетании с пластикой аневризмы левого желудочка;

- протезирование и пластика сердечных клапанов (n=258, 46,2%): аортального (n=130, 23,3%), в том числе 14 (2,5%) случаев протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом, митрального (n=165, 29,5%), трикуспидального (n=4, 0,7%); в этой группе у 41 (7,3%) пациента было выполнено двуклапанное протезирование, у 6 больных – репротезированием имплантированных ранее искусственных сердечных клапанов (1,1%);

- другие операции (n=69, 12,3%): устранение дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, прямая тромбэктомия из легочной артерии, удаление новообразований сердца.

Оперативные вмешательства в 27 (4,8%) случаях выполнялись в неотложном порядке, у 532 (95,2%) пациентов были плановыми. Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких составила  $947 \pm 945$  (M $\pm$  $\sigma$ ) мин., экстракорпорального кровообращения  $126 \pm 68$  (M $\pm$  $\sigma$ ) мин., окклюзии аорты  $80 \pm 41$  M $\pm$  $\sigma$ , мин.

Особенности медикаментозной терапии в послеоперационном периоде были следующими: у 56,9% пациентов использовались адреномиметические препараты, тотально применялись парентеральные антикоагулянты, что обусловлено спецификой проведения операций с применением ИК, антиагрегантная терапия была назначена в 44% случаев, у всех больных использовались анальгетики для устранения послеоперационной боли. Антисекреторные препараты для профилактики и лечения эрозивно-язвенных изменений ГДЗ зоны получали 89,6% больных.

Самыми частыми осложнениями послеоперационного периода были сердечная недостаточность (21,5%) и воспаление (26,1%) (обусловленное синдромом системного воспалительного ответа, постперикардотомным синдромом, инфекцией различной локализации). Далее по частоте следовали нарушения сердечного ритма и проводимости (16,6%) и гастродуоденальные осложнения (8,4%), частота других осложнений составляла менее 5%.

На I этапе исследования ФЭГДС в послеоперационном периоде выполнялась только по неотложным показаниям (n=47) в случаях появления клинических симптомов, требующих исключения гастродуоденального кровотечения или перфорации: интенсивная боль в эпигастрии - 23 (48,9%), тошнота, рвота съеденной пищей - 6 (12,8%), рвота «кофейной гущей» или алой кровью и/или появление мелены - 16 (34,0%), снижение гемоглобина крови, гипотензия при отсутствии признаков кровотечения из послеоперационной раны -21 (44,7%). У всех 47 пациентов при эндоскопическом исследовании верхнего отдела ЖКТ были выявлены эрозии (n=47) и язвы (n=22, в том числе множественные n=8), из них 22 случая были осложнены кровотечением и 1 перфорацией. В последующем мы использовали термин «клинически значимые эрозии и язвы» для обозначения ситуаций, когда при наличии деструктивных изменений слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ в послеоперационном периоде имеются клинические симптомы, требующие проведения неотложной ФЭГДС для определения дальнейшей тактики лечения.

Общее количество летальных случаев в исследуемой группе составило 38 (6,8%), при плановых операциях – 30 (5,6%). Гастродуоденальные осложнения суммарно составляли 15,8% в структуре послеоперационной летальности, занимали второе по частоте место в списке причин смертельных исходов после сердечной недостаточности и являлись при этом единственной причиной фатальных тромбозов искусственных клапанов сердца в послеоперационном периоде.

**Клиническая характеристика пациентов II этапа исследования.** На II этапе в исследование были включены клинические случаи пациентов (n=157) в возрасте от 16 до 72 лет (средний возраст  $54,03 \pm 10,18$  лет ( $M \pm \sigma$ )), оперированных в отделении кардиохирургии БУЗОО «ОКБ» в 2006 – 2012 гг. Из 157 пациентов было 118 (75,2%) мужчин и 39 (24,8%) женщин.

Все пациенты были разделены на две клинические группы:

- основная группа - №1 (n=115) – наличие эрозий или язв слизистой оболочки ГДЗ, подтвержденных данными ФЭГДС (91 мужчина и 24 женщины, средний возраст  $54,25 \pm 10,10$  лет ( $M \pm \sigma$ ));

- группа сравнения - №2 (n=42) – отсутствие эрозий или язв слизистой оболочки ГДЗ по данным ФЭГДС (24 мужчины и 15 женщин, средний возраст  $53,43 \pm 10,37$  лет ( $M \pm \sigma$ )).

Сердечно-сосудистые заболевания, послужившие основанием для госпитализации обследованных больных в стационар, были следующими: ИБС (n=115, 73,2%); пороки сердца различной этиологии (n=42, 26,8%). У 110 (70,1%) пациентов перечисленные заболевания сердца и магистральных сосудов сочетались с гипертонической болезнью. Нарушения ритма сердца и проводимости в различных комбинациях осложняли течение основного заболевания у 68 (43,3%) пациентов.

Характеристика недостаточности кровообращения (НК) выявила следующие частотные показатели. По классификации Н.Д. Стражеско и В.Г. Василенко: I стадия – 25 (15,9%) случаев, II стадия – 119 (75,8%), III стадия – 13 (8,3%), IV стадия – 0 (0,0%). По классификации Российского кардиологического общества: функциональный класс I – 25 (15,9%), II – 119 (75,8%), III – 13 (8,3%), IV – 0 (0,0%).

Обследование пациентов было выполнено с учетом характера заболевания сердечно-сосудистой системы и дополнено методами, которые были определены

для решения задач II этапа исследования и перечислены ранее в дизайне исследования.

В структуре сопутствующих заболеваний у пациентов групп №1 и №2 заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь) отмечались значительно чаще, чем другие заболевания, в обеих группах пациентов. При этом в основной группе ввиду особенностей критериев включения хронический гастрит отмечался в 100% случаев и достоверно чаще, чем в группе сравнения (78,6%), отмечены также достоверные различия между группами по частоте хронического дуоденита (соответственно 75,7% и 54,8%) и язвенной болезни (соответственно 33,0% и 0,0%). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь была выявлена среди всех больных в 42,7% случаев, достоверных различий между группами установлено не было (соответственно 44,3% и 38,1%).

Как было отмечено ранее, основным критерием включения обследованных больных в группу №1 являлось наличие эрозий или язв слизистой оболочки гастроуденальной зоны, а в группу №2 – их отсутствие.

В группе №1 24 пациента (20,9%) предъявляли жалобы, имеющие отношение к заболеваниям ЖКТ: изжога (n=14, 12,2%), боль в животе (n=11, 9,6%), тошнота (n=2, 1,7%), отрыжка (воздухом и желудочным содержимым) (n=2, 1,7%). Пальпация органов брюшной полости выявила наличие слабой болезненности в подложечной области у 11 (9,6%) больных. В 79,1% случаев эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ были полностью асимптомными. В группе №2 только в одном случае пациент отмечал наличие ноющей неинтенсивной боли в подложечной области сразу после приема пищи, которая была расценена как проявление хронического гастрита. Между группами №1 и №2 были получены статистически достоверные различия по частоте наличия клинических симптомов по критерию  $\chi$ -квадрат ( $p < 0,05$  при  $\chi = 6,5$ ), что подчеркивает важное значение самого факта наличия признаков заболевания органов пищеварения при расспросе и осмотре пациента для диагностики эрозий и язв ГДЗ, даже в том случае, когда выявленные симптомы не являются типичными для вышеназванного заболевания.

Эндоскопическое исследование было выполнено на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству в 100% случаев у пациентов обеих групп. В группе №1 были выявлены следующие статистически значимые различия данных ФЭГДС в сравнении с группой №2 (кроме отсутствия эрозий и/или язв верхнего отдела ЖКТ в группе №2 в соответствии с критериями включения):

- чаще отмечены случаи наличия эндоскопических признаков воспаления пищевода (34,8% против 11,9%,  $p < 0,05$ ), желудка (100% против 75%,  $p < 0,05$ ), двенадцатиперстной кишки (81,7% против 57,1%,  $p < 0,01$ );

- более распространенный характер воспаления слизистой оболочки желудка (пангастрит отмечен у 86,1% против 64,3% случаев,  $p < 0,001$ ; поражение только антрального отдела 13,9% против 28,6%);

- чаще отмечено наличие слизи в просвете желудка (84,3% против 66,7%,  $p < 0,05$ ).

При этом эрозии в желудке встречались в 2,1 раза чаще, чем в двенадцатиперстной кишке (78,3% против 36,5%), в слизистой оболочки желудка они локализовались чаще в антральном отделе (72,2%), чем в теле желудка (29,6%), существенно не

различалась частота единичных и множественных ( $p>0,05$ ;  $\chi<4,0$ ), а также острых и хронических изменений ( $p>0,05$ ;  $\chi<4,0$ ). Эрозивные поражения в двенадцатиперстной кишке локализовались чаще в луковице (34,8%), чем постбульбарно (1,7%), острых эрозий было статистически значимо больше, чем хронических ( $p=0,001$ ;  $\chi>10,0$ ), частота их распределялась равномерно между случаями единичного и множественного поражения ( $p>0,05$ ;  $\chi<4,0$ ). Язвы верхнего отдела ЖКТ были выявлены у 21 пациента. В 11,3% случаев они локализовались в желудке (0,9%, 2,6%, 8,7% соответственно кардиальный отдел, тело и антральный отдел), в 7% - в луковице двенадцатиперстной кишки. При этом в трех случаях одновременно были диагностированы две и более язвы желудка. Обязательным условием в рамках выполнения исследования для пациентов группы №1 являлась эпителизация эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ на фоне медикаментозной терапии, подтвержденная контрольным эндоскопическим исследованием.

У пациентов II этапа исследования препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов, использовались в группе №1 в 86 (74,8%) случаях, в группе №2 - у 31 (73,8%) больного ( $\chi$ -квадрат=0,007,  $p=0,934$ ). НПВП, не являющиеся лекарственными формами аспирина (метамизол, диклофенак или кеторолак) были назначены в 8 (7,0%) случаях в группе №1 и у 3 (7,1%) больных в группе №2 ( $\chi$ -квадрат=0,098,  $p=0,755$ ). Средства, влияющие на коагуляционный гемостаз, применялись до операции пациентам с фибрилляцией предсердий или протезами сердечных клапанов соответственно в группах №1 и №2 в 18 (15,7%) и 5 (11,9%) случаях ( $\chi$ -квадрат=0,111,  $p=0,739$ ).

Операции у пациентов II этапа исследования были разделены на две группы: АКШ по поводу ИБС (в группе №1 -  $n=87$ , 75,7%; в группе №2 -  $n=28$ , 66,7%;  $\chi=0,851$ ,  $p=0,356$ ); хирургические вмешательства с целью устранения пороков сердца (в группе №1 -  $n=28$ , 24,3%; в группе №2 -  $n=14$ , 33,3%;  $\chi=2,759$ ,  $p=0,097$ ). Оперативные вмешательства во всех случаях у больных обеих групп были плановыми.

Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составила соответственно в группах №1 и №2  $962\pm1864$  и  $921\pm709$  ( $M\pm\sigma$ ) мин., длительность ИК -  $121\pm91$  и  $132\pm108$  ( $M\pm\sigma$ ) мин., окклюзии аорты (ВПА) -  $72\pm39$  и  $78\pm37$   $M\pm\sigma$ , мин. ( $p>0,52$  по критерию Стьюдента).

Особенности медикаментозной терапии в послеоперационном периоде были следующими: адреномиметические препараты применялись у 38,2% пациентов (37,4% и 40,5% соответственно в группах №1 и №2). Практически во всех случаях использовались антикоагулянты препараты ввиду специфики хирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения, а также НПВП с целью анальгезии. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) у всех пациентов проводилось с учетом данных I этапа исследования, где целесообразность подобной тактики была обоснована для профилактики стресс-зависимого поражения слизистой оболочки ГДЗ. Антиагрегантная терапия назначалась после операций АКШ (аспирин или клопидогрел).

Осложнения в различных сочетаниях отмечены у 67 (58,3%) больных в группе №1, в 27 (64,3%) случаях в группе №2. Согласно представленным данным, самыми частыми осложнениями послеоперационного периода у пациентов, обследованных на II этапе, при отсутствии достоверных различий между группами №1 и №2, были

воспаление (обусловленное синдромом системного воспалительного ответа, постперикардотомным синдромом, инфекцией различной локализации) (33,1%), сердечная недостаточность (12,5%), нарушения сердечного ритма и проводимости (11,5%). Эти осложнения также наиболее часто были отмечены и у пациентов I этапа. Гастродуоденальных осложнений у кардиохирургических пациентов, обследованных на II этапе, выявлено не было, что являлось принципиальным отличием в сравнении с эпидемиологической частью исследования (I этап).

На II этапе исследования ФЭГДС в послеоперационном периоде выполнялась в плановом порядке в 40 случаях в группе №1 на 7-10 день после операции на сердце для оценки состояния слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ у пациентов с различной динамикой пепсиногенемии и данных послеоперационной рН желудочного содержимого.

Количество летальных случаев на II этапе исследования составило 7 (4,5%).

**Клиническая характеристика дополнительной группы сравнения у пациентов II этапа исследования.** Группу составили 20 больных (14 мужчин и 6 женщин в возрасте от 39 до 77 лет (средний возраст  $51,1 \pm 11,87$  лет ( $M \pm \sigma$ )) с кровотечениями из эрозий и язв ГДЗ, которые находились в клинике БУЗОО «ОКБ». Операции на сердце и магистральных сосудах в данной группе не выполнялись. Пациентам этой группы проводилось эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с лечебной и диагностической целью, а также определение в плазме уровня пепсиногенов 1 и 2 и их соотношения.

**Методы исследования.** *Уреазный экспресс-тест* для выявления наличия *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка выполнялся с использованием тест-системы для быстрой диагностики инфекции по уреазной активности биоптата.

*Морфологическое исследование слизистой оболочки тела и антрального отделов желудка.* Фрагменты слизистой оболочки тела и антрального отделов желудка, взятые у пациентов во время ФЭГДС, окрашивались гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для выявления и оценки степени колонизации *Helicobacter pylori* применялась окраска аzur-эозином по методу Романовского врачами патологоанатомами БУЗОО «ОКБ».

*Исследование рН желудочного содержимого полуколичественным визуальным аналоговым методом.* Учитывая специфику и тяжесть контингента больных, включенных в исследование, мы предложили максимально простой способ оценки рН желудочного содержимого с применением индикаторных полосок по аналоговой методике изменения цвета индикатора и сопоставления полученных результатов с контрольной шкалой, что позволяло получить данные в отношении суммарной рН желудочного содержимого в диапазоне от 1,0 до 9,0 с точностью 1,0. Определение рН желудочного содержимого, которое эвакуировалось через назогастральный зонд (установленный с целью профилактики аспирации желудочного содержимого и ранней диагностики гастродуоденальных кровотечений), проводилось в течение 26 часов с момента первого введения омепразола внутривенно каждые 3 часа, начиная с первого часа послеоперационного периода (7 измерений). Предложенный нами тест позволил исследовать рН в диапазоне от 1,0 до 12,0 с шагом 1,0, выявить обозначенные точки «рН более 4,0» и «рН более 6,0», а также оценить эффективность проводимых мероприятий непосредственно у постели больного. Метод являлся бы-

стрым, не требовал специальной подготовки персонала, дорогостоящего оборудования, не создавал дополнительного сопротивления воздушному потоку при дыхании пациента.

При выполнении контрольной ФЭГДС у части пациентов на 7-10 день после операции, одновременно проводилось однократное определение рН желудочного содержимого на фоне приема омепразола внутрь (период с момента последнего приема препарата до определения рН составлял 12-14 часов).

*Определение в плазме крови пепсиногенов I, 2 и их соотношения.* У пациентов II этапа исследования с наличием эрозий и/или язв гастродуоденальной зоны, выявленных при эндоскопическом исследовании верхнего отдела ЖКТ, проводилось исследование пепсиногенемии до и после хирургического вмешательства, у пациентов дополнительной группы сравнения с кровотечениями из эрозий или язв ГДЗ – однократно до начала лечения. Проводился забор венозной крови для определения в плазме крови уровней пепсиногена I и пепсиногена II, а также соотношения пепсиноген I/пепсиноген II методом твердофазного иммуноферментного анализа. Количественная оценка полученных данных проводилась с учетом рекомендаций производителей наборов («Вектор-Бест», Россия): нормальным считался уровень PG1 30-130 мкг/л, PG2 4-22 мкг/л, PG1/PG2 3-20. Снижение перечисленных показателей указывало на наличие атрофии, увеличение – на активность воспаления. При этом учитывалось, что PG1 характеризует в основном состояние слизистой оболочки тела желудка, PG2 – антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. Повторное определение в плазме крови уровней PG1, PG2 и их отношения выполнялось на 7-10 день после операции в день проведения контрольной ФЭГДС.

*Определение в плазме крови кортизола.* Исследование уровня кортизола у кардиохирургических пациентов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Физиологическим значением кортизола считался показатель 150-660 нмоль/л.

*Методы исследования коагуляционного гемостаза.* Коагуляционное звено гемостаза оценивалось общепринятыми в гемостазиологии методами (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое отношение (ПТО), международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена (Фг)), фибринолитическая активность – по XIIa – зависимому фибринолизу. Маркерами активации системы гемостаза служили растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК).

*Методы психологического обследования пациентов.*

*Личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ).* Применялся для оценки типов психического реагирования на соматические заболевания и позволял оценить соматопсихический компонент болезни у кардиохирургических пациентов и прогрессирование психологических нарушений при выявлении типов отношения к болезни, характеризующихся наличием психической дезадаптации (тревожный, астенический, ипохондрический, обсессивно - фобический, паранойяльный, эгоцентрический, меланхолический, апатический, сенситивный, эйфорический). Заключение о преобладающем типе делалось на основании сравнения полученных при обработке данных испытуемого с минимальными диагностическими числами.



*Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний (К. К. Яхин, Д. М. Менделевич).* Применялся для выявления и оценки невротических состояний: тревоги, невротической депрессии, астении, истерического типа реагирования, обсессивно - фобических и вегетативных нарушений. Использование шкалы вегетативных нарушений для разграничения особенностей нормального функционирования вегетативной нервной системы и вегетоза (болезненного изменения вегетативных функций, требующего лечения) у пациентов предложено нами. Испытуемым предлагалось ответить на 68 вопросов, оценивая свое состояние по пятибалльной системе: 5 баллов - никогда не было, 4 балла - редко, 3 балла - иногда, 2 балла - часто, 1 балл - постоянно или всегда. Для обработки использовались таблицы значений диагностических коэффициентов по шести вышеназванным шкалам. Показатель больше +1.28 указывал на уровень здоровья, меньше - на болезненный характер выявляемых расстройств.

*Методы статистической обработки данных исследований.* Статистическая оценка данных проводилась для проверки степени достоверности результатов, правильного их обобщения и выявления закономерностей медицинских процессов. Для первичной статистической обработки количественных признаков использовались методы описательной статистики. Проверка статистических гипотез о соответствии или различии данных в выборках, выявление существования связи между признаками осуществлялись параметрическими и непараметрическими статистическими методами. В зависимости от числа выборок, типа переменных (качественные или количественные) для оценки достоверности различия или соответствия применялись критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Пирсона, дисперсионный анализ. Связь признаков и ее сила исследовалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Прогнозирование осуществлялась с применением регрессионного анализа (включая множественную регрессию) и нелинейного оценивания. Результаты считались статистически значимыми при значении критерия  $p < 0,05$ . Вычисления и графический анализ производились с привлечением следующих компьютерных программ: «Statistica 6.0», «Microsoft Excel 97 for Windows 98», «Microsoft Excel 2000 for Windows 2000», «NonLinear v.2.7 for Excel 2000/XP», «Advanced Grapher v.2.07 (1998-2003)», «Primer of Biostatistics v.4.03 (1998) for Windows 98».

**Вопросы эпидемиологии гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения. Факторы риска и эффективность различных схем медикаментозной профилактики желудочно-кишечных кровотечений в послеоперационном периоде.**

На основании данных I этапа исследования было установлено, что в течение периода 2-х месяцев, предшествующих операции с использованием ИК, гастродуоденальные эрозии и/или язвы были выявлены у 21,82% от общего числа больных и 31,28% от числа пациентов, которым проводилось эндоскопическое исследование до операции.

В послеоперационном периоде у 47 (8,4%) больных имели место клинически значимые язвы и эрозии верхнего отдела ЖКТ, в том числе у 23 (4,1%) - кровотечения и перфорации (22 случая кровотечений и 1 – перфорация). Летальность от этого осложнения составила 26,1% (n=6) для пациентов с кровоточащими и перфоратив-

ными язвами. При этом в 17,4% (n=4) случаев летальный исход в этой группе наступил от тромбоза протезов клапанов сердца ввиду необходимости отмены антикоагулянтной терапии из-за развития кровотечения. Для всех пациентов, оперируемых в условиях ИК, летальность от гастродуоденальных кровотечений и перфораций была 1,07%.

Мы изучили следующие потенциальные факторы риска развития гастродуоденальных осложнений в послеоперационном периоде: возраст, пол, характер заболевания сердечно – сосудистой системы, стадия НК, размеры различных отделов сердца, наличие гипертрофии стенок левого желудочка и межжелудочковой перегородки (по данным эхокардиографии), наличие пароксизмальных нарушений ритма сердца и/или постоянной формы фибрилляции предсердий, длительность ИК, ИВЛ, ВПА, наличие эрозий и/или язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 2 месяцев, предшествующих операции, применение антиагрегантов, антикоагулянтов и НПВП до и после операции, использование кардиотонических средств в послеоперационном периоде, наличие сопутствующих соматических заболеваний с функциональной недостаточностью 2 степени и более (дыхательной и/или почечной), сахарного диабета, другие осложнения операции.

Было установлено, что у пациентов, имеющих гастродуоденальные кровотечения в послеоперационном периоде, достоверно выше были стадия НК ( $p=0,024$ ), длительность ИВЛ ( $p=0,005$ ), ИК ( $p=0,029$ ) и ВПА ( $p=0,001$ ), а также частота применения антикоагулянтов ( $p=0,027$ ), наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки до операции ( $p<0,001$ ). В отношении других факторов установленные различия были незначимыми. Зависимость между частотой гастродуоденальных кровотечений и временем ИВЛ выражалась уравнением  $y=x/(56+0.89*x)$ , ВПА -  $y=x/(2,73+0.92*x)$ . Другим значимым фактором риска являлся язвенный анамнез: у пациентов, у которых до операции были выявлены эрозии и язвы (даже в случае их успешной эпителизации, абсолютный риск кровотечений был выше в 3,25 раз.

Далее мы выполнили многомерную статистическую обработку данных, используя модуль Multiple regression программы Statistica version 6.0. Оценку риска гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических пациентов мы разделили на 2 составляющие: 1) дооперационный риск: наличие эрозий и/или язв верхнего отдела ЖКТ до операции, стадия НК, применение антикоагулянтов до операции (с учётом пола и возраста); 2) риск с учётом особенностей оперативного вмешательства: время ИВЛ, ИК и ВПА.

Средний риск для пациентов, оперируемых в условиях ИК, составил 4,1%. Итоговый риск (сумма влияний всех факторов риска) оценивался в % вероятности развития гастродуоденального кровотечения:  $\text{РИСК} = (0,057\text{Э} + 0,022\text{НК} + 0,019\text{АК} + 0,013\text{ВОЗР} + \text{вИВЛ} / (56+0,89\text{вИВЛ}) + \text{ВПА} / (2,73+0,92*\text{ВПА}) - 2,21) * 100\%$ , где: РИСК – итоговый риск послеоперационных гастродуоденальных кровотечений и перфораций; Э - наличие эрозий и/или язв до операции (1-нет, 2-имеется); НК – стадия недостаточности кровообращения (1 – I, 2 – IIА, 3– IIБ или III); АК – применение антикоагулянтов до операции (1- нет, 2-применялись); ВОЗР – возраст (1 – 30 лет и менее, 2 – 31-40 лет, 3 – 41-50 лет, 4 – 51-60 лет, 5 – 61-70 лет, 6 – 71 лет и более); вИВЛ – длительность искусственной вентиляции легких, мин.; ВПА – время окклюзии аорты, мин.

Таким образом, с учётом полученных результатов, было выделено 4 категории риска желудочно – кишечных кровотечений у пациентов, оперируемых в условиях ИК: 0% - отсутствует; 0,1%-2,5% - низкий; 2,6%-5,5% - средний; 5,6% и более – высокий. В последующем мы использовали данный метод определения степени риска для формирования стратегии профилактики гастродуоденальных кровотечений у пациентов, оперируемых в условиях ИК.

Далее у пациентов I этапа исследования мы сравнили эффективность различных схем медикаментозной кислотосупрессивной профилактики гастродуоденальных кровотечений после операций на сердце. Для этого мы оценили частоту клинически значимых язв и эрозий, частоту и сроки возникновения кровотечений и перфораций, летальность от них в каждой из следующих групп пациентов (таблица 1):

1. Профилактика не проводилась (n=58).
2. М-холинолитики: пирензепин внутримышечно 2 раза в сутки по 10 мг в течение 3-х дней (n=65).
3. H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы: фамотидин 20 мг или ранитидин 50 мг парентерально (внутримышечно или внутривенно) 2 раза в день в течение 3-х дней (n=266).
4. H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы: фамотидин 20 мг или ранитидин 50 мг парентерально (внутримышечно или внутривенно) 2 раза в день в течение 3-х дней с последующим назначением ингибитора протонной помпы – омепразол внутрь 20 мг 2 раза в день 2 недели, затем 20 мг 1 раз в день 1 неделя (n=62).
5. Ингибиторы протонной помпы: омепразол внутривенно в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней (n=41).
6. Ингибиторы протонной помпы: омепразол внутривенно в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней с последующим назначением внутрь омепразола 20 мг 2 раза в день 2 недели, затем 20 мг 1 раз в день 1 неделя (n=67).

Таблица 1. Результаты профилактики гастродуоденальных осложнений у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения.

№	№ группы	Частота клинически значимых эрозий и язв (n=47)		Частота кровотечений и перфораций (n=23)		Сроки развития кровотечения после операции, М±σ	Летальность от гастродуоденальных осложнений в группе (n=6), %
		%	ОР	%	ОР		
1	Группа №1 (n=58)	6,9	0,80	5,2	1,18	7,5±4.80	1,72
2	Группа №2 (n=65)	7,7	0,91	1,5	0,34	10,2±9,58	0,0
3	Группа №3 (n=266)	11,7	5,46	6,4	3,12	6,81±2,39	1,90
4	Группа №4 (n=62)	6,5	0,75	1,6	0,36	9,75±7,32	0,0
5	Группа №5 (n=41)	7,3	0,86	2,4	0,56	17,0±4,58	0,0
6	Группа №6 (n=67)	0,0*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: ОР – отношение рисков в сравнении с пациентами других групп. \* - различия статистически значимы с популяцией пациентов I этапа исследования при p<0,05.

