

clinical significance. Clin. Exp. Rheumatol. 2007; 25: 746—9.

3. Paulus H.E. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: methotrexate; guidelines for the clinical evaluation of antiinflammatory drugs; DMSO in scleroderma. Arthr. and Rheum. 1986; 29: 1289—90.
4. Tugwell P., Bennett K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. Ann. Intern. Med. 1987; 107: 358—66.
5. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2000; 8: 372—6.
6. Felson D., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. Arthr. and Rheum. 1990; 33: 1449—61.
7. Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. Use of short-term efficacy/toxicity trade offs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. Arthr. and Rheum. 1992; 35: 1117—25.
8. Pepys M.B., Baltz M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv. Immunol. 1983; 34: 141—212.
9. Braun J., Kästner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthr. and Rheum. 2008; 58: 73—81.

#### REFERENCES

1. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Stud-

ies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2007; 66: 34—45.

2. Costenbader K.H., Chibnik L.B., Schur P.H. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. Clin. Exp. Rheumatol. 2007; 25: 746—9.
3. Paulus H.E. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: methotrexate; guidelines for the clinical evaluation of antiinflammatory drugs; DMSO in scleroderma. Arthr. and Rheum. 1986; 29: 1289—90.
4. Tugwell P., Bennett K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. Ann. Intern. Med. 1987; 107: 358—66.
5. Nasonov E.L. 50 years of methotrexate in rheumatology. RMJ, 2000; 8: 372—6 (in Russian).
6. Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. Arthr. and Rheum. 1990; 33: 1449—61.
7. Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. Use of short-term efficacy/toxicity trade offs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. Arthr. and Rheum. 1992; 35: 1117—25.
8. Pepys M.B., Baltz M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv. Immunol. 1983; 34: 141—212.
9. Braun J., Kästner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthr. and Rheum. 2008; 58: 73—81.

Поступила 17.09.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.33/34-005.1-02:616.12-089.166]-037.07

## ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*И.А. Мандель<sup>1</sup>, И.В. Суходоло<sup>2</sup>, Р.И. Плешко<sup>2</sup>, А.А. Анищук<sup>1</sup>, В.О. Киселев<sup>1</sup>, Ю.К. Подоженков<sup>1</sup>, В.М. Шипулин<sup>1</sup>, Л.С. Ляпунова<sup>2</sup>, А.Е. Невдах<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения РАМН, Томск; <sup>2</sup>ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

*Цель исследования состояла в оценке значимости общей гипоксической пробы, интрагастральной рН-метрии и эндотелиальной дисфункции при прогнозировании риска желудочно-кишечных кровотечений у кардиохирургических больных.*

*Материал и методы. Проспективное исследование, одобренное этическим комитетом, выполнено в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ «НИИ кардиологии» (Томск) в 2012—2013 гг. В исследование включено 30 больных, перенесших операцию реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Прогнозирование гастродуоденальных осложнений проводили на основании результатов общей гипоксической пробы, мониторингования интрагастрального рН и изучения маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, метаболитов оксида азота в плазме крови) на этапах операции и в раннем послеоперационном периоде.*

*Результаты. В группу низкого риска развития гастродуоденальных осложнений включено 17 (56,7%) пациентов с отрицательным результатом пробы с гипоксической газовой смесью, которым антисекреторную терапию не назначали, в группу высокого риска — 13 (43,3%) пациентов с положительным результатом пробы, которым назначили курс профилактической антисекреторной терапии. Уровень эндотелина-1 в плазме крови у больных с желудочным кровотечением был почти в 10 раз выше, чем у пациентов без осложнений. У больных с развивающейся полиорганной недостаточностью уровень эндотелина-1 повышался к концу 1-х суток после операции. Высокая концентрация эндотелина-1 свидетельствовала о преобладании сосудосуживающего эффекта, который в свою очередь приводил к разрыву сосудистой стенки и гипоперфузии слизистой оболочки желудка.*

*Выводы. Предикторами осложненного течения послеоперационного периода являются высокая концентрация эндотелина-1 и дисбаланс продуктов оксида азота в плазме крови, которые характеризуют функциональное состояние эндотелия сосудов и на фоне атеросклеротического процесса могут привести к разрыву сосудистой стенки. Применение общей гипоксической пробы с внутрижелудочной рН-метрией на дооперационном этапе позволило выделить больных, которым не требуется назначение профилактической антисекреторной терапии.*

*Ключевые слова: дисфункция эндотелия; общая гипоксическая проба; интрагастральная рН-метрия; желудочно-кишечное кровотечение; аортокоронарное шунтирование.*

## GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE IN CARDIOSURGERY IN PATIENTS WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

I.A. Mandel<sup>1</sup>, I.V. Sukhodolo<sup>2</sup>, R.I. Pleshko<sup>2</sup>, A.A. Anishchuk<sup>1</sup>, V.O. Kiselev<sup>1</sup>, Yu.K. Podoksenov<sup>1</sup>, V.M. Shipulin,  
L.S. Lyapunova<sup>2</sup>, A.E. Nevdakh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Cardiology, Tomsk; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

*Aim.* To estimate the prognostic value of the hypoxic test, intragastric pH-metry, and endothelial dysfunction in cardiosurgical patients at risk of gastrointestinal hemorrhage.

*Materials and methods.* This prospective study approved by the ethical committee was performed based at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Research Institute of Cardiology, Tomsk, in 2012—2013. It included 30 patients who had previously undergone myocardial revascularization with artificial circulation. Gastrointestinal complications were predicted based on the results of the general hypoxic test, monitoring intragastric pH, and determination of endothelial function markers (endothelin-1, nitric oxide metabolites) intra- and postoperatively.

*Results.* 17 (56.7%) patients with negative results of hypoxic test were referred to the group at low-risk of gastrointestinal complications and given no antisecretory therapy. Plasma ET-1 level in the patients with gastric hemorrhage was almost 10 times that in the absence of complications. Multiple organ insufficiency was associated with a rise in ET-1 levels by the end of the first postoperative day. High ET-1 levels suggested the predominance of vasoconstrictive effect that eventually resulted in a break of the vascular wall and hypoperfusion of gastric mucosa.

*Conclusion.* High ET-1 levels and disbalance of nitric oxide metabolites in blood are the main predictors of postoperative complications that characterize the functional state of vascular endothelium and may cause vascular rupture in case of the atherosclerotic process. The use of hypoxic test and gastric pH-metry in the preoperative period make it possible to distinguish patients that do not need preventive antisecretory therapy.

*Key words:* endothelial dysfunction; general hypoxic test; intragastric pH-metry; gastrointestinