

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616.12-089

АБДОМИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Г. П. ПЛОТНИКОВ, Д. Л. ШУКЕВИЧ, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение

*«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

Абдоминальные катастрофы, возникающие после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, занимают ведущее место в структуре возможных осложнений. Авторы представляют обзор эпидемиологии, факторов риска, предикторов и способов прогнозирования, принципиальных направлений коррекции и профилактики подобных осложнений. Отмечается, что способы ультразвуковой (контраст-индуцированная ультразвуковая диагностика) и лучевой (селективная мезентериальная ангиография) диагностики и варианты модификации экстракорпоральной перфузии и фармакологической защиты желудочно-кишечного тракта могут быть оптимальными для ведения данной категории больных.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, абдоминальные осложнения, прогнозирование, коррекция.

ABDOMINAL COMPLICATION AFTER CARDIAC SURGICAL PROCEDURES WITH EXTRACORPOREAL CIRCULATION

G. P. PLOTNIKOV, D. L. SHUKEVICH, E. V. GRIGORYEV

*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

Abdominal catastrophe occurring after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, takes the leading place in the structure of possible complications. The authors present a review of the epidemiology, risk factors, and predictors of forecasting, principal directions of correction and prevention of such complications. It is noted that ultrasonic methods (contrast-enhanced ultrasound) and radiological (selective mesenteric angiography) diagnosis, modifications and variations of extracorporeal perfusion and pharmacological protection of the gastrointestinal tract may be optimal for such category of patients.

Key words: extracorporeal circulation, abdominal complications, prognosis, correction.

Осложнения со стороны брюшной полости описываются с момента начала проведения кардиохирургических операций [2, 4]. Считается, что абдоминальные осложнения при подобных операциях не являются ведущими среди списка всех вероятных осложнений, однако всегда ассоциируются с высокой степенью вероятности летального исхода и развитием полиорганной недостаточности [8, 9, 20]. Несмотря на улучшение хирургической и перфузиологической технологий, частота и летальность, вследствие подобных осложнений, не снижаются. В дополнение спланхическая ишемия играет ведущую роль в инициации системного воспалительного ответа (СВО) после операций с искусственным кровообращением (ИК). СВО, возникающий впоследствии, способен усиливать полиорганное повреждение отдаленных органов (мозг, легкие и сердце) с формированием так называемой «remote multiorgan failure – дистантной (вторичной) ПОН» [1, 11, 33].

Ранняя диагностика и прогнозирование, а также агрессивное воздействие на факторы риска – основы снижения неблагоприятных последствий. К сожалению, клиническая оценка риска развития абдоминальных осложнений малоэффективна в силу низкой специфичности методов, частого использования седативных средств в послеоперационном периоде, симптомы абдоминальных осложнений зачастую маскируются наличием тяжелой сердечной и дыхательной недостаточности [3, 42].

Актуальность

В существующей литературе наше внимание привлек ряд работ, которые описывают большие когорты больных, внесенных в соответствующие базы данных и анализированных с позиции частоты встречаемости и эпидемиологии висцеральных осложнений.

Так, при обзоре 37 статей в промежутке между 1976 и 2004 гг., при описании опыта 172 тыс.

операций, частота осложнений со стороны ЖКТ варьировалась от 0,2 до 5,5 %. Согласно данным Общества торакальных хирургов (STS), частота подобных осложнений составила 2,8 % в когорте 206 143 наблюдений, с частотой в 2,5 % абдоминальных осложнений у пациентов при первичном АКШ, 3,2 % – при повторном АКШ, 2,7 % – при операциях на клапанах сердца, достигая частоты в 6,8 % у пациентов при сочетанных вмешательствах (клапан + шунты). Согласно заключениям STS, частота осложнений со стороны ЖКТ была несколько ниже в сравнении с частотой со стороны функции почек и значительно ниже в сравнении с частотой осложнений в виде инфекции хирургической раны [15].

Типы и частота подобных осложнений приводятся в таблице 1.

Таблица 1

Типы и частота осложнений со стороны ЖКТ

Вид	Количество случаев, % (абс.)	Летальность, % (абс.)
Кровотечение из ЖКТ	30,7 (515)	26,9 (435)
Ишемия кишечника	17,7 (297)	71,3 (167)
Панкреатит	11,2 (188)	27,5 (138)
Холецистит	10,9 (182)	26,9 (145)
Паралитическая кишечная непроходимость	4,5 (77)	10,8 (37)
Перфорация острой язвы	4,2 (71)	43,8 (64)
Печеночная недостаточность	3,5 (59)	74,4 (39)
Дивертикулит	2,6 (43)	17,1 (35)
Обструкция тонкого кишечника	2,0 (34)	18,5 (27)
Псевдообструкция толстой кишки	1,9 (32)	21,4 (14)
Другие	6,7 (11)	–

В собственных исследованиях нами были проанализированы абдоминальные осложнения за 2004–2013 гг. после операций в условиях ИК у 8 410 больных, частота подобных осложнений составила 2,16 % (182 пациента). У пациентов при первичном АКШ абдоминальные осложнения диагностировались в 2,35 %, при операциях по поводу приобретенных пороков сердца – в 2,5 %, при реАКШ – в 3,9 % и при сочетанных вмешательствах (клапан + шунты) – в 5,8 %, что в целом соответствует и данным зарубежных авторов [15]. В структуре осложнений преобладали паралитическая кишечная непроходимость – 45,1 % (в т. ч. в половине случаев в сочетании с панкреатитом) и ишемия кишечника – 30,5 %. Существенные различия с зарубежными данными [4] мы объясняем в первом случае широким применением ранней

диагностики абдоминального компартмент-синдрома на основании отрицательной динамики внутрибрюшного давления (и, соответственно, ранней консервативной терапией), а во втором (на основании визуализации при лапаротомиях) – объективной невозможностью предоперационной оценки адекватности висцерального абдоминального артериального кровотока. В то же время получено достаточно низкое количество геморрагических (10,2 %) и перфоративных (1,6 %) осложнений. Летальность среди пациентов с абдоминальными осложнениями составила 17,6 % (32), большинство из них имели ПОН, а основной причиной смерти явился поздний сепсис.

Многие исследования пытались идентифицировать факторы риска развития абдоминальных осложнений, однако эти факторы в статьях различались (резюме см. табл. 2).

Таблица 2

Наиболее частые факторы риска развития висцеральных осложнений после кардиохирургических операций

<i>Предоперационные</i>	
Возраст	История застойной ХСН или сниженная ФВ
Почечная недостаточность	Острый инфаркт миокарда
Наличие ВАБК	Сахарный диабет
<i>Тип хирургии</i>	
Неотложная	Реоперация
Клапанная коррекция или сочетанная операция	Трансплантация
<i>ИК</i>	
Длительность ИК	Время пережатия аорты
<i>Послеоперационные</i>	
Низкий СИ	Потребность в вазопрессорах или ВАБК
Нарушения ритма	Почечная недостаточность
Длительность ИВЛ более 24 часов	Время нахождения в ОРИТ более суток
Увеличение уровня билирубина и креатинина	

Наиболее частым при наличии подобных осложнений являлось не изолированное нарушение функции ЖКТ, а сочетание с некими значимыми осложнениями наподобие синдрома низкого сердечного выброса, низкой фракции выброса левого желудочка, потребности в массивных трансфузиях, острой массивной кровопотери и т. д. Значительно реже авторы описывают истинно изолированные осложнения со стороны ЖКТ [30].

Попытка выделить факторы патогенеза осложнений со стороны ЖКТ привела к обозначению ведущих компонентов: нарушению системной гемодинамики (снижение доставки кислорода и низкий сердечный выброс), системному воспалению в силу нарушения соотношения доставки и потребления кислорода (атероэмболии, спланхнической гипоперфузии) [22, 27, 41].

Так, атероэмболия была обнаружена у 22 % из 221 пациента, у которых был зафиксирован летальный исход после кардиохирургической операции. Атероэмболия ассоциируется с атеросклерозом восходящей аорты, частота данного явления увеличивается при наличии пожилых пациентов и развитии мультифокального атеросклероза. Также авторы описывают увеличение частоты атероэмболии при установке ВАБК [13].

Авторы провели ретроспективную оценку вероятности развития абдоминальных осложнений у 2 349 пациентов, которые были оперированы на сердце в условиях ИК с 2004 по 2010 г. Все пациенты были оперированы в условиях умеренной гипотермии, кристаллоидной холодной кардиopleгии, с использованием анте- и ретроградной техники. Из всей когорты больных 215 пациентам было выполнено АКШ, 1 547 – клапанная коррекция, 33 – сочетанная операция в объеме клапанной коррекции и АКШ, 70 – операции по коррекции патологии аорты, остальным пациентам – операции по поводу врожденных пороков сердца. Подавляющее большинство пациентов были оперированы по плановым показаниям. Из всех включенных в исследование больных у 33 пациентов авторы отметили абдоминальные осложнения, что составило 1,4 %, у 7 больных данные осложнения закончились лапаротомией, летальность суммарно в группе всех больных с абдоминальными осложнениями составила 15,2 %. Авторы описали следующую структуру абдоминальных осложнений: паралитическая кишечная наблюдалась в 33,3 % случаев, кровотечение из ЖКТ – 27,3 %, перфорация ЖКТ – 6,1 %, калькулезный холецистит – 6,1 %, бескаменный холецистит – 9,1 %, дисфункция печени – 12,1 %, ишемия кишечника – 6,1 %. Они пришли к выводу, что факторами риска развития абдоминальных осложнений в исследуемой группе больных являются: возраст более 75 лет, высокий класс ХСН (III и более), анамнез пептических язв (для осложнений в виде острых язв ЖКТ), низкий сердечный выброс после операции, длительность вентиляции после операции более 48 часов [4].

Авторы приводят данные оценки и анализа 18 879 пациентов, которые были оперированы

с 1996 по 2011 г. Был проведен анализ факторов риска развития интестинальной ишемии и иных абдоминальных осложнений. Из 19 677 пациентов были исключены больные с проведением операции off pump, с пересадкой сердца, после операций по поводу диссекции нисходящей аорты и молодые больные (меньше 18 лет). Подавляющее большинство включенных больных были пациенты с АКШ. Характеристика ИК в работе не приводится. Больные ретроспективно разделялись на группы с отсутствием осложнений и наличием интестинальных ишемических осложнений. Частота подобных осложнений описывается на уровне 0,61 %, со снижением – до 0,06 % за период последней декады. Достоверными факторами, описываемыми для группы с интестинальной ишемией и способными выступить в качестве независимых предиктивных факторов, были следующие: повышенный уровень креатинина, гемодинамическая нестабильность в течение периоперационного периода, наличие инсульта в анамнезе, нестабильной стенокардии и ОКС, кардиогенный шок, прием антикоагулянтов, наличие значимого клинически класса ХСН по NYHA (III–IV), периферический атеросклероз. Авторы отмечают наличие неспецифических клинических симптомов и факторов риска абдоминальных осложнений, кроме того, потенциальную возможность в качестве прогноза абдоминальных осложнений использовать шкалу GICS (gastro-intestinal complication score) [3].

Типичные осложнения

Кровотечения из верхнего отдела ЖКТ

Кровотечения из ЖКТ занимают первое место среди всех вероятных абдоминальных осложнений. Авторы анализировали 34 исследования, которые проводились на 140 тыс. пациентов. Анамнестическая язвенная болезнь была фактором риска, но авторы заключили, что рутинная профилактика ингибиторами секреции и иными противоязвенными препаратами не может быть рекомендована в плане превентивной терапии [8].

Кроме того, факторами риска осложненного течения язвенной болезни после кардиохирургических операций могут служить рутинные отрицательные прогностические факторы, как-то: повторная операция по поводу неязвенного кровотечения (чаще всего рестернотомия), гипотензия, пролонгированная механическая вентиляция. Следует признать, что острые эрозии и язвы ЖКТ за последнее десятилетие значительно снизили свою долю в структуре осложнений со стороны

ЖКТ, вероятно, в силу совершенствования мер профилактики и эффективных фармацевтических препаратов, прежде всего из группы ингибиторов протонной помпы.

Панкреатит

Панкреатиты занимают в среднем 11 % от всех абдоминальных осложнений после операции на сердце. Гиперамилаземия как один из классических признаков острого постперфузионного панкреатита отмечается всего лишь у трети больных. Интересным является тот факт, что при проведении корреляционного анализа между прижизненным повышенным уровнем амилазы в крови и посмертным исследованием аутопсийного материала авторами было отмечено, у трети больных повышенный уровень амилазы и иных ферментов поджелудочной железы не коррелировал с аутопсийными находками, что делает невозможным использование амилаземии в качестве маркера панкреатогенного абдоминального осложнения [2, 24]. До стадии панкреатического некроза подобные осложнения доходят крайне редко, однако панкреатит может поддерживать определенный уровень динамической послеоперационной непроходимости кишечника.

Ишемия или инфаркт кишечника

Ишемия кишечника справедливо считается наиболее опасным абдоминальным осложнением. Подобные осложнения занимают примерно 18 % от всех возможных абдоминальных осложнений, однако ассоциируются с высочайшей степенью летальности, составляющей примерно 70 % всех пациентов с мезентериальной декомпенсированной ишемией. Большинство подобных осложнений ассоциируются с развитием так называемой необструктивной (или неокклюзионной) мезентериальной ишемии (НОМИ). НОМИ связана с редукцией спланхнического кровотока, что может быть следствием низкого сердечного выброса, усиливаясь на фоне инфузии вазопрессоров и предшествующего атеросклероза [6].

Висцеральная гипоперфузия во время и после ИК является ведущей причиной абдоминальных осложнений [10]. Ишемия запускает порочный круг повреждения слизистой оболочки ЖКТ, служит триггером для формирования ПОН. ИК, как таковой, активирует системное воспаление, что становится дополнительным фактором, потенцирующим ишемическое повреждение ЖКТ [17]. Гипомоторику ЖКТ провоцируют использование миорелаксантов, седативных препаратов и анальгетиков, относительно избыточное введение инфузионных сред, вазокон-

стрикторов для стабилизации среднего АД. Более подробно характеристика НОМИ будет дана ниже.

Печеночная недостаточность

Составляет 4 % от всех абдоминальных осложнений после кардиохирургических операций. Факторы риска включают в себя женский пол, анамнез застойной сердечной недостаточности, хирургию клапанов сердца и факт комбинированных вмешательств (клапаны + шунты). Кроме того, неспецифическими факторами могут являться массивные трансфузии и гематомы. Сюда же относятся и факторы, следующие за синдромом малого выброса и шоком [36, 37].

Авторы вводят новый термин «острое раннее ишемическое повреждение печени» (SIELI – ОРИПП), определяемое по факту увеличения печеночных ферментов в пределах 48 часов с момента операции. Они связали данное осложнение с эффектом правожелудочковой недостаточности и, как следствие, увеличения венозного давления. Было показано, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают не клинические классификации печеночной дисфункции наподобие классификации Чайлд-Пью, а возможности инструментального мониторинга (клиренс индоцианина зеленого) [40].

Нарушения спланхнической перфузии

Для более полного описания особенностей мы приводим краткую характеристику висцеральной перфузии, квинтэссенция патогенетических особенностей собрана в таблице 3 [7, 16, 25, 26].

Чревный ствол снабжает кровью печень, желудок, двенадцатиперстную кишку и поджелудочную железу. Верхняя брыжеечная артерия снабжает кровью тонкую кишку, восходящую и поперечную ободочную кишку, равно как и ДПК, и поджелудочную железу, тогда как нижняя брыжеечная артерия снабжает нисходящую и сигмовидную кишку. Спланхническая система получает 20 % сердечного выброса (0,5–0,8 л/мин/м²) с коэффициентом экстракции кислорода от 0,22 до 0,35, с цифрой потребления кислорода примерно 20–40 мл/кг/м². Хотя спланхнические органы составляют всего 10 % от массы тела, они содержат 25 % всего объема циркулирующей крови (18 мл/кг или 1225 мл на вес 70 кг взрослого). Примерно 2/3 спланхнического кровотока (т. е. примерно 800 мл) могут быть возвращены в системную циркуляцию при необходимости. Хотя селезенка содержит всего лишь 100 мл крови, подобная кровь имеет высокий гематокрит (75 %), что может вносить серьезный вклад в увеличение объема циркулирующих эритроцитов.

Таблица 3

Компоненты патогенеза висцеральной ишемии

Механизм	Пример расстройств	Значимость
Снижение кровотока в мезентериальных артериях	Окклюзия/стеноз	Важно для хронической окклюзионной ишемии
	Состояние сниженного кровотока	Состояние предшока снижает интенсивность кровообращения в незначимых органах
	Медикация (эпинефрин, дигиталис)	Многие больные в ОРИТ
	Опиаты	Премедикация и послеоперационное обезболивание
Кислородная емкость и гемоглобин	Анемия и гемическая гипоксия	Не имеет серьезной значимости
Возможность клеток к утилизации кислорода	Сепсис	Бактериальная транслокация
Доставка крови к стенке кишки	Состояние угнетения гемодинамики	Слизистая перфузия < перфузия серозной оболочки, оценка ишемии возможна только с использованием интралюминальной техники
Обмен кислорода через верхушку ворсинки	Состояние угнетения гемодинамики	Наличие зон гипоперфузии на фоне региона с нормальным кровообращением, ишемия ворсинки с нормальным состоянием крипты
Недостаток метаболизма и перфузии		Наличие зон гипоперфузии на фоне региона с нормальным кровообращением, ишемия ворсинки с нормальным состоянием крипты

Спланхническое кровообращение играет значимую охранительную роль при гиповолемии и во время состояния низкого сердечного выброса. В ответ на выброс катехоламинов, симпатическую и ренин-ангиотензиновую стимуляцию спланхническая вазоконстрикция составляет 25 % от суммарного увеличения общего периферического сосудистого сопротивления и приводит к возвращению в русло 15 % объема циркулирующей крови. Аналогичные явления наблюдаются при искусственном кровообращении.

Ауторегуляция в ЖКТ и печени слабее, чем в иных сосудистых бассейнах, но печень, благодаря своему кровоснабжению из двух источников, защищена лучше от гипоксии и ишемии. В состоянии острого ограничения кровотока кровоснабжение ЖКТ нарушается в обязательном порядке, однако сроки восстановления системного и спланхнического кровотока несопоставимы. Спланхническая гипоперфузия является обычным защитным механизмом (способом компенсации шока). Но когда данный механизм существует длительно и выраженно, гипоперфузия приводит к повреждению ЖКТ (кровотечениям, панкреатитам, акалькулезным холециститам, некрозу печени). Кроме того, потеря интестинального барьера может приводить за счет резорбции эндотоксинов, бактерий и иных субстанций к СВО, отдаленному повреждению органов и ПОН. Более того, спланхническая ишемия/реперфузия сама по себе может индуцировать СВО [31].

Интестинальная ворсинка чрезвычайно чувствительна к ишемии. Артериальный приток осуществляется со стороны основания ворсинки, отсюда парциальное давление кислорода и содержание кислорода снижаются по направлению снизу вверх. Метаболическая потребность выше на вершине ворсинки, что делает ворсинку в ее верхушке наиболее чувствительной к гипоксии. Данные, полученные с введением микросфер и проведением УЗИ по методике CEUS (см. ниже), подтвердили, что расстройства микроциркуляции наиболее рано развиваются вдали от центральной артериолы [12]. Таким образом, на вершине ворсинки эритроциты не успевают нормально десатурироваться, что приводит к нарушению питания слизистой даже при нормальных показателях тканевой сатурации и кислородной емкости крови [38].

Разрешающую роль в повреждении ЖКТ играет эффект реперфузии, при острой артериальной окклюзионной ишемии процессы ишемии и реперфузии идут последовательно, при НОМИ – параллельно. Фаза ишемии предполагает острое нарушение утилизации АТФ, расстройства каналов мембраны клеток эпителия, повреждение «плотных» контактов между клетками энтероцитов, бактериальную транслокацию. Реперфузия предполагает увеличение синтеза ксантин оксидазы, оксидантное повреждение ДНК клеток, разрушение целостности мембраны, дисбаланс между про- и антиоксидантами [18].

Способы прогнозирования

Таблица 4

Оценка гепатоспланхического кровотока
Измерение общего гепатоспланхического кровотока
Метод Фика (индоцианин зеленый, этанол, галактоза)
Флоуметрия основных артерий
ЧПЭхо печеночных вен
Доставка кислорода
Потребление кислорода
Напряжение или сатурация кислорода в печени
ЛДФ
Микросферы для измерения тканевого кровотока
Прижизненная микроскопия

Таблица 5

Признаки неадекватности кровообращения в гепатоспланхической зоне
Выброс лактата
Соотношение доставки и потребления кислорода
Печеночная венозная сатурация
Коэффициент экстракции кислорода
Тонометрия рН
Функциональные печеночные тесты (гепатоциты и синусоиды)

В начале семидесятых годов прошлого века в экспериментальных исследованиях были изучены эффекты высокопоточного, нормотермического непультсирующего ИК у приматов на органнй кровоток с использованием микросфер, меченных радионуклидами. Они определили снижение кровотока печеночной артерии на 50 % с одновременным увеличением на 50 % кровообращения в ПЖЖ и увеличением на 100–200 % кровотока в желудке и ЖКТ на начало ИК. Во время первого часа перфузии печеночный артериальный кровоток увеличивался на 100 %, остальные бассейны приходили в норму [19].

На модели кроликов при проведении у них нормотермической перфузии Bastien и соавторы сравнивали влияние важности сохранения перфузии vs давления на слизистую желудка и тощей кишки с использованием метода ЛДФ. Они изучили четыре группы: высокий поток/высокое давление – высокий поток/низкое давление, низкий поток/высокое давление, низкий поток/низкое давление – путем изменения объемной скорости перфузии (от 10 до 50 мл/кг/мин) и давления (от 90 до 40 мм рт. ст. с использованием норэпинефрина или альфа-1 антагонистов). Они определили, что кровоток в слизистой был выше

на 60 % при наличии высокой объемной скорости перфузии вне зависимости от давления. Кровоток в слизистой не менялся под действием вазопрессоров, которые вводились для увеличения системного АД. Кровоток в печени также был выше на 40 % вне зависимости от уровня давления, однако на фоне назначения вазоконстрикторов печеночный кровоток снижался на фоне повышения системного АД (назначение вазоконстрикторов на фоне низкой скорости перфузии снижало печеночный кровоток, тогда как введение вазодилататоров на фоне высокой скорости перфузии снижало печеночный кровоток). Авторы заключили, что кровообращение в печени и слизистой кишки отвечают по-разному и профилактика висцеральной ишемии должна фокусироваться на объемной скорости перфузии, а не на системном давлении. Однако особенностью был тот факт, что органнй кровоток во время перфузии составлял 35 % от объемной скорости до перфузии [5].

На экспериментальной модели нормотермического ИК Тао и соавторы обнаружили повышение глобального висцерального кровотока, который измерялся в верхней брыжеечной артерии с использованием микросфер, с одновременным снижением кровотока в слизистой кишки. Потребление кислорода в мезентериальном бассейне увеличивается, но снижается доставка кислорода за счет уменьшения гематокрита и рН слизистой, что свидетельствует об ишемии. Авторы заключили, что ишемия слизистой формируется в результате перераспределения кровотока от слизистой, снижения доставки кислорода за счет анемии и увеличения потребления кислорода, а не за счет снижения глобального спланхического кровотока [43].

Эксплуатируя аналогичную модель, Tofukujj и соавторы определили снижение кровотока в слизистой подвздошной кишки, интерстициальной рН, увеличение проницаемости и отек и эндотелиальную дисфункцию как проявления действия вазоконстрикции и угнетения эндотелий-зависимой релаксации. Было подчеркнуто, что ИК ведет к увеличению чувствительности мезентериальных сосудов к вазоконстрикции и снижению чувствительности микроциркуляции мышц. Следовательно, послеоперационная терапия вазоконстрикторами может потенцировать ишемию слизистой [44].

Попытки использования биохимических маркеров с целью прогнозирования развития абдоминальных осложнений и вероятного биохимического мониторинга эффективности профилактики предпринимались неоднократно. Эти попытки были направлены на возможность контроля в рам-

ках основных этапов формирования осложнений, как-то: нарушение проходимости висцеральных сосудов, микроциркуляции в слизистой кишки, внутрислизистый (интерстициальный) ацидоз, нарушение проницаемости, транслокация эндотоксина. К сожалению, за исключением относительно перспективного направления по оценке внутриклеточного рН слизистой желудка и ДПК, остальные биохимические методы прогнозирования потерпели явную неудачу [28].

Примером обнадеживающих исследований в этой области может быть работа Holmes и соавторов, которые измеряли уровень интестинального БСЖК в сыворотке крови у пациентов после АКШ. И-БСЖК выбрасывается во время ишемии кишечника в кровь. У 15 больных с отсутствием факторов риска абдоминальных осложнений не определяли повышенный уровень И-БСЖК, тогда как у трети больных, имеющих один и более факторов риска, наблюдали увеличение концентрации белка [23].

Данные исследований показали, что при сохранении глобального спланхического кровообращения существует вероятность избранного ухудшения кровотока в слизистой, микроциркуляции в печеночных синусоидах и слизистой. Спланх-

ническая ишемия может развиваться в послеоперационном периоде при стабильной системной гемодинамике в силу увеличения потребности в кислороде в кишечнике, что делает подобных пациентов более чувствительными к разрешающим факторам риска (низкий сердечный выброс, механическая вентиляция, назначение вазопрессоров).

Наиболее поздним сообщением о механизмах НОМИ является исследование Groesdonk и соавторов, которые сообщили о 865 пациентах, включенных в регистр после операций на сердце с ИК (с преобладанием в группах пациентов после АКШ). Больные оперировались в плановом порядке, всем пациентам с подозрением на НОМИ была выполнена ангиография мезентериальных сосудов при наличии минимум двух показаний (олигоанурия в течение ближайших 6 часов после операции с темпом диуреза 0,5 мл/кг/ч, абдоминальная гипертензия с отсутствием шумов перистальтики, лактат сыворотки крови более 5 ммоль/л, метаболический ацидоз с уровнем ВЕ более 5 ммоль/л). Кроме того, у больных ангиография выполнялась при наличии СИ более 1,8 л/мин/м² [13]. Была предложена система оценки вероятности НОМИ согласно таблице 6.

Таблица 6

Система для оценки вероятности НОМИ

Критерий	Балл	Описание
Морфология сосудов	0 – нет	ВБА – ствол в норме, ветви и аркады нормальные
	1 – легкий	ВБА – ствол в норме, некоторые ветви и/или аркады незначительно спазмированы
	2 – средний	ВБА – ствол незначительно спазмирован, нормальные ветви
	3 – тяжелый	ВБА – ствол и ветви спазмированы
Рефлюкс контраста в аорту	0 – нет	Нет рефлюкса контраста
	1 – легкий	Незначительный рефлюкс
	2 – средний	Значимый рефлюкс на нескольких последовательных ангиограммах
Контрастирование паренхимы	0 – полное	Гомогенное контрастирование кишки
	1 – некоторый дефицит	Негомогенное контрастирование кишки
	3 – полный дефицит	Не контрастируется кишка
Растяжение кишки	0 – нет	Не менее трех петель кишки содержат воздух
	1 – легкий	Более трех петель содержат воздух
	2 – тяжелый	Повсеместно воздух в петлях
Время контрастирования портальной вены	0 – нормальный	< 8 с
	1 – несколько замедленно	9–12 с
	2 – медленно	> 13 с
Сумма	Нет	0
	Легкий	1–5
	Средний	6–7
	Тяжелый	8–11

Примечание. ВБА – верхнебрыжеечная артерия.

Ультразвуковое сканирование, усиленное контрастированием (CEUS)

Сегодня считается, что компьютерная томография и ультразвуковая диагностика являются «золотым стандартом» диагностики у больных с острой абдоминальной катастрофой, в том числе и в случае острой висцеральной ишемии. Чувствительность и специфичность методик варьируются от 82 до 96 %. Характерными проявлениями при визуализации являются: наличие/отсутствие артериальной/венозной обструкции, утолщение стенки кишки, наличие/отсутствие спастической непроходимости, наличие/отсутствие гипотонии кишки, пневматоз, свободная жидкость в брюшной полости, ишемия паренхимы (почки, печень, селезенка) [12, 14]. Кроме того, авторы предлагают использовать градацию фаз ишемии и расстройств микроциркуляции, выделяя раннюю фазу (ишемия спланхнических сосудов, неоднозначность нарушений по данным МСКТ, обеднение кровотока по мелким ветвям ВБА, незначительное увеличение стенки кишки), промежуточную (сохранение утолщения стенок кишки, растяжение петель, сохранение реакции на проводимую реперфузионную терапию) и позднюю. Значительное улучшение диагностических возможностей УЗДС возможно при применении контрастного усиления, когда наблюдается улучшение визуализации мелких сосудов, не определяемых на стандартных УЗ сканах [21, 29, 32].

Стоит отметить интересный факт: в литературе нет точных сведений о диагностической значимости использования мониторинга внутрибрюшного давления и применения критериев абдоминального компартмент-синдрома. Это происходит несмотря на общепризнанный факт того, что внутрибрюшное давление и шкалы, имеющие в своем составе этот критерий, считаются «золотым стандартом» в диагностике абдоминальных осложнений практически при всех критических состояниях (панкреатит, травма, ожоги). Речь идет, разумеется, об операциях на сердце, а не об операциях на ветвях мезентеральных сосудов и брюшной аорте, где прогностическая и диагностическая значимость ВБД сомнений не вызывает.

Спланхническая ишемия и системное воспаление

Кроме стандартных абдоминальных осложнений, спланхническая ишемия может играть более значимую роль в осложнениях после кардиохирургических операций, будучи активатором системного воспаления и отдаленного повреждения органов.

Одним из вовлекаемых в данную патологическую цепочку компонентов является эндотоксин. Появление эндотоксинемии и ишемии кишки обычно наблюдается рано, в момент начала ИК. Теория предполагает, что ишемия приводит к транслокации ЛПС в кровоток. ЛПС контактирует с белком, связывающим ЛПС (ЛПС-Б), который стимулирует выброс ФНО из макрофагов. Далее идет активация нейтрофилов, лимфоцитов и провоспалительных цитокинов. Данные медиаторы повреждают эндотелий, усиливая спланхническую ишемию [10].

При проведении проспективного исследования 100 плановых АКШ Rothenburger и соавторы связали высокий уровень антиэндотоксиновых антител с продленной вентиляцией легких более 24 часов. Существует ряд ограничивающих данную гипотезу исследований. Так, Riddington и соавторы доказали, что увеличение уровня антиэндотоксиновых антител происходило во время ИК, тогда как ишемия слизистой на несколько часов отставала от данного эпизода (с пиком в 12 часов после окончания операции). Есть также идеи о том, что медиаторы СВО активируются уже в ходе ИК и повреждение слизистой и ишемия являются вторичными именно по отношению к активным медиаторам СВО [38].

Методы улучшения перфузии и снижения частоты осложнений

Таблица 7

Вероятные методы улучшения спланхнического кровотока и снижения частоты абдоминальных осложнений после ИК

Ингибиторы ФДЭ III
Инотропные агенты
Волемическая нагрузка
Селективная деконтаминация кишечника
Профилактическая установка ВАБК
Модификация методики ИК
Глутамин

Таблица 8

Модификация методики ИК

Увеличение объемной скорости перфузии ± давления
Пульсирующий кровоток
Ограничение введения вазоконстрикторов
Назначение инотропных препаратов и вазодилататоров
Минимизация газовой и атероземболии
Недопущение значимой анемии
Контроль температуры

Окончание табл. 8

Модификация внутреннего покрытия магистралей
Противовоспалительные стратегии: аспирин, лейкодеплеция, гемофильтрация, стероиды
Аспирин
Операции на работающем сердце

Способы фармакологической коррекции и профилактики

Следует внимательно относиться к экстраполяции данных об эффектах препаратов на состояние спланхической циркуляции, так как эти эффекты могут подвергаться значительным изменениям в зависимости от состояния организма пациента, наличия шока, метода оценки висцеральной перфузии.

Ингибиторы ФДЭ III

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, которое сравнивало пациентов после АКШ в условиях нормотермического ИК, больным назначили милринон (30 мкг/кг нагрузочной дозы и 0,5 мкг/кг/мин инфузия). Группа с милриноном потребовала достоверно большей инфузии коллоидов, демонстрировала сопоставимый уровень гемодинамики, но меньший уровень ацидоза слизистой и меньший подъем эндотоксина, интерлейкина-6 и сывороточного амилоида А после операции. Вероятные механизмы положительного действия включали объемную нагрузку, прямой противовоспалительный эффект и улучшение спланхической перфузии [45].

Добутамин

Parviainen и соавторы назначали добутамин для увеличения сердечного выброса на 25 % 22 пациентам после кардиохирургических операций. Уровень доставки кислорода увеличивался, однако наблюдался ацидоз слизистой желудка (вероятно, в силу перераспределения кровотока) [цит. по 45].

Допамин

Maskey и соавторы (2000) не обнаружили влияния допамина на спланхический кровоток во время нормотермического ИК у экспериментальных животных, тогда как Gardenback и соавторы не увидели положительного эффекта у пациентов, которым допамин вводился периоперационно. По последним данным, Debaveye и соавторы проанализировали эффекты низких доз допамина и заключили, что подобная методика инфузии не име-

ет положительного влияния на спланхическую перфузию и обладает усиливающим действием в отношении дефицита кислородного баланса, ишемии слизистой и моторики ЖКТ.

Объемная нагрузка

Klein и соавторы получили данные, что пациенты после АКШ, которым предоперационно проводили инфузию из расчета 1,5 мл/кг/масса тела, имели более высокий показатель печеночного кровообращения (1 782 против 1 391). Muthen и соавторы (2000) в рандомизированном исследовании 60 больных хирургического профиля показали, что инфузия гетакрахмалов в среднем объеме 600 мл вызывала снижение ацидоза слизистой, частоту осложнений со стороны ЖКТ после операции и уменьшение времени нахождения в реанимации и госпитале. С учетом значительных ограничений, которые на данный момент касаются использования всех поколений крахмалов, вероятно, придется пересматривать тактику использования препаратов ГЭК с позиции влияния, в том числе и на перфузию ЖКТ.

Селективная деконтаминация ЖКТ

Martinez-Pellus и соавторы (1997) рандомизировали 50 пациентов в группу с приемом перорального полимиксина, тобрамицина и амфотерицина в течение трех суток после операции. Хотя уровень ацидоза слизистой оставался без изменения, пациенты отмечали низкий уровень эндотоксина в сыворотке крови. Клинические исходы были сопоставимые.

Выполнение методики ИК

С учетом того, что ИК вызывает висцеральную ишемию у некоторых больных и длительность ИК считают фактором риска абдоминальных осложнений, вполне объяснимы попытки улучшения методики ИК для нивелирования подобных осложнений. Был использован ряд подходов, однако многие из них требуют более пристального изучения.

Поток/давление и вазоконстрикторы

Исследования, представленные авторами, подчеркнули важность поддержания адекватной объемной скорости перфузии. В исследованиях нормотермического ИК на модели свиней авторы демонстрировали, что увеличение среднего АД фенилэфрином во время ИК для компенсации низкой объемной скорости перфузии привело к снижению спланхического кровотока, тогда как O'Malley и соавторы обнаружили, что при исполь-

зовании механических устройств поддержки кровообращения увеличение индекса перфузии приводило к снижению перфузии слизистой у 90 % больных, что ассоциировалось с назначением норэпинефрина [16].

Оптимальный гематокрит

Отсутствуют достаточные данные по оптимальному уровню гематокрита на ИК, однако экспериментальные исследования доказывают ухудшение доставки кислорода по висцеральным ветвям при избыточной гемодилуции, равно как и клинические исследования показывают, что есть обратная связь между уровнем гематокрита и летальностью после ИК [18].

Пульсирующий кровоток

Как ранее было сказано, две группы исследователей находили достоверные различия в отношении лучшего сохранения кровообращения в висцеральной системе в эксперименте при использовании пульсирующего потока. Gaer и соавторы получили данные о меньшем уровне интерстициального ацидоза при использовании пульсирующего кровотока на ИК у пациентов с АКШ. Однако после проведения субисследования выводы стали не столь однозначными и полученные данные не позволили выявить абсолютное превосходство одного режима ИК над другим. В последующих работах отмечалось преимущество пульсирующего кровотока на ИК в отношении биохимических маркеров, однако не получено было главного – клинического преимущества [46].

Температура

Хотя гипотермия может защищать ЖКТ от ишемии, согревание ассоциируется с висцеральным гиперметаболизмом и нарушением соотношения доставки и потребления кислорода.

Минимизация эмболических явлений

Снижение частоты микроэмболий (таких как эхо-оценка аорты, аккуратная и контролируемая канюляция и пережатие аорты, избегание ВАБК с пациентов со значимым атеросклеротическим поражением нисходящей аорты) может принести успех. Использование специальных фильтров для улавливания эмболов не принесло успеха в профилактики висцеральной ишемии [цит. по 11].

Противовоспалительные стратегии

В ранее опубликованных работах Sack и соавторы (2001) предложили вводить преднизолон из расчета 20 мг/кг массы тела перед ИК для про-

филактики повреждений микроциркуляции. На сегодняшний день накоплен довольно большой объем знаний, который не подтверждает эффективности использования различных способов и дозировок кортикостероидов для блокирования системного воспаления, кроме того, ряд исследований был остановлен в силу увеличения частоты инфекционных осложнений и развития острых эрозий ЖКТ.

Терапия аспирином

В многоцентровом проспективном обсервационном исследовании 5 065 пациентов после АКШ с ИК Mangano и соавторы (2002) отметили, что частота ишемии ЖКТ и летальность были достоверно ниже (0,3 против 0,8 %; 0,1 против 0,5 %) в группе, получавшей аспирин после операции в течение 48 часов. Однако стоит заметить, что речь в данной статье идет о пациентах с наличием явной подтвержденной мезентеральной ишемии.

Минимализация контура ИК

Использование минимизированного контура перфузии с минимальным объемом первичного заполнения, значительно сниженной площадью поверхности магистралей и отсутствие контакта «кровь – воздух» (резервуар и секция из кардиотомной раны) объясняют уменьшение выраженности СВО [39].

Хирургия off pump

Если избежать самого факта ИК при проведении АКШ, можно исключить фактор влияния экстракорпоральной перфузии на абдоминальные осложнения. Однако в трех ретроспективных исследованиях, где сравнивались исходы у пациентов с ИК и без ИК, не было получено различий в частоте абдоминальных осложнений [39].

Выводы

1. Частота висцеральных осложнений после операций на сердце с искусственным кровообращением в общем составе послеоперационных осложнений не занимает ведущего места, однако при развитии сопровождается высоким уровнем летальности и требует серьезных затрат для лечения полиорганной недостаточности.
2. Наибольшей трудностью в отношении предсказания, прогнозирования и лечения обладает так называемая неокклюзионная мезентеральная ишемия в силу значимого повреждения висцеральной микроциркуляции и невозможности использования достоверных и четких диагностических методов.

3. Вероятными перспективными направлениями диагностики могут считаться ранняя мезентериальная ангиография (КТ-ангиография) и контраст-усиленное ультразвуковое дуплексное сканирование.

4. Следует продолжить исследования в отношении определения четкого места в диагностическом и прогностическом алгоритме выявления абдоминальных осложнений внутрибрюшной гипертензии.

5. Биохимические маркеры повреждения ЖКТ требуют тщательного изучения для оценки валидности показателей.