Риск кровотечений, клинически значимых эрозий и язв существенно увеличился у больных, которые получали H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы только внутривенно в течение 3-х дней. Очевидно, это объясняется развитием «синдрома отмены», который существует в отношении препаратов этой группы, что подтверждается и сроками развития гастродуоденальных кровотечений – 6-7 дней после операции (при этом пациент обычно уже переводится из реанимации в профильное отделение). Среди всех летальных случаев от кровотечений (n=6) большая часть (n=5) также приходится на эту группу.

Самым эффективным было внутривенное с последующим назначением внутрь применение омепразола: случаев кровотечений и клинически значимых эрозий и язв у этих пациентов отмечено не было. При этом, как было отмечено ранее, преимуществ в отношении факторов риска эта группа не имела.

Клинический анализ эффективности мероприятий, направленных на профилактику гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических пациентов мы дополнили фармакоэкономическим анализом с оценкой затратной эффективности для групп 2, 3, 4, 5 и 6, в которых использовались разные схемы профилактики:  $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff}$ , где  $K_{\text{eff}}$  - коэффициент затратной эффективности, Cost – затраты, Eff – эффективность проводимых профилактических мероприятий. Затраты для каждой группы включали сумму стоимости препаратов для профилактики (на 100 пациентов) и расходы, связанные с развитием кровотечений и клинически значимых некрозующих эрозий и язв в этой группе (произведение расходов на 1 пациента на частоту осложнения), т.е. непосредственно прямые затраты. Непрямые и косвенные затраты из расчётов были исключены, поскольку пациент после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения проходит реабилитацию и не производит социальные блага вне зависимости от того, осложнился или нет у него послеоперационный период гастродуоденальным кровотечением.

Затраты, связанные с развитием кровотечений, включали стоимость ФЭГДС (в том числе эндоскопический гемостаз) и пребывания в отделении хирургии в течение 14 дней (включая стоимость диагностических и лечебных процедур, медикаментов и питания) - по калькуляции БУЗОО «ОКБ» (2006г.). Затраты, связанные с развитием клинически значимых язв, не осложненных кровотечением, включали стоимость ФЭГДС и антисекреторных препаратов на курс лечения.

За единицу эффективности мы выбрали величину, обратную частоте клинически значимых язв (в том числе осложненных кровотечением или перфорацией) для каждой группы. При этом в группе 6 частота кровотечений составила 0%. Поскольку деление на ноль невозможно, было условно принято, что показатель частоты 0% заменен на значение <1%, а  $K_{\text{eff}}$  (группа 6) =  $\text{Cost}/\text{Eff} = < \text{Cost}/100$ . Для группы 6 коэффициент затратной эффективности оказался наименьшим (рисунок 1). Таким образом, пролонгированное применение ИПП для профилактики гастродуоденальных осложнений у кардиохирургических пациентов было не только клинически эффективно, но и фармакоэкономически оправдано.

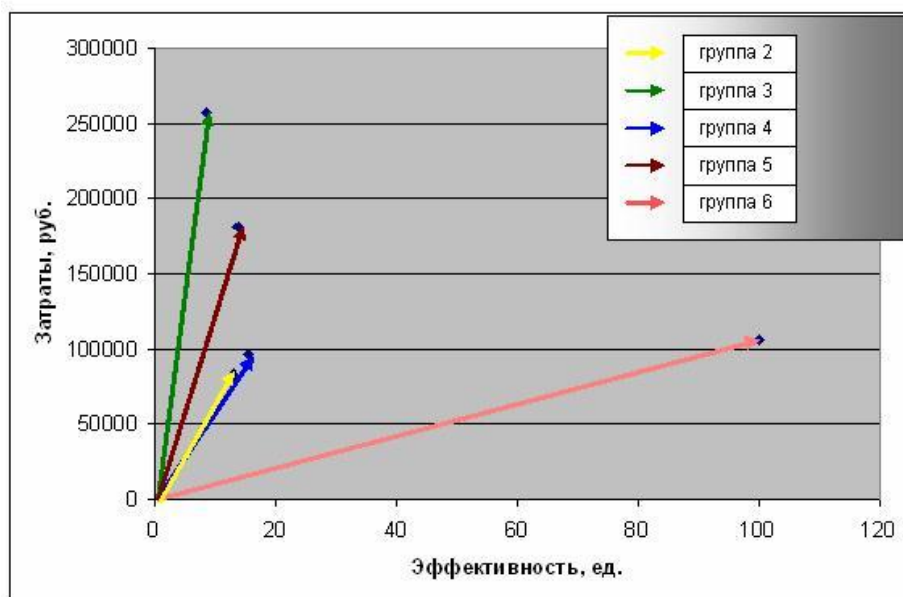


Рисунок 1. Затратная эффективность профилактических мероприятий для различных групп пациентов.

**Роль *Helicobacter pylori*, стресса и применения аспирина в генезе образования эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов на этапе подготовки к операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (II этап исследования).**

Была сформулирована гипотеза, согласно которой у больных, которым предстоит операция на сердце в условиях ИК, имеется специфика язвообразования ГДЗ, выражающаяся в увеличении роли стресса, частом применении препаратов группы НПВП, наличии в слизистой оболочке ГДЗ гастродуоденальной зоны *H. pylori* с частотой приблизительно сходной с данными популяционных исследований (при этом предполагается, что этот микроорганизм должен выявляться чаще у пациентов с наличием деструкции слизистой оболочки). Комплексное изучение роли перечисленных факторов позволит в последующем создать основу рациональной тактики ведения данной категории больных на этапе подготовки к операции на сердце и снизить частоту потенциально опасных для жизни гастродуоденальных кровотечений и перфораций в послеоперационном периоде.

*Инфицированность обследуемых пациентов *Helicobacter pylori* и данные морфологического исследования слизистой оболочки желудка.* Обследование пациентов на наличие в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка микроорганизма *H. pylori* с помощью уреазного и морфологического исследования с окраской по Романовскому-Гимзе позволило выявить этот микроорганизм у 90 (78,3%) больных основной группы и у 29 (69,1%) пациентов группы сравнения ( $\chi=0,97$ ,  $p=0,326$ ). Различия между группами были не достоверными, хотя прослеживалась тенденция к большему числу случаев инфицирования у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями ГДЗ. Инфицированность *H. pylori* среди всех обследованных пациентов составила 75,8%, что сопоставимо с эпидемиологическими данными, полученными в нашей стране – до 80% (Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? Эксп. и клин. гастроэнте-

рол. 2004. №1А. С.12-18). При этом среди пациентов с ИБС и пороками сердца различной этиологии этот микроорганизм выявлялся одинаково часто: 87 (75,7%) и 33 (78,6%) соответственно (критерий  $\chi=0,029$ ,  $p=0,866$ ). Степень геликобактерной колонизации в основной группе и группе сравнения также существенно не различалась (соответственно для низкой, умеренной и высокой степени  $\chi=0,391$ ,  $p=0,532$ ;  $\chi=0,821$ ,  $p=0,365$ ;  $\chi=0,018$ ,  $p=0,894$ ), хотя отмечено большее число случаев высокой степени колонизации (10,0% против 6,9%) у пациентов с эрозиями и/или язвами по сравнению с больными, у которых не выявлялось деструктивных изменений слизистой оболочки ГДЗ.

Далее мы выполнили количественный анализ морфологических изменений слизистой оболочки желудка у исследуемых пациентов.

Согласно полученным данным, активность хронического гастрита в основной группе (№1) и группе сравнения (№2) значимо не различалась: по критерию  $\chi$ -квадрат для тела и антрального отдела желудка ( $p>0,05$ ), хотя случаи высокой активности гастрита отмечены только у пациентов группы №1. Соответственно отсутствие активности, активность низкой, умеренной и высокой степени составила в группе №1 в области тела желудка 25%, 44%, 9%, 2%, в антральном отделе – 25%, 47%, 27%, 1%, в группе №2 в области тела желудка – 24%, 47%, 29%, 0%, в антральном отделе – 22%, 52%, 26%, 0%. Вместе с тем, была отмечена достоверная связь в обеих группах между активностью гастрита и наличием в слизистой оболочке *H. pylori* для тела ( $r=0,53$ ) и антрального отдела желудка ( $r=0,44$ ). Таким образом, представленные данные иллюстрируют повреждающее действие микроорганизма *H. pylori* на слизистую оболочку через потенцирование активности гастрита. Вероятно, этот этиологический фактор следует рассматривать как один из компонентов повреждения ГДЗ у кардиохирургических больных.

Степень воспаления в группах также значимо не различалась ( $p>0,05$ ). Соответственно отсутствие воспаления, воспаление слабой, умеренной и высокой степени составило в основной группе в области тела желудка 10%, 35%, 54%, 4%, в антральном отделе – 2%, 47%, 46%, 5%, в группе сравнения в области тела желудка – 16%, 29%, 47%, 6%, в антральном отделе – 9%, 39%, 48%, 4%. Случаи отсутствия воспаления в теле или антральном отделе желудка отмечались чаще у пациентов группы сравнения. В основной группе случаев полного отсутствия воспаления во всех отделах желудка зарегистрировано не было, поскольку при наличии эрозий или язв слизистой оболочки воспаление является если не причиной, то следствием реакции на повреждение. Также прослеживается связь между выраженностью воспаления и наличием в слизистой оболочке *H. pylori*, однако коэффициент корреляции был ниже, чем для активности, и составил для тела желудка  $r=0,27$  (связь слабая), для антрального отдела соответственно  $r=0,08$  (связь незначимая).

Атрофия различной степени с локализацией в теле желудка отмечалась у 17% пациентов основной группы и 7% группы сравнения ( $\chi=1,83$ ,  $p=0,18$ ), в антральном отделе соответственно у 25% и 9% ( $\chi=3,67$ ,  $p=0,055$ ). Частота случаев отсутствия атрофии, атрофии слабой, умеренной и высокой степени составила в основной группе в области тела желудка 83%, 11%, 4%, 2%, в антральном отделе – 75%, 21%, 1%, 3%, в группе сравнения в области тела желудка – 93%, 5%, 0%, 2%, в антральном отделе – 91%, 5%, 2%, 2%. При наличии атрофии 2-3 степени в теле и/или антраль-

ном отделе желудка в 100% случаев был обнаружен микроорганизм *H. pylori*. При наличии атрофии 1 степени в теле желудка частота инфицирования для всей популяции больных составила 93,0%, в антральном отделе – 73,0%, в отсутствие атрофии эти показатели были 72,3% и 76,6%. Суммарный показатель инфицирования при наличии атрофии любой степени составил 96,4% для тела и 78,8% для антрального отдела желудка. Коэффициент корреляции для тела желудка составил  $r=0,18$ , для антрального отдела  $r=0,07$  (связь незначимая).

Наличие кишечной метаплазии с локализацией в теле желудка отмечалось у 13% пациентов основной и 12% контрольной группы ( $\chi=0,01$ ,  $p=0,94$ ), в антральном отделе соответственно у 17% и 17% ( $\chi=0,02$ ,  $p=0,90$ ). По этому показателю основная группа и группа сравнения достоверно не различались. Частота случаев отсутствия метаплазии, метаплазии слабой, умеренной и высокой степени составила в основной группе в области тела желудка 87%, 11%, 2%, 0%, в антральном отделе – 88%, 12%, 0%, 0%, в группе сравнения в области тела желудка – 83%, 15%, 2%, 0%, в антральном отделе – 83%, 15%, 2%, 0%. При наличии кишечной метаплазии 2-3 степени в теле и/или антральном отделе желудка в 100% случаев был обнаружен микроорганизм *H. pylori*, при наличии метаплазии легкой степени в теле желудка частота инфицирования для всей популяции больных составила также 100,0%, в антральном отделе – 73,9%, соответственно в отсутствие метаплазии - 72,3% и 74,6%. Суммарный показатель инфицирования при наличии метаплазии любой степени составил 100,0% для тела и 81,5% для антрального отдела желудка. Отмечались статистически значимые различия по критерию  $\chi$ -квадрат по инфицированности пациентов *H. pylori* с наличием и отсутствием метаплазии для тела желудка ( $\chi=5,89$ ,  $p=0,015$ ), для антрального отдела значимость различий по этому показателю была недостоверной ( $\chi=0,26$ ,  $p=0,609$ ). Коэффициент корреляции для тела желудка составил  $r=0,06$ , для антрального отдела  $r=0,08$  (связь незначимая). Следовательно, появление метаплазии отмечалось чаще у инфицированных пациентов, однако выраженность этих изменений с наличием инфекции не коррелировала.

Таким образом, анализируя данные, полученные в настоящем разделе, следует отметить, что *H. pylori* является патогенным фактором для основной группы и группы сравнения, при этом его наличие в слизистой оболочке коррелирует с выраженностью активности и воспаления, ассоциировано с наличием атрофии и метаплазии (которое в большей степени отмечено в отношении тела желудка). Он может реализовывать свое патогенное влияние различными способами, проявлениями которых могут быть деструктивные изменения, воспаление, атрофия и/или метаплазия слизистой оболочки желудка. Этот микроорганизм, вероятно, не является единственным патогенным фактором, определяющим формирование эрозий и язв ГДЗ у кардиохирургических пациентов, в связи с чем целесообразно выполнение оценки других факторов агрессии дифференцированно у больных, инфицированных и не инфицированных *H. pylori*.

*Значение стресса как фактора риска эрозий и язв gastroduоденальной зоны при операции на сердце в условиях искусственного кровообращения.*

Психологический статус пациентов был изучен с применением клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний и опросника ЛОБИ. Полученные данные анализировались для всей популяции пациентов II этапа иссле-

дования и в подгруппах: мужчины / женщины; предстоящее АКШ / оперативное вмешательство по поводу порока сердца или аневризмы восходящей аорты; наличие (группа №1)/ отсутствие (группа №2) эрозивно – язвенных изменений слизистой оболочки ГДЗ. В таблице 2 представлены средние значения по шкалам опросника К.К. Яхина и Д.М. Менделевича.

Таблица 2. Средние значения по шкалам невротического реагирования опросника К.К. Яхина и Д.М. Менделевича у пациентов перед операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения.

№	Шкалы опросника	Пол (M±σ)		Вид операции (M±σ)		Эрозивно-язвенные изменения ГДЗ (M±σ)		В группе в целом (M±σ) n=157
		Мужчины n=118	Женщины n=39	АКШ n=115	Пороки сердца n=42	Наличие n=115	Отсутствие n=42	
1	Тревога	2,15 ±3,31 ^^^	-0,09 ±3,47 *^^^	2,12 ±3,66 ^^	0,13 ±3,74 *^^	1,82 ±3,51	0,96 ±3,46*	1,59 ±3,47
2	Депрессия	1,73± 3,63^^	-0,37± 3,22*^^	1,36± 3,50	0,64± 4,07*	1,28± 3,80	0,86± 3,42*	1,17± 3,66*
3	Истерический тип реагирования	0,93 ±3,32 *^^	-0,74 ±3,43 *^^	0,63 ±3,37 *	0,26 ±3,45 *	0,74 ±3,46*	-0,05 ±3,25*	0,53 ±3,38 *
4	Астения	2,59± 3,78^^	-0,74± 3,43*^^	2,23± 3,78^	0,80± 4,54*^	2,15± 4,03	1,03± 4,13*	1,85± 4,03
5	Обсессивно-фобические нарушения	1,76 ±2,75 ^^	0,24 ±3,11 *^^	1,61 ±2,78 ^^	0,73 ±3,10 *^^	1,71 ±2,94 ^	0,44 ±2,65* ^	1,38 ±2,88
6	Вегетативные нарушения	1,98 ±6,40 ^^^	-3,01 ±5,95 *^^^	1,55 ±6,47 ^^	-1,74 ±6,74 *^^	0,90 ±7,12 *	0,04 ±5,66 *	0,67 ±6,68 *

Примечание. \* - средние значения находятся в зоне пограничных изменений (более - 1,28 и менее +1,28), \*\* - средние значения находятся в зоне патологических изменений (менее - 1,28). ^ - различия статистически значимы по полу, виду оперативного вмешательства, наличию или отсутствию эрозивно-язвенных поражений ГДЗ по критерию Стьюдента при p<0,05, ^^ - при p<0,01, ^^^ - при p<0,001.

У женщин средние значения по всем шкалам значимо отличались от мужчин в сторону патологических изменений, что можно объяснить известным фактом о большей частоте встречаемости невроза в популяции женского населения (Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. М.: Гэотар – Медицина, 1999. 376 с.), выраженность которого усугубляется стрессором в виде предстоящего кардиохирургического вмешательства. У пациентов, которым предстояла операция по поводу порока сердца, была значимо более выражена тревожность, обсессивно –



фобические и вегетативные нарушения в сравнении с группой АКШ. У пациентов с наличием эрозивно-язвенных изменений ГДЗ отмечена меньшая выраженность обсессивно - фобических изменений, чем в группе сравнения.

Соматопсихический компонент взаимоотношения личности пациента и заболевания исследован с использованием опросника ЛОБИ. Для всех групп больных наиболее распространенным способом реагирования на предстоящую операцию являлась тревожность (частота в различных группах 19%-41%), которая реализовалась доминированием гипернозогнозической группы типов отношения к заболеванию. Отмечено увеличение неврастенического типа реагирования (38% против 17%,  $p < 0,01$ ) у женщин в сравнении с мужчинами. У лиц мужского пола на этапе подготовки к операции, наряду с общей тенденцией повышения тревожности, тем не менее, чаще, чем у женщин встречался эйфорический и другие типы гипонозогнозической группы (32% против 8%,  $p < 0,01$ ). Паранойяльный тип чаще встречался в группе пациентов при отсутствии эрозий и язв ГДЗ (14% против 6%,  $p < 0,05$ ). При этом среди общего числа пациентов групп №1 и №2 достоверных различий по другим показателям получено не было.

*Показатели плазменного уровня кортизола как маркера стресса у кардиохирургических пациентов.* Мы исследовали базальный уровень кортизола у пациентов за сутки до операции, его динамику после премедикации и прогностическое значение этих показателей для кардиохирургических пациентов. У оперированных больных базальный уровень кортизола составил  $587,73 \pm 248,74$  нмоль/л, что достоверно ( $t = -4,401$ ,  $p < 0,001$ ) отличалось от показателей здоровых лиц –  $327,8 \pm 145,0$  нмоль/л, и было объяснено соматогенными последствиями стресса, обусловленного предстоящей операцией. После премедикации среднее значение кортизола достоверно не снизилось в сравнении с исходным показателем ( $498,35 \pm 307,67$  нмоль/л,  $p = 0,16$ ). Динамика уровня кортизола у всех пациентов не была одинаковой: у части больных значение этого показателя увеличилось. У пациентов с хронической ревматической болезнью сердца отмечалась тенденция к отсутствию динамики или увеличению послепремедикационного уровня этого гормона, а у пациентов с ИБС, наоборот, к снижению. Показатели невротических нарушений у пациентов с повышением кортизола были более выражены, чем у больных, у которых он снизился.

Отсутствовали достоверные различия средних значений кортизола у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями ГДЗ и без них, однако отмечено, что после премедикации в первом случае его значения достоверно не изменялись ( $601,00 \pm 265,5$  нмоль/л и  $562,85 \pm 334,06$  нмоль/л,  $p = 0,66$ ), а во втором становились значимо ниже ( $599,45 \pm 264,53$  нмоль/л и  $415,85 \pm 246,15$ ,  $p = 0,013$ ). Соответственно, можно предполагать, что у пациентов с деструктивными изменениями слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ динамика кортизола определяется участием психологически опосредованных и бессознательных подкорковых механизмов, а во втором случае – в большей степени с участием корковых структур головного мозга.

Низкий уровень кортизола после премедикации являлся прогностически неблагоприятным признаком для самостоятельного восстановления сердечной деятельности после операции, наличия воспалительных изменений в послеоперационном периоде. По нашему мнению, оценка показателей кортизола на различных этапах

пребывания пациента в кардиохирургическом стационаре может быть полезной для медикаментозного моделирования сбалансированной реакции адаптации пациента.

*Значение нестероидных противовоспалительных препаратов в формировании эрозий и язв гастродуоденальной зоны на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству.* У пациентов II этапа исследования в группе №1 ацетилсалициловая кислота в дозе 75-125 мг в сутки использовалась у 78 (67,8%) больных, в группе №2 – у 29 (69,0%) ( $\chi=0,002$ ,  $p=0,96$ ). Отсутствие достоверных различий между группами по этому показателю объясняется особенностями стандарта лечения пациентов с ИБС, который предполагает обязательное назначение этого препарата для патогенетической терапии. Соответственно, группы №1 и №2, подобранные по сопоставимому нозологическому составу, имели аналогичную характеристику по частоте применения аспирина. Мы расценивали в последующем использование аспирина как фактор дополнительной агрессии, способствующий формированию эрозивно-язвенных изменений ГДЗ.

*Эндоскопическая характеристика гастродуоденальной слизистой оболочки у кардиохирургических пациентов, получающих различные лекарственные формы аспирина до операции на сердце.* Особенности формирования групп II этапа исследования затруднили диагностические возможности изучения патогенной роли аспирина для формирования эрозий и язв слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ у этой категории больных. Соответственно, для углубленного изучения этого вопроса мы исследовали данные ФЭГДС в эпидемиологическом аспекте у популяции больных I этапа, которым выполнялась эндоскопия верхнего отдела ЖКТ ( $n=390$ ). Изложенные эндоскопические данные о состоянии слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ у кардиохирургических пациентов, получающих различные лекарственные формы аспирина, имели следующие особенности: более частое наличие пангастрита в сравнении с больными, не получающими этого препарата, у которых преобладает воспаление в антральном отделе желудка; тенденция к уменьшению частоты случаев эзофагита у больных, получающих лекарственную форму аспирина с гидроксидом магния в сравнении с другими группами обследованных; отсутствие достоверных различий в отношении частоты эрозивно-язвенных изменений у пациентов, получающих аспирин в различных лекарственных формах (ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимые лекарственные формы аспирина, комбинированная лекарственная форма аспирина с гидроксидом магния).

*Сочетанная роль Helicobacter pylori, стресса и применения аспирина в генезе образования эрозий и язв гастродуоденальной зоны на этапе подготовки к операции на сердце в условиях искусственного кровообращения.* Гастродуоденальные эрозии и язвы у пациентов II этапа исследования были выявлены в 21,7% случаев при отсутствии в слизистой H. pylori, среди геликобактер-негативных (HP-) пациентов НПВП не принимали 12,0%, среди геликобактер-позитивных (HP+) – 37,8% ( $\chi=4,835$ ,  $p=0,028$ ). Соответственно, при отсутствии в слизистой оболочке H. pylori, агрессивное влияние НПВП являлось более значимым.

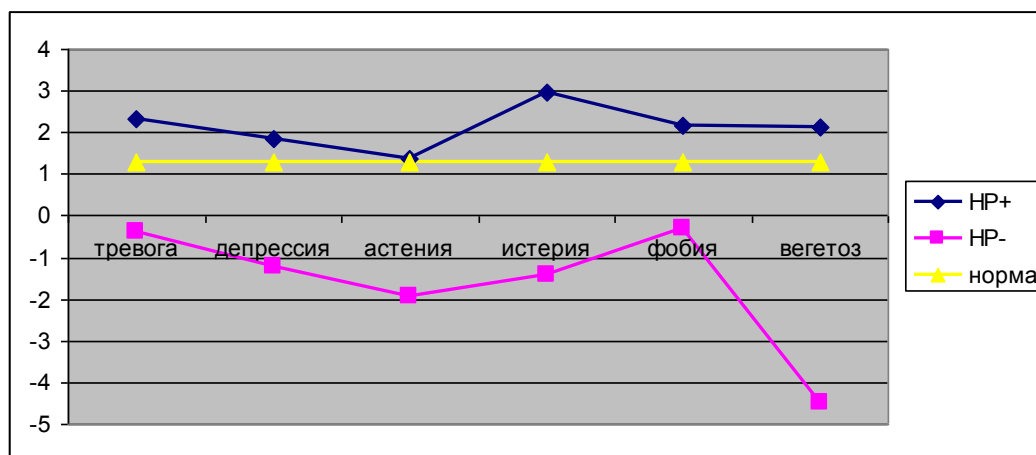


Рисунок 2. Сравнительная характеристика показателей невротических изменений у HR+ и HR- пациентов основной группы ( $p < 0.001$  по всем шкалам).

HR- пациенты с эрозиями и язвами ГДЗ достоверно отличались от больных, инфицированных *H. pylori*, по выраженности невротических изменений по всем шкалам ( $p < 0,001$ ) (максимальные отличия зарегистрированы по шкалам истерического реагирования, астении и вегетативных нарушений), что подтверждает патогенетическую неоднородность формирования деструкции слизистой оболочки у обследованных больных и важную роль стресса в их формировании у HR- пациентов (рисунок 2).

На основании результатов исследования нами была предложена следующая этиопатогенетическая классификация эрозивно-язвенных изменений ГДЗ у пациентов на этапе подготовки к плановому кардиохирургическому вмешательству:

1. Ассоциированные с *H. pylori* (24,3%):
  - а) агрессивные влияния только *H. pylori*;
  - б) сочетание агрессивных влияний *H. pylori* и НПВП.
2. Стрессовые (наличие значений менее 1,28 по одной и более шкале опросника К. К. Яхина и Д.М. Менделевича) (21,7%):
  - а) агрессивные влияния только стресса;
  - б) сочетание агрессивных влияний стресса и НПВП.
3. Смешанные (54%):
  - а) сочетание агрессивных влияний *H. pylori* и стресса;
  - б) сочетание агрессивных влияний *H. pylori*, стресса и НПВП.

Определение этиопатогенетического варианта поражения основано на алгоритме, включающем проведение ФЭГДС, дополненной уреазным тестом и морфологическим исследованием на *H. pylori*, установление факта применения НПВП, тестирование пациента с помощью опросников К.К. Яхина и Д.М. Менделевича и ЛОБИ. Этот перечень обследований также актуален для применения у пациентов без деструкции слизистой оболочки для оценки риска их формирования и планирования профилактических мероприятий.