6. Перспективы профилактики состоят в выборе методики экстракорпоральной перфузии (пульсирующий кровоток, минимализация контура) и фармакологических способах защиты ЖКТ, однако существующие работы не позволяют однозначно определить время и место для использования данных профилактических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ackland G., Grocott M. P. W., Mythen M. G.* Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: So near and yet so far // *Crit. Care.* 2000. 42 : 69–281.
2. Acute gastrointestinal complications after open heart surgery / *B. Akpınar [et al.] // Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2000. 8 : 109–113.
3. Gastrointestinal complications after cardiac surgery – improved risk stratification using a new scoring model / *B. Andersson [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010. 10 : 366–370.
4. Gastrointestinal complications after cardiac surgery / *B. Andersson [et al.] // Br. J. Surg.* 2005. 92 : 326–333.
5. Relative importance of flow versus pressure in splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass in rabbits / *O. Bastien [et al.] // Anesthesiology.* 2000. 92 : 457–464.
6. Mesenteric ischemia after a cardiac operation: Atherosclerotic versus vasospastic etiology / *A. M. Biraima [et al.] // J. Cardiovasc. Surg.* 2002. 43 : 87–89.
7. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass / *U. S. Boston [et al.] // Ann. Thorac. Surg.* 2001. 71 : 260–264.
8. Incidence of gastrointestinal complications in cardiopulmonary bypass patients / *C. Byhahn [et al.] // World. J. Surg.* 2001. 25 : 140–1144.
9. Incidence of gastrointestinal complications in cardiopulmonary bypass patients / *C. Byhahn [et al.] // World. J. Surg.* 2001. 25 : 1140–1144.
10. Intestinal ischemia following cardiac surgery: a multivariate risk model / *N. Chaudhuri [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. 29 : 971–977.
11. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery / *G. D'Ancona [et al.] // Tex. Heart Inst. J.* 2003. 30 : 280–285.
12. Color Doppler sonography of small bowel wall changes in 21 consecutive cases of acute mesenteric ischemia / *E. M. Danse [et al.] // JBR-BTR.* 2009. 92 (4) : 202–206.
13. Atheroembolism in cardiac surgery / *J. R. Doty [et al.] // Ann. Thorac. Surg.* 2003. 75 : 1221–1226.
14. Diagnosis and outcome from suspected mesenteric ischemia following cardiac surgery / *M. Edwards [et al.] // Anaesth. Intensive. Care.* 2005. 33 : 210–217.
15. Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery / *F. Filsofi [et al.] // Ann. Surg.* 2007. 246 : 323–329.
16. Splanchnic blood flow and oxygen uptake during cardiopulmonary bypass / *M. Gardenback [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002. 16 : 308–315.
17. Early diagnosis of acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass / *M. Garofalo [et al.] // J. Cardiovasc. Surg.* 2002. 43 : 455–459.
18. Risk factors for intestinal ischemia in cardiac surgical patients / *S. Ghosh [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. 21 : 411–416.
19. Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery / *H. V. Groesdonk [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013. 145 : 1603–1610.
20. Postoperative abdominal complications after cardiopulmonary bypass / *D. Guohua [et al.] // Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2012. 7 : 108–116.
21. Prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography with advanced dynamic flow for the diagnosis of intestinal ischaemia / *T. Hamada [et al.] // The British journal of radiology.* 2007. 80 (956) : 603–608.
22. Gut ischemia following cardiac surgery / *S. Hasan [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004. 3 : 475–478.
23. Elevated intestinal fatty acid binding protein and gastrointestinal complications following cardiopulmonary bypass. A preliminary analysis / *J. H. Holmes [et al.] // J. Surg. Res.* 2001. 100 : 192–196.
24. Hyperamylasemia and subclinical pancreatitis after cardiac surgery / *A. Ihaya [et al.] // World J. Surg.* 2001. 25 : 862–864.
25. *Jakob S. M., Ruokonen E., Takala J.* Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery // *Br. J. Anaesth.* 2000. 84 : 571–577.
26. *Jakob S. M.* Splanchnic blood flow in low-flow states // *Anesth. Analg.* 2003. 96 : 1129–1138.
27. Non-obstructive mesenteric ischemia: a potentially lethal complication after cardiovascular surgery: report of two cases / *T. Kazui [et al.] // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. 18 : 56–60.
28. Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery / *S. Klotz [et al.] // Ann. Thorac. Surg.* 2001. 72 : 1583–1586.
29. CT evaluation of shock viscera: a pictorial review / *M. Lubner [et al.] // Emergency radiology.* 2008. 15 (1) : 1–11.
30. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients / *A. A. Mangi [et al.] // Ann. Surg.* 2005. 241 : 895–901.
31. *Matheson P. J., Wilson M. A., Garrison R. N.* Regulation of intestinal blood flow (Research review) // *J. Surg. Research.* 93 : 182–196, 2000.
32. Computed tomographic evaluation of mesentery: diagnostic value in acute mesenteric ischemia / *M. A. Mazzei [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012. 36 (1) : 1–7.
33. Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: Can outcome be predicted from preopera-

tive risk factors? / M. E. McSweeney [et al.] // *Anesth. Analg.* 2004. 98 : 1610–1617.

34. Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications / G. S. Musleh [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2003. 23 : 170–174.

35. Outcome and survival analysis of intestinal ischemia following cardiac surgery / P. Y. Pang [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012. 15 : 215–218.

36. *Pannen B. H. J.* New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion (Review) // *Anesth. Analg.* 2002. 94 : 1448–1457.

37. Severe ischemic early liver injury following cardiac surgery / J. S. Raman [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. 74 : 1601–1606.

38. Extracorporeal circulation induced microvascular perfusion injury of the small bowel / F. U. Sack [et al.] // *Eur. Surg. Res.* 2002. 34 : 418–424.

39. Does off-pump CABG reduce gastrointestinal complications? / I. Sanisoglu [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. 77 : 619–625.

40. *Seeto R. K., Fenn B., Rockey D. C.* Ischemic hepatitis: Clinical presentation and pathogenesis // *Am. J. Med.* 2000. 109 : 109–113.

41. *Slater J. M., Orszulak T. A., Cook D. J.* Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. 72 : 542–547.

42. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy / M. Trompeter [et al.] // *European radiology.* 2002. 12 (5) : 1179–1187.

43. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand / W. Tao [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995. 110 : 819–828.

44. Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a / M. Tofukuji [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. 69 : 799–807.

45. *Thoren A., Elam M., Riksten S.-E.* Differential effects of dopamine, dopexamine and dobutamine in jejunal mucosal perfusion early after cardiac surgery // *Crit. Care. Med.* 2000. 28 : 2338–2343.

46. A prospective randomized study to evaluate splanchnic hypoxia during beating-heart and conventional coronary revascularization / T. Velissaris [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. 23 : 917–924.

Статья поступила 23.01.2014

Ответственный автор за переписку:

Плотников Георгий Павлович,
ведущий научный сотрудник
лаборатории критических состояний
ФГБУ «НИИ КИССЗ» СО РАМН,

Адрес для переписки:

Плотников Г. П., 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. +7(3842) 64-33-08
E-mail: Georg@cardio.kem.ru

Corresponding author:

Georgiy P. Plotnikov,
leading researcher
of critical conditions laboratory
of FSBI RI for CICVD, SB RAMS

Correspondence address:

G. P. Plotnikov, 6, Sosnoviy blvd.,
Kemerovo, 650002
Tel. +7 (3842) 64-33-08
E-mail: Georg@cardio.kem.ru