*Патогенетическое лечение эрозивно-язвенных изменений у кардиохирургических больных.*

Разделение пациентов, имеющих до операции эрозии и/или язвы ГДЗ, на этиопатогенетические варианты определило создание следующих принципов их дифференцированного лечения:

1. Проведение эрадикационной терапии при типе 1 (а,б), психотропной терапии при типе 2 (а,б) или их сочетания при типе 3 (а,б).

2. Использование ингибиторов протонной помпы до операции при всех вариантах заболевания.

3. Применение висмута трикалия дицитрата в составе комплексной терапии до операции с целью сокращения сроков заживления эрозивных изменений ГДЗ, времени предоперационной подготовки больных, а также исходя из фармакоэкономической целесообразности.

Принцип №3 был сформулирован на основании данных сравнения частоты и сроков эпителизации эрозий при проведении ФЭГДС у двух групп пациентов: получающих ингибиторы протонной помпы и, при наличии показаний, эрадикационную терапию первой линии («ИПП±ЭТ») и получающих ингибиторы протонной помпы, висмута трикалия дицитрат и, при наличии показаний, эрадикационную терапию первой линии («ИПП+В±ЭТ»). Частота эпителизации гастродуоденальных эрозий составила соответственно в группах «ИПП±ЭТ» и «ИПП+В±ЭТ» на 10-й день от начала лечения 55,0% против 90,0% ( $\chi=5,443$ ,  $p=0,02$ ) и 61,3% против 95,0% ( $\chi=5,61$ ,  $p=0,018$ ) на 14-й день. Использование висмута трикалия дицитрата позволило сократить сроки эпителизации эрозий через 10 дней на 35% или через 14 дней на 33,7%, сроки проведения контрольной ФЭГДС на 4 дня у 90% больных.

Экономическая эффективность предложенной схемы определялась как отношение затрат на лечение за период времени до проведения контрольной ФЭГДС к эффективности терапии в расчете на 1 пациента: «ИПП±ЭТ» (10 дней)  $K_{\text{eff}} = 1650$ ; «ИПП±ЭТ» (14 дней)  $K_{\text{eff}} = 1631$ ; «ИПП+В±ЭТ» (10 дней)  $K_{\text{eff}} = 1395$ ; «ИПП+В±ЭТ» (14 дней)  $K_{\text{eff}} = 1514$ . При этом наименьшая затратная эффективность получена при проведении контрольного эндоскопического исследования у больных, получающих в составе комплексной терапии препарат висмута, на 10 день лечения.

**Особенности системы гемостаза у пациентов с гастродуоденальными эрозиями и язвами на этапе подготовки к операции на сердце и их значение для кардиальной патологии.**

Мы изучили состояние свертывающей системы крови и фибринолиза у пациентов групп №1 и №2 II этапа исследования для оценки возможных патогенетических последствий сочетания изменения параметров гемостаза и сердечно-сосудистой патологии, формирования тактики ведения данной категории пациентов. Были определены следующие показатели систем гемостаза и фибринолиза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимый фибринмономерный комплекс (РФМК) и XIIIa – зависимый фибринолиз.

Было выявлено, что наличие эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки ГДЗ и ИБС являются факторами риска увеличения РФМК (тромбинемии). Соот-

ветственно для перечисленных факторов значения РФМК были следующими:  $7,45 \pm 6,52$  против  $4,01 \pm 3,85$  мг/100 мл ( $p < 0,01$ );  $7,30 \pm 6,24$  против  $4,22 \pm 4,97$  мг/100 мл ( $p < 0,01$ ).

Показатели тромбинемии у пациентов с фибрилляцией предсердий были выше, чем при отсутствии этого нарушения ритма сердца, однако они не достигали достоверных различий. Вероятно, уменьшение выраженности тромбинемии при наличии фибрилляции предсердий было связано с приемом пероральных антикоагулянтов до поступления в стационар с целью профилактики эмболических осложнений, так как выявлены значимые различия между группами в отношении наличия гипокоагуляции по внешнему механизму свертывания.

Полученные данные о значимом увеличении тромбинемии при наличии эрозивно-язвенных изменений ГДЗ являются, вероятно, реакцией организма на повреждение, направленной на предотвращение кровотечения из участков деструкции слизистой оболочки. Этот факт, вместе с тем, имеет клиническое значение для патогенетических особенностей сердечно-сосудистой патологии, поскольку для пациентов с ИБС тромбинемия является фактором риска прогрессирования атеросклероза, при наличии фибрилляции или трепетания предсердий любой этиологии также возрастает риск ишемических нарушений мозгового кровообращения за счет эмболии сосудов головного мозга (Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н. Тромбозы и антиротическая терапия при аритмиях. М.: Практика, 2011. 296 с.).

### **Значение пепсиногенемии и рН-метрии желудочного содержимого для формирования принципов назначения антисекреторных препаратов для профилактики стресс-зависимого поражения слизистой оболочки у кардиохирургических больных.**

Мы использовали ингибиторы протонной помпы (ИПП) для профилактики и лечения стресс-зависимого поражения слизистой оболочки ГДЗ у кардиохирургических пациентов основной группы II этапа исследования. При этом была выполнена рН-метрия желудочного содержимого, исследование динамики пепсиногенемии и проведена контрольная ФЭГДС для оценки эффективности проводимых мероприятий и формирования алгоритма неинвазивного мониторинга ингибирования кислотной секреции и состояния гастродуоденальной слизистой оболочки у этих больных.

Начиная со дня операции, в течение 5 дней больные получали омепразол внутривенно 40 мг 2 раза в сутки, затем омепразол внутрь 20 мг 2 раза в день. При этом они были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1 (n=30): назначался оригинальный омепразол внутривенно, затем генерический омепразол внутрь; подгруппа 2 (n=10): назначался генерический омепразол внутривенно, затем генерический омепразол внутрь.

Этот дизайн был сформирован с учетом проведенных нами ранее исследований, согласно которым использование схемы, аналогичной той, которая применялась в подгруппе №1 (однако с внутривенным применением омепразола 40 мг в сутки), позволило добиться эффективности в отношении отсутствия гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических больных, близкой к 100 %. Применение генерического омепразола, в случае его эффективности, позволило бы уменьшить стоимость проводимых профилактических мероприятий. Увеличение дозы

внутривенного омепразола до 80 мг в сутки было обусловлено гипотезой, согласно которой этот режим профилактики, при условии достижения целевых значений рН 6,0, может быть использован у больных, которым выполняются неотложные кардиохирургические операции без предшествующей ФЭГДС, соответственно, нельзя исключить наличие гастродуоденальных язв с угрозой кровотечения. Значение рН 4,0 являлось целевым значением для профилактики развития стрессовых эрозий и язв в послеоперационном периоде.

Определение рН в первые сутки послеоперационного периода выявило различия между подгруппами №1 и №2 (таблица 3). Средние значения рН желудочного содержимого для оригинального омепразола находились в диапазоне 6,0 и более, что соответствовало целевой эффективности при наличии эрозий и язв ГДЗ, угрозы кровотечения и определяло возможность использования данной схемы в случае выполнения неотложных кардиохирургических вмешательств, когда отсутствуют данные о состоянии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки до операции. Для генерического омепразола средние значения рН находились в диапазоне 4,0 и более, который считается достаточным для профилактики стресс-зависимого поражения слизистой оболочки ГДЗ, но не является эффективным при наличии уже имеющейся деструкции слизистой оболочки, а также у неотложных больных.

Таблица 3. Значения рН желудочного содержимого у больных, получающих оригинальный (подгруппа №1) и генерический омепразол (подгруппа №2).

№ определения с интервалом 3 часа в первые сутки после операции	Значения рН (M±σ)	
	Подгруппа №1 (n=30)	Подгруппа №2 (n=10)
1.	6,35±1,07*	4,33±1,66*
2.	6,39±0,89*	4,56±1,59*
3.	6,45±0,86*	4,78±1,48*
4.	6,00±0,92*	4,67±1,12*
5.	5,90±0,97*	4,56±1,01*
6.	6,01±1,14*	5,00±0,52*
7.	5,83±0,98*	4,75±1,26*

Примечание. \* - различия статистически значимы по критерию Манна –Уитни при  $p < 0,001$ .

Стабильность рН внутрижелудочного содержимого составила соответственно для оригинального омепразола «более 4,0» -100%, «более 6,0» - 84%, для генерического соответственно 82% и 32%. В подгруппе №2 статистически значимо чаще отмечались отклонения рН при первом измерении, что может свидетельствовать о более позднем наступлении эффекта (86% против 100% для рН 4,0; 30% против 70% для рН 6,0). Таким образом, использование оригинального омепразола с профилактической целью у больных, которым проведена контрольная ФЭГДС до операции с подтверждением эпителизации эрозивно-язвенных изменений ГДЗ, не требует мониторинга рН в случае применения препарата в дозе 40 мг 2 раза в сутки. При выполнении неотложного кардиохирургического вмешательства или наличии развив-

шегося стресс-зависимого поражения слизистой оболочки ГДЗ, когда необходим стабильный уровень рН 6,0 и более, целесообразен экспресс-мониторинг рН желудочного содержимого, в случае его снижения ниже 6,0 возможно использование инфузии омепразола дополнительно 8 мг/час (Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit. Care Med. 2002. Vol. 30. Suppl. 6. P. S351-S355), согласно имеющимся рекомендациям, до достижения целевого значения рН. Данные, полученные в подгруппе №2, свидетельствуют об отсутствии значимой эффективности генерического омепразола для применения при неотложных операциях и развившихся гастродуоденальных осложнениях, в связи с чем в этих ситуациях возможно использование только оригинального омепразола (или других ИПП с оценкой их антисекреторной эффективности). Генерический омепразол может использоваться с профилактической целью у кардиохирургических больных при плановых операциях с обязательным контролем рН в послеоперационном периоде и заменой препарата в случае снижения рН менее 4,0.

Следующий этап исследования включал проведение ФЭГДС на 7-10 день после операции с одномоментным определением рН желудочного содержимого. К этому времени все больные находились вне отделения интенсивной терапии, возобновили энтеральное питание и получали внутрь омепразол 20 мг 2 раза в сутки. Определение рН через 12-14 часов после приема препарата в рамках настоящего исследования имело прикладное значение: согласно предложенной гипотезе, если прием омепразола 20 мг в сутки внутрь способен обеспечить рН 4,0 и более, возможно ли заменить внутривенное введение препарата энтеральным или вводить его через назогастральный зонд для профилактики стресс-зависимого поражения слизистой оболочки в более ранние сроки, чем 5 дней. В рамках исследования было установлено, что только 18 (45%) больных имели рН 4,0 и более после приема 20 мг омепразола внутрь, средние значения рН составили соответственно  $3,46 \pm 1,56$  ( $M \pm \sigma$ ) для всей популяции обследованных больных,  $3,42 \pm 1,53$  ( $M \pm \sigma$ ) для подгруппы №1 и  $3,56 \pm 1,81$  ( $M \pm \sigma$ ) для подгруппы №2. Полученные данные иллюстрируют важные различия антисекреторной эффективности омепразола для внутривенного и перорального применения, позволяющие обосновать положение, что в условиях отделения интенсивной терапии применение энтеральных форм ИПП нецелесообразно, поскольку не позволяет добиться целевых значений рН для этой категории больных.

Проведение ФЭГДС показало отсутствие эрозий и язв слизистой оболочки с признаками опасности кровотечения. Тем не менее, в обеих подгруппах у части больных выявлялись мелкие эрозии желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки до 2 мм с чистым дном: в группе №1 у 26,7% больных, в группе №2 – у 60%, что нельзя было объяснить только эффективностью антисекреторных препаратов, поскольку средние значения рН в первые сутки после операции, а также при проведении рН через 7-10 дней, достоверно не различались у больных с наличием и отсутствием эрозий и составили соответственно  $5,67 \pm 1,52$  /  $5,70 \pm 1,17$  ( $M \pm \sigma$ ,  $p=0,85$ ) и  $3,18 \pm 1,59$  /  $3,68 \pm 1,53$  ( $M \pm \sigma$ ,  $p=0,34$ ). На данном этапе исследования изучалась однородная группа больных, имеющая до операции эрозивно-язвенные изменения ГДЗ зоны, недостаточность кровообращения в 92,5% случаев соответствовала II функциональному классу. Анализ данных интраоперационных факторов риска показал,

что формирование эрозий слизистой оболочки ГДЗ чаще происходит у больных в случае использования кардиотонических средств группы катехоламинов (86% против 31%,  $p < 0,01$ ). Соответственно, применение этой группы препаратов может рассматриваться как фактор повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки в послеоперационном периоде в дополнение к изложенному ранее.

В качестве кандидата для неинвазивного скрининга атрофии и повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки были определены пепсиногены - неактивные предшественники пепсина, аутокаталитически превращающиеся в него в присутствии соляной кислоты желудочного сока, уровень которых в плазме крови существенно не зависит от кислотной продукции слизистой желудка и приема ИПП.

Среди всех обследованных больных до операции среднее значение PG1 составило  $187,7 \pm 62,9$  мкг/л, PG2  $29,6 \pm 20,7$  мкг/л, отношение PG1/PG2  $7,92 \pm 2,87$ . Из 40 пациентов с эрозивно-язвенными изменениями ГДЗ только в 6 (15%) случаях плазменный уровень PG1 был менее 130 мкг/л, PG2 был ниже 22 мкг/л у 18 (45%) пациентов, при этом низких значений (менее 30 мкг/мл PG1 и менее 4 мкг/мл PG2) ни в одном случае зарегистрировано не было; отношение PG1/PG2 у 95% больных находилось в пределах значений нормы, в 5% было ниже нормы. Нормальные значения PG1 были отмечены у 10 (25%) пациентов, PG2 у 38 (95%) пациентов. При этом отмечено достоверное снижение в послеоперационном периоде для всех больных PG1 ( $t=2,738$ ,  $p=0,009$ ), PG2 ( $t=5,683$ ,  $p < 0,001$ ), увеличение PG1/PG2 ( $t=-5,854$ ,  $p < 0,001$ ).

Сопоставление данных первичной ФЭГДС, пепсиногемии до и после операции позволило отметить положительную динамику эндоскопической картины и уменьшение пепсиногемии в плазме крови. Между признаками «отсутствие деструктивных изменений слизистой оболочки» и «снижение обоих пепсиногенов при условии их изначального увеличения или отсутствие динамики в случае нормальных значений показателя» выявлено наличие связи средней силы ( $r=0,48$ ,  $p < 0,05$ ). При отсутствии эрозий ГДЗ увеличение PG1: отмечено только у 1 пациента (4%), при их наличии – у 6 человек (42,8%): чувствительность теста 43%, специфичность 96%, положительная прогностическая ценность 85,7%, увеличение или отсутствие динамики PG1 после кардиохирургических вмешательств увеличивало вероятность деструктивных изменений гастродуоденальной зоны в 10,7 раз. Увеличение или отсутствие динамики PG2 было менее чувствительным (чувствительность 28%, специфичность 96%, положительная прогностическая ценность 85,7%) и составило соответственно 8,3% и 14,3%, однако абсолютные значения этого теста отражали в целом наличие положительной динамики состояния слизистой оболочки, поскольку средние значения PG2 снизились при отсутствии эрозий ГДЗ в 2,6 раз, в то время как у пациентов с наличием деструкции только в 1,4 раза.

Далее мы оценили динамику пепсиногемии при использовании оригинального (подгруппа №1) или генерического (подгруппа №2) омепразола после операции. Применение оригинального омепразола имело более значимый клинический эффект в сравнении с генерическим, выражающийся в снижении избыточной пепсиногемии, что свидетельствовало о репарации главных и муцинообразующих клеток и уменьшении агрессии пептического фактора. В подгруппе №1 значения PG1 снизились соответственно с  $194,76 \pm 67$  мкг/мл до  $162,23 \pm 54$  мкг/мл ( $p=0,004$ ), в



группе №2 с  $167,90 \pm 47$  мкг/мл до  $156,36 \pm 51$  мкг/мл ( $p=0,653$ ); значения PG2 в группе №1 с  $31,09 \pm 22,1$  мкг/мл до  $13,85 \pm 7,8$  мкг/мл ( $p<0,001$ ), в группе №2 с  $25,50 \pm 16,3$  мкг/мл до  $14,54 \pm 4,8$  мкг/мл ( $p<0,05$ ).

Отмечены значимые различия пепсиногенемии (критерий Манна-Уитни) у пациентов с морфологическими признаками воспаления соответственно «отсутствует или слабое» и «умеренное или выраженное» (для PG1 -  $p=0,018$ , PG2 -  $0,012$ ). Коэффициент корреляции между морфологическими признаками воспаления (0 - отсутствует, 1 - слабое, 2 - умеренное, 3 - выраженное) и PG1 составил  $r=0,48$  (связь средней силы,  $p=0,02$ ), для PG2  $r=0,24$  (слабая, статистически не значимая связь,  $p=0,13$ ).

Таким образом, исследование пепсиногенемии являлось важным скрининговым тестом для выявления повреждения клеток гастродуоденальной слизистой оболочки, оценки вероятности ее деструктивных изменений и эффективности терапии. По нашему мнению, нарастание пепсиногенемии в сравнении с дооперационными значениями (при условии ее превышения нормы), должно служить основанием для проведения контрольной ФЭГДС, а также коррекции проводимого антисекреторного лечения.

Плазменная концентрация пепсиногенов 1, 2 и их соотношения была также изучена в дополнительной группе сравнения ( $n=20$ ), госпитализированных в БУЗОО «ОКБ» в порядке неотложной помощи с диагнозом «гастродуоденальное кровотечение», которое было подтверждено данными ФЭГДС. Полученные данные не выявили статистически значимых различий плазменных концентраций PG2 между пациентами общехирургического профиля с желудочно-кишечными кровотечениями и кардиохирургическими больными с эрозивно-язвенными изменениями ГДЗ ( $31,8 \pm 28,9$  мкг/мл против  $29,6 \pm 20,7$  мкг/мл,  $p=0,736$ ). Значения PG1 в первом случае были даже ниже ( $142,2 \pm 49,0$  мкг/мл против  $187,7 \pm 62,9$  мкг/мл,  $p=0,006$ ), в связи с чем можно считать, что данный тест не может использоваться для скрининговой диагностики этого осложнения. Полученные результаты могут быть обусловлены потерей пепсиногенов с кровью в просвет желудка, а также разведением плазмы трансфузионными средами. В трех случаях из пяти у больных с кровотечениями, имеющими в анамнезе резекцию желудка по Бильрот-2, показатели пепсиногенемии не превышали нормальных значений (менее 130 мкг/л для PG1 и менее 22 мкг/л для PG2), что следует иметь в виду при оценке пепсиногенемии у данной категории больных, максимальные значения для всех больных с оперированным желудком составили 192,5 мкг/л для PG1 и 40 мкг/л для PG2.

### **Формирование алгоритма профилактики и лечения эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны у кардиохирургических больных до и после оперативного вмешательства.**

Алгоритм ведения больных был сформирован с учетом характера кардиохирургического вмешательства (плановое или неотложное), состояния слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ тракта до кардиохирургического вмешательства, этиопатогенетического варианта эрозивно - язвенных изменений, наличия дооперационных и интраоперационных факторов риска гастродуоденальных осложнений, показателей свертывающей системы крови. Представлена методика мониторинга состоя-

ния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом клинических данных, ФЭГДС, аналогового рН - теста и значений пепсиногенемии.

При этом комплекс лечебно - профилактических мероприятий, с нашей точки зрения, должен быть направлен на решение следующих задач: эпителизацию эрозивно - язвенных поражений слизистой оболочки ГДЗ, предотвращение их рецидивирования, влияние на развитие атрофии слизистой оболочки, профилактику гастродуоденальных кровотечений и перфораций в послеоперационном периоде и, как следствие, снижение летальности и улучшение прогноза для жизни.

Изложенный далее алгоритм в полном объеме (с оценкой динамики пепсиногенемии и рН-метрией желудочного содержимого) был апробирован у пациентов подгрупп №1 и №2 (n=40) II этапа исследования, а в части назначения дифференцированного лечения до операции с учетом этиопатогенетического варианта и назначения ИПП по предложенной схеме у плановых больных (оригинальный омепразол у 117 больных назначался в соответствии с алгоритмом парентерально при плановых операциях без контроля рН желудочного содержимого) – у всех больных II этапа исследования (n=157).

В результате применения алгоритма отмечено снижение клинически значимых эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ с 8,4% до 0,0% ( $p < 0,001$ ), гастродуоденальных кровотечений и перфораций с 4,1% до 0,0% ( $p = 0,02$ ). Летальность от гастродуоденальных осложнений снизилась с 1,07% до 0,0%. Общая летальность при плановых операциях уменьшилась с 5,6% до 4,5%. По данным ФЭГДС, на 7-10 день после операции в 35% случаев при использовании проводимых мероприятий выявлялись мелкие единичные эрозии верхнего отдела ЖКТ без признаков угрозы кровотечения (в 27% при использовании оригинального омепразола), которые чаще отмечались в случае применения кардиотонических средств, были ассоциированы с увеличением плазменной концентрации пепсиногенов и являлись основанием для пролонгированного лечения ИПП с динамической оценкой состояния слизистой оболочки.

Алгоритм профилактики и лечения эрозивно – язвенных изменений ГДЗ у кардиохирургических больных включал следующие мероприятия.

#### *1. Плановое кардиохирургическое вмешательство.*

1). Оценка жалоб, указывающих на наличие заболевания верхнего отдела ЖКТ, данных анамнеза (выявление ранее эрозий и/или язв желудка, двенадцатиперстной кишки, плановые и неотложные хирургические вмешательства по поводу язвенной болезни и ее осложнений, применение НПВП, антиагрегантов, антикоагулянтов), проведение ФЭГДС, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки и оценка наличия *H. pylori*, психологическое обследование больных (опросник для выявления невротических состояний, ЛОБИ).

2). Выявление наличия (2.1) или отсутствия (2.3) эрозий и/или язв гастродуоденальной слизистой оболочки на момент обследования либо имеющих эти изменения в анамнезе при отсутствии их в настоящее время (2.2).

2.1. Определение этиопатогенетического варианта заболевания, дифференцированное лечение по изложенным ранее принципам, контрольная ФЭГДС на 10 день лечения при использовании препаратов висмута, на 14 день - в случае лечения эрозий без препаратов висмута или при наличии язвы.

2.2. По аналогии с п.2.1 без последующего выполнения контрольной ФЭГДС.

2.3. Выявление сопутствующего гастрита, НПВП гастропатии, психологических изменений, проведение эрадикационной терапии при выявлении *H. pylori* (продемонстрирована связь этого микроорганизма в обеих группах с наличием патологических изменений по данным морфологического исследования), использование ИПП до операции при назначении препаратов группы НПВП или лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

3). Дифференцированная психотропная терапия на этапе подготовки к операции на сердце у всех категорий больных.

3.1. Тревожность – транквилизаторы в течение всего периода нахождения в стационаре перед операцией на сердце, наркотические анальгетики в периоперационном периоде и за 12 часов до операции, бета-адреноблокаторы (с учетом противопоказаний) для патогенетического лечения ИБС и коррекции вегетативной дисфункции в рамках невроза, нитраты за сутки до операции АКШ для предотвращения ангиоспазма у пациентов с высоким функциональным классом стенокардии, нестабильным течением заболевания, рациональная психотерапия.

3.2. Депрессия и истерия - формирование комплаентности между врачом и пациентом, психотерапия), возможно использование антидепрессантов по согласованию с психиатром.

3.3. Эйфорический, анозогнозический, паранойяльный тип реагирования на заболевание - рациональная психотерапия, формирование поведения, адаптированного к заболеванию, предполагающего выполнение врачебных рекомендаций, связанных с образом жизни и приемом медикаментов.

3.4. Эргопатический тип - формировании мотивации, достижения поставленной цели в рамках рациональной психотерапии.

4). Особенности назначения антиагрегантов.

4.1. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и/или хроническим эзофагитом при назначении аспирина предпочтительна его буферная лекарственная форма, в других случаях может быть использована любая другая лекарственная форма, содержащая ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-125 мг в сутки;

4.2. При выявлении эрозий или язв верхнего отдела ЖКТ лечение аспирином следует прекратить до их эпителизации, подтвержденной при контрольной ФЭГДС.

5). Оценка коагуляционного звена гемостаза. При выявлении повышенного уровня РФМК целесообразно последовательное лечение пациентов, включающее эпителизацию гастродуоденальных эрозий и язв с последующим снижением тромбинемии с использованием, в том числе, антикоагулянтной терапии (если с учетом клинических показаний она может быть отложена).

6). Определение уровня кортизола плазмы до операции. Значение его менее 416,44 нмоль/л - фактор риска послеоперационных воспалительных осложнений, поэтому целесообразно использование глюкокортикоидов в схемах премедикации данной категории пациентов.

7). Определение дооперационных значений концентраций в плазме пепсиногенов 1 и 2, их соотношения для выявления выраженности воспаления, наличия атрофии, а также для последующего динамического наблюдения.

8). Вычисление индивидуального дооперационного риска гастродуоденальных кровотечений и его категории: 0% - отсутствует, 0,1%-2,5% - низкий, 2,6%-5,5% - средний, 5,6% и более – высокий.

9). Определение кортизола после премедикации. Повышение его более 562,85 нмоль/л у пациентов с эрозивно - язвенными изменениями ГДЗ предполагает проведение седативной терапии, использование транквилизаторов в раннем послеоперационном периоде. Снижение кортизола менее 350,63 нмоль/л - фактор риска фибрилляции желудочков при восстановлении сердечной деятельности, инфекции в послеоперационном периоде. Соответственно, у этой категории пациентов целесообразно использование глюкокортикоидов.

10). Антисекреторная профилактика с использованием ИПП внутривенно и динамический контроль рН желудочного содержимого с применением аналогового рН теста:

10.1. Первое внутривенное введение омепразола (или другого ИПП в эквивалентной дозе) 40 мг в день операции непосредственно перед хирургическим вмешательством;

10.2. У пациентов высокого риска кровотечений назначается омепразол (или другой ИПП) в дозе 40 мг 2 раза в день не менее 5 дней с последующим энтеральным приемом препарата (при отключении ИВЛ и энтеральном питании). При этом назначение оригинального омепразола у данной категории больных не требует контроля рН, при использовании генерического омепразола или другого ИПП каждые 3 часа проводится полуколичественный рН-тест с целевым значением рН не менее 4,0 (в случае отсутствия целевых значений рН 4,0 целесообразна замена препарата);

10.3. У пациентов низкого или среднего риска кровотечений назначается омепразол (или другой ИПП) по 40 мг 1 раза в день не менее 5 дней, с последующим энтеральным приемом препарата (при отключении ИВЛ и энтеральном питании), при этом обязательно проводится контроль рН желудочного содержимого каждые 3 часа с целевым значением рН не менее 4,0 (в случае отсутствия значений рН 4,0 необходима замена препарата или переход на его введение 2 раза в день);

10.4. При отсутствии риска желудочно-кишечных кровотечений возможно воздержаться от антисекреторной профилактики, но назначить ее в случае, если при вычислении интраоперационного риска он будет более 0%.

11). Коррекция оценки риска желудочно – кишечных кровотечений с учетом интраоперационных факторов.

12). Динамическое определение в плазме пепсиногенов 1, 2 и их отношения на 7-10 день после операции на фоне лечения пероральными ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в день). Проведение контрольной ФЭГДС у пациентов, имеющих значения PG1 более 173,01 мкг/мл и PG2 более 14,79 мкг/мл.

13). Продолжение лечения ИПП с контролем уровня пепсиногенов 1 раз в месяц до снижения уровня PG1 менее 130 мкг/мл и PG2 менее 22 мкг/мл.

14). В случае применения кардиотонических средств в послеоперационном периоде, целесообразно назначение цитопротекторов при возобновлении энтерального питания, оксигенотерапии на этапе реабилитации.

15). Продолжение психотропной терапии в соответствии с п. 3 раздела I.

## *II. Неотложное кардиохирургическое вмешательство.*

1). Клиническое обследование до операции включает только оценку жалоб, данных анамнеза по аналогии с п. 1. раздела I.

2). Данные о наличии или отсутствии эрозий и/или язв гастродуоденальной слизистой оболочки отсутствуют.

3). Оценка коагуляционного звена гемостаза для решения задач, обусловленных хирургическим вмешательством и динамического наблюдения.

4). Тактика совпадает с пп. 6-9 раздела I.

5). Антисекреторная профилактика с использованием ИПП внутривенно и динамический контроль рН желудочного содержимого с применением аналогового рН теста:

- первое внутривенное введение омепразола (или другого ИПП) в дозе 40 мг в день операции непосредственно перед хирургическим вмешательством;

- использование оригинального омепразола в дозе 40 мг 2 раза в день не менее 5 дней с последующим энтеральным приемом препарата (при отключении ИВЛ и энтеральном питании) с контролем рН каждые 3 часа с целевым значением не менее 6,0; при снижении рН менее 6,0 дополнительно инфузия омепразола 8 мг/час до достижения значений рН 6,0.

6). Тактика совпадает с пп. 11-15 раздела I.

*III. Развитие в послеоперационном периоде стресс-зависимого поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, осложненного кровотечением или перфорацией.*

1). Выявление клинических признаков кровотечения (рвота кровью, мелена, гипотензия, тахикардия, снижение гемоглобина в общем анализе крови и др.) или перфорации (интенсивная боль в животе, положительные перитонеальные симптомы, наличие воздуха в брюшной полости, воспалительные изменения в анализах крови и др.).

2). Неотложная ФЭГДС с диагностической целью, эндоскопический гемостаз при продолжающемся кровотечении. Открытое хирургическое вмешательство при неэффективности эндоскопического гемостаза или перфорации.

3). Трансфузионная и гемостатическая терапия с учетом показателей гемоглобина, состояния гемодинамики, показателей центрального венозного давления и эффективности гемостаза.

4). Инфузионная терапия с использованием ИПП внутривенно и динамический контроль рН желудочного содержимого с применением аналогового рН теста. Внутривенное введение предпочтительно оригинального омепразола (или другого ИПП) в дозе 80 мг в течение часа, затем инфузия 8 мг/час до достижения стабильных значений рН 6,0 с обязательным контролем рН каждый час; при снижении рН менее 6,0 дополнительно инфузия омепразола 8 мг/час до достижения значений рН 6,0. рН-контроль каждые 3 часа после эндоскопического подтверждения эффективного гемостаза.

5). Определение значений концентраций в плазме пепсиногенов 1 и 2, их соотношения для выявления выраженности воспаления и последующего динамического наблюдения с учетом низкой диагностической значимости показателя для больных, ранее оперированных по Бильрот-2.

6). Динамическое проведение ФЭГДС, прием омепразола внутрь при отсутствии угрозы кровотечения, энтеральном питании, самостоятельном дыхании, но не ранее 5 дней после хирургического вмешательства или проведения эндоскопического гемостаза.

7). Продолжение лечения ИПП протонной помпы с контролем уровня пепсиногенов 1 раз в месяц до снижения уровня PG1 менее 130 мкг/мл и PG2 менее 22 мкг/мл.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, в результате выполненного исследования был разработан и апробирован алгоритм ведения кардиохирургических пациентов с эрозивно-язвенными изменениями ГДЗ, который позволяет определить врачебную тактику, объем диагностики и лечебных мероприятий дифференцированно в зависимости от наличия до операции эрозивно-язвенных изменений ГДЗ, их этиологической принадлежности (ассоциированные с *H. pylori*, стрессовые или смешанные), планового или неотложного характера оперативного вмешательства, оценить индивидуальный риск кровотечений и перфораций, обосновать выбор препарата для ингибирования кислотной супрессии, его дозу и мониторинг эффективности с использованием рН-теста и изменения концентрации в плазме уровней пепсиногенов 1 и 2. Динамическое исследование пепсиногенов является не только методом, определяющим эффективность проведенной антисекреторной профилактики, но и основным способом оценки необходимости выполнения контрольной ФЭГДС, а также длительности использования ИПП после операции на сердце. Клиническими особенностями больных, имеющих до кардиохирургического вмешательства гастродуоденальные эрозии или язвы, являются тромбинемия, а также отсутствие динамики плазменного уровня кортизола после премедикации, что важно учитывать при ведении этой категории пациентов. В целом, представленный алгоритм иллюстрирует, что тактика ведения кардиохирургических больных в отношении эрозивно-язвенных изменений ГДЗ должна быть этиопатогенетически обоснованной, дифференцированной и комплексной. Выполнение разработанного алгоритма, согласно полученным данным, позволяет снизить частоту гастродуоденальных осложнений в послеоперационном периоде, а также послеоперационную летальность от этого осложнения и общую послеоперационную летальность.

## **ВЫВОДЫ**

1. Больные, подвергающиеся операциям на сердце в условиях искусственного кровообращения, обладают риском прогностически неблагоприятных кровотечений и перфораций, которые осложняют послеоперационный период у 4,1% больных с показателем летальности 26,1%, при этом основным фактором риска являются эрозивно - язвенные изменения гастродуоденальной зоны, выявляемые на этапе подготовки к операции в 31,28% случаях (по данным города Омска).

2. Деструктивные изменения слизистой оболочки на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству являются этиопатогенетически гетерогенными, при этом геликобактер - негативные пациенты имеют более выраженные стрессовые

реакции в сравнении с геликобактер - позитивными, медикаментозная агрессия является самостоятельным или дополнительным повреждающим фактором.

3. Дифференцированное лечение гастродуоденальных эрозий и язв до операции на сердце включает проведение первичной и контрольной фиброгастродуоденоскопии, оценку всех факторов повреждения, использование в различных сочетаниях эрадикационной, психотропной терапии, ингибиторов протонной помпы и висмута трикалия дицитрата.

4. Наличие эрозивно - язвенных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий являются факторами риска увеличения концентрации в плазме крови растворимого фибриномономерного комплекса (тромбинемии) при отсутствии других значимых изменений показателей гемостаза и фибринолиза.

5. Основными факторами риска кровотечений и перфораций верхнего отдела желудочно - кишечного тракта являются наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки до операции, выраженность недостаточности кровообращения, возраст пациентов, длительность искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения и времени окклюзии аорты, а также применение антикоагулянтов до кардиохирургического вмешательства, при этом вид кардиохирургического вмешательства на частоту этих осложнений достоверно не влияет.

6. Использование ингибиторов протонной помпы парентерально с последующим их назначением внутрь является наиболее клинически эффективной и фармакоэкономически обоснованной схемой профилактики стресс - зависимого поражения гастродуоденальной слизистой оболочки.

7. Эффективность использования ингибиторов протонной помпы может контролироваться аналоговым рН - тестом (с целевым значением рН 4,0 для плановых операций и 6,0 для неотложных), а также снижением или отсутствием динамики плазменной концентрации пепсиногенов.

8. Сформированный алгоритм ведения кардиохирургических больных с эрозивно - язвенными изменениями слизистой оболочки верхнего отдела желудочно - кишечного тракта до и после операции демонстрирует дифференцированный комплексный подход, учитывающий характер оперативного вмешательства, этиопатогенетические особенности заболевания, факторы риска и динамическую оценку проводимых мероприятий, позволяет снизить частоту гастродуоденальных осложнений в послеоперационном периоде и летальность от них.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. По нашим данным, является важным выполнение комплексного обследования пациентов на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству, включающего клинические методы, рутинное проведение фиброгастродуоденоскопии, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки и оценку наличия *Helicobacter pylori*, психологическое обследование больных с применением опросника К.К. Яхина и Д.М. Менделевича для выявления невротических состояний и опросника ЛОБИ с определением этиопатогенетического варианта заболевания при наличии эрозий и/или язв верхнего отдела желудочно - кишечного тракта.

2. Дифференцированное лечение данной категории больных включает проведение эрадикационной терапии при поражениях, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, психотропной терапии при стрессовом варианте заболевания или их сочетания при смешанном типе поражения, использование ингибиторов протонной помпы целесообразно до операции при всех этиопатогенетических вариантах заболевания.

3. Применение висмута трикалия дицитрата на этапе лечения эрозий и язв до операции на сердце позволяет сократить сроки заживления эрозивных изменений гастродуоденальной зоны, сократить время до проведения контрольной фиброгастродуоденоскопии с 10 до 14 дней.

4. В случае наличия показаний для использования аспирина для патогенетической терапии сердечно - сосудистой патологии, у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и/или хроническим эзофагитом предпочтительно назначение буферной лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты, при отсутствии вышеназванного состояния может быть использована любая другая лекарственная форма, содержащая ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-125 мг в сутки.

5. Наличие тромбинемии у больных с эрозивно - язвенными изменениями верхнего отдела желудочно - кишечного тракта определяет последовательное лечение пациентов, при котором первый этап имеет целью эпителизацию эрозий и язв гастродуоденальной зоны, а второй - снижение тромбинемии с использованием, в том числе, антикоагулянтной терапии (если с учетом клинических показаний она может быть отложена), что позволяет уменьшить вероятность желудочно - кишечных кровотечений, а также снизить риск неблагоприятных последствий тромбинемии для сердечно - сосудистой системы.

6. Дифференцированная стратегия антисекреторной профилактики желудочно - кишечных кровотечений определяется расчетным показателем риска (0% - отсутствует, 0,1%-2,5% - низкий, 2,6%-5,5% - средний, 5,6% и более - высокий) и характером кардиохирургического вмешательства (плановое или неотложное).

7. Антисекреторная профилактика проводится с использованием ингибиторов протонной помпы внутривенно с последующим их назначением внутрь, при этом является важным динамический контроль рН желудочного содержимого с применением аналогового рН теста: для неотложных кардиохирургических вмешательств используется двукратное внутривенное введение омепразола в дозе 40 мг с целевым значением рН 6,0, для пациентов высокого риска гастродуоденальных осложнений при плановых операциях - та же схема с целевым значением рН 4,0, для пациентов низкого и среднего риска - однократное введение омепразола с целевым значением рН также 4,0.

8. Согласно полученным результатам, следует проводить динамическое определение в плазме пепсиногенов 1, 2 и их отношения на 7-10 день после операции на фоне лечения пероральными ингибиторами протонной помпы и контрольную фиброгастродуоденоскопию у пациентов при нарастании их концентрации в сравнении с дооперационными данными, а также при значениях PG1 более 173,01 мкг/мл и PG2 более 14,79 мкг/мл.



9. Продолжение лечения пероральными ингибиторами протонной помпы после операции проводится под контролем уровня пепсиногенов 1 раз в месяц до снижения уровня PG1 менее 130 мкг/мл и PG2 менее 22 мкг/мл.

10. У всех категорий кардиохирургических больных целесообразно использование дополнительных мероприятий, включающих психотропную терапию соответственно изменениям, выявленным по шкалам опросников ЛОБИ и К.К. Яхина и Д.М. Менделевича, а также цитопротекторов (препараты висмута) и оксигенотерапии на этапе реабилитации у пациентов, которым назначались кардиотонические средства.

11. Использование предложенного алгоритма ведения пациентов до и после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, реализующего стратегию, направленную на снижение гастродуоденальных осложнений и улучшение прогноза при выполнении кардиохирургического вмешательства, является важной составляющей ведения кардиохирургических больных.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Характеристика изъязвлений гастродуоденальной зоны и некоторые возможные механизмы их возникновения у пациентов с кардиальной патологией на этапе подготовки к кардиохирургическим вмешательствам: Материалы научно – практической конференции, посвященной 85-летию Омской областной клинической больницы / Е. А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, К.Ю, Ерещенко, Т.Л. Лазеева, В.В. Сафечук, А.В. Ломброзо). - Омск, 2005. - Стр. 193-198.
2. Факторы риска гастродуоденальных эрозий и язв после кардиохирургических вмешательств с применением искусственного кровообращения: Материалы научно – практической конференции, посвященной 85-летию Омской областной клинической больницы / Н.А. Морова, Е.А. Сорокина, С.А. Копейкин, К.Ю, Ерещенко, Т.Л. Лазеева, А.В. Ломброзо, В.В. Сафечук). - Омск, 2005. - Стр. 198-201.
3. Пептические язвы, ассоциированные с *Helicobacter pylori*: краткий курс в проблему (обзор литературы) / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, А.В. Ломброзо // Омский научный вестник. – 2005. - №1. - С. 195-200.
4. Изъязвления гастродуоденальной зоны после операций на сердце / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, Т.Л. Лазеева, В.В. Сафечук // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2005. - №3. – С. 75-81.
5. Пептические язвы гастродуоденальной зоны у пациентов, которым планируется операция на сердце: континуум гетерогенных патогенетических влияний / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, К.Ю, Ерещенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. - №3. – С. 28-36.
6. Роль психического фактора в формировании пептических язв гастродуоденальной зоны / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, Т.Л. Лазеева, В.А. Ахмедов // Терапевтический архив. – 2006 - №2. – С. 82-87.
7. Эффективность кислотосупрессивной профилактики острых изъязвлений гастродуоденальной зоны у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения: Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006» / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, М.В. Мильченко, Т.Л. Лазеева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. - №1-2. – М144-145.
8. Факторы риска и медикаментозная профилактика гастродуоденальных кровотечений после операции на сердце: Пятое научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, с международным участием. Тезисы докладов / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович. – Новосибирск, 2006. – С. 239.
9. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны до и после операции на сердце: Материалы двенадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, Д.В. Черкащенко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2006. - Т7. - №5. – С. 207.
10. Сравнительная характеристика режимов медикаментозной профилактики гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических пациентов: Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Ак-

туальные проблемы сердечно-сосудистой патологии» / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук. – Кемерово, 2006. – С. 180-181.

11. Сравнительная оценка частоты эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов с ишемической болезнью сердца: Материалы I Национального конгресса терапевтов / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, Т.Л. Лазеева, В.В. Сафечук, К.Ю. Ерещенко. – М., 2006. – С. 203.

12. Факторы риска и медикаментозная профилактика гастродуоденальных кровотечений после операций на сердце: Материалы VIII научно-практической конференции хирургов Федерального МБА «Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии» / Е.А. Сорокина. - Северск, 2006.–С. 94-96.

13. Профилактика стресс-зависимого поражения слизистой гастродуоденальной зоны у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения: клиническая и экономическая оценка эффективности / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, В.А. Ахмедов, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, М.В. Мильченко, Д.В. Черкащенко // Омский научный вестник. – 2006. - №7. – С. 256-260.

14. Фармакоэкономическая оценка различных схем медикаментозной профилактики гастродуоденальных осложнений в сердечной хирургии: Материалы VII съезда НОГР. Приложение №1 к журналу «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, Т.Л. Лазеева, В.В. Сафечук, К.Ю. Ерещенко. – М., 2007. – С. 358-359.

**15. Стрессзависимые поражения слизистой гастродуоденальной зоны при операциях в условиях искусственного кровообращения / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, М.В. Мильченко, А.В. Малков // Клиническая медицина. – 2007. - №2.- С. 51-55.**

**16. Оценка риска гастродуоденальных осложнений у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, Т.Л. Лазеева, М.В. Мильченко, В.В. Сафечук, Л.Е. Старжевская, Д.В. Черкащенко // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. - №1. – С. 53-58.**

17. Динамика показателей плазменного уровня кортизола у различных категорий кардиохирургических пациентов перед операцией: Материалы тринадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, М.В. Мильченко, А.В. Ефремов, А.В. Казакова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2007. – Т8. - №6. – С. 220.

18. Клинические особенности гастродуоденальных эрозий и язв у кардиохирургических пациентов и их прогностическая значимость / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, Н.П. Кириченко, В.Ф. Азаров, В.В. Сафечук, К.Ю. Ерещенко, А.В. Павлов // Сибирский консилиум (медико-фармацевтический журнал). – 2007.- №8 (63). – Вып. 7. – С.46-48.

19. Показатели плазменного уровня кортизола у пациентов перед операцией в условиях искусственного кровообращения и их прогностическое значение / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, М.В. Мильченко, А.В. Ефремов, А.В. Казакова, Н. В. Гульченко // Сибирский консилиум (медико-фармацевтический журнал). – 2007. - №8 (63). – Вып. 7. – С. 73-75.

20. Структура и выраженность невротических нарушений у кардиохирургических пациентов: Сборник научных трудов, посвященный 80-летию со дня рождения академика РАМН Л. В. Полуэктова Актуальные вопросы хирургии: / Е. А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, М.В.Мильченко, Л.Е. Старжевская, Н.В. Гульченко. – Омск, 2007. – С. 327-330.

21. Прогностические аспекты выбора ненаркотического анальгетика в послеоперационном периоде у пациентов после коронарного шунтирования: Сборник научных трудов, посвященный 80-летию со дня рождения академика РАМН Л. В. Полуэктова «Актуальные вопросы хирургии» / Е. А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, М.В.Мильченко. – Омск, 2007. – С. 320-323.

22. Интраоперационная гипоксия как фактор риска гастродуоденальных кровотечений после операции на сердце: Материалы 9-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2007» / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, М.В. Мильченко, А.В. Ефремов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. - №1-2. – М104.

23. Факторы риска и медикаментозная профилактика гастродуоденальных кровотечений после операций протезирования клапанов сердца / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, Н.П. Кириченко, С.А. Копейкин, В.Ф. Азаров, В.В. Сафечук, А.В. Павлов // Современные диагностические технологии на службе здравоохранения. – Омск, 2008. – С. 150-152.

24. Опыт патогенетической профилактики гастродуоденального повреждения и связанных с ним осложнений у пациентов в условиях искусственного кровообращения: Шестые научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина «Новые технологии в сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии» с международным участием (Тезисы докладов) / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, Т.Н. Березникова, К.Ю. Ерещенко. – Новосибирск, 2008. – С. 144.

25. Инфицированность *Helicobacter pylori* у пациентов с ишемической болезнью сердца: Сборник научных трудов, посвященный IV межрегиональной конференции, посвященной памяти академика РАМН проф. Л. В. Полуэктова «Актуальные вопросы хирургии» / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, Г.И. Ситников, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, А.В. Павлов, Л.Е. Старжевская. – Омск, 2010. – С. 212-214.

26. Принципы защиты пациентов от внекардиальных осложнений при операциях на сердце и сосудах: Сборник научных трудов, посвященный IV межрегиональной конференции, посвященной памяти академика РАМН проф. Л. В. Полуэктова «Актуальные вопросы хирургии» / В.Б. Лоенко, Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Э. Смяловский, А.В. Губенко. – Омск, 2010. – С. 215-235.

27. **Этиологическая роль стресса, *Helicobacter pylori* и применения аспирина в генезе образования эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов на этапе подготовки к операции на сердце в условиях искусственного кровообращения / Е.А. Сорокина, В.Б. Лоенко, В.Н. Цеханович, Н.А. Морова, Г.И. Ситников, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, А.В. Павлов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. - №2.- С.46-51.**

28. Принципы защиты пациентов от внекардиальных осложнений при операциях на сердце и сосудах / В.Б. Лоенко, Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Э. Смяловский, А.В. Губенко // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - Т.9, № 1. - С. 103-111.

29. Эпидемиологические факторы стрессзависимого поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов в послеоперационном периоде и лиц, находящихся в критическом состоянии / Е.А. Сорокина, В.Б. Лоенко, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - Т.9, № 6.- С. 133-140.

30. Пепсиногенемия как маркер воспаления гастродуоденальной зоны у кардиохирургических пациентов: Сборник научных трудов пятой межрегиональной конференции, посвященной памяти академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова «Актуальные проблемы хирургии» / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Б. Лоенко, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, Т.А. Кутырева, Н.А. Левицкая. – Омск, 2011. – С. 188-198.

31. Значение пепсиногенемии для диагностики и оценки профилактики деструктивных изменений гастродуоденальной зоны у кардиохирургических пациентов / Е.А. Сорокина, А.А. Фокин, Н.А. Морова, В.В. Сафечук, Н.А. Левицкая // Кардиология в Беларуси. – 2012. - №1. – С. 25-34.

32. Оценка динамики плазменной концентрации пепсиногенов у кардиохирургических пациентов и ее клиническое значение для оценки эффективности профилактики эрозий и язв гастродуоденальной зоны: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии в работе врача общей практики» / Е.А. Сорокина, А.А. Фокин, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, В.А. Федоров, Т.П. Нейман, В.В. Сафечук, С.А. Копейкин, В.Ф. Азаров. – Омск, 2012. – С. 88-101.

33. Способ контроля рН желудочного содержимого для профилактики гастродуоденальных кровотечений в кардиохирургии: Тезисы докладов и сообщений шестнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых / Е.А. Сорокина, А.А. Фокин, В.Н. Цеханович, Н.А. Морова, В.В. Сафечук // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», приложение. – 2012. - Том 13. - №3. - С. 127.

34. Психологические аспекты операции на сердце в условиях искусственного кровообращения / Е.А. Сорокина, В.Б. Лоенко, А.А. Фокин, Н.А. Морова, В.А. Федоров, А.В. Ефремов // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. - №1. – С. 47-55.

35. Особенности системы гемостаза у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны и их значение для кардиальной патологии / Е.А. Сорокина, А.А. Фокин, В.А. Ахмедов, В.Б. Лоенко, Л.Е. Старжевская, И.Л. Файль // Якутский медицинский журнал. – 2012. - №2. – С. 18-21.

36. Тромбинемия у пациентов с кардиальной патологией и ее патогенетические взаимосвязи с наличием эрозивно-язвенных изменений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / Е.А. Сорокина, В.Б. Лоенко, Н.А. Морова, Л.Е. Старжевская // Кардиология в Беларуси. – 2012. - №3. – С. 67-73.

37. Использование аналогового рН-теста и исследования пепсиногенемии для неинвазивной оценки профилактики стрессовых эрозий и язв у кардиохирургических больных / Е.А. Сорокина, А.А. Фокин, Н.А. Морова, В.В. Сафечук, С.А. Копейкин, Т.В. Трубина, Т.П. Нейман, К.Ю. Ерещенко // Уральский медицинский журнал. – 2012. - №9. – С. 16-21.

38. Значение рН и тканевой гипоксии в формировании изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при проведении оперативных вмешательств в условиях искусственного кровообращения / Е.А. Сорокина, А.А. Фокин, В.А. Ахмедов, В.В. Сафечук, С.А. Копейкин, Т.В. Трубина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - №5. – С. 14-21.

39. Эндоскопическая характеристика гастродуоденальной слизистой оболочки у кардиохирургических пациентов, получающих различные лекарственные формы аспирина до операции на сердце / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Б. Лоенко, В.А. Ахмедов, В.В. Сафечук, С.А. Копейкин, Т.В. Трубина // Пермский медицинский журнал. – 2012. - №3. – С. 18-28.

40. Динамика уровней пепсиногенов у кардиохирургических пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны / Е.А. Сорокина, В.Б. Лоенко, Н.А. Морова, С.А. Копейкин, В.В. Сафечук, Н.А. Левицкая // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. - №6. – С. 82-87.

41. Оценка влияния препаратов висмута в составе комплексной терапии на сроки эпителизации эрозий гастродуоденальной зоны у кардиохирургических больных / / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, А.А. Фокин, , В.В. Сафечук, В.А. Ахмедов, М.В. Мильченко, А.В. Малков // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - №3. – С 44-47.

42. Значение висмута трикалия дицитрата в лечении эрозий верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических больных на этапе подготовки к операции в условиях искусственного кровообращения / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, А.А. Фокин, , В.В. Сафечук, В.А. Ахмедов, М.В. Мильченко, А.В. Малков // Лечащий врач. – 2013. - №5. - С. 92-96.

43. Принципы медикаментозной профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений у хирургических пациентов (методические рекомендации) / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, В.Л. Полуэктов. – Омск, 2013 г. – 50 с.

44. Алгоритм диагностики и лечения эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны у пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения (методические рекомендации) / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, В.В. Сафечук. – Омск, 2014 г. – 23 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование  
АТФ – аденозинтрифосфат  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
БУЗОО «ОКБ» – бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница»  
ВПА – время пережатия аорты  
ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота  
ГДЗ – гастродуоденальная зона  
ЖКТ – желудочно – кишечный тракт  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
ИК – искусственное кровообращение  
ЛОБИ – Личностный опросник Бехтеревского института  
МКБ – Международная классификация болезней  
МНО – международное нормализованное отношение  
МХ – М-холинолитические средства  
НК – недостаточность кровообращения  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПТО – протромбиновое отношение  
РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы  
Фг - фибриноген  
ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия  
ФК – функциональный класс  
ЦОГ – циклооксигеназа  
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат  
ЯБ – язвенная болезнь  
H. pylori – Helicobacter pylori  
H2GB – блокаторы H2-гистаминовых рецепторов  
PG1 и PG2 – пепсиноген 1 и пепсиноген 2

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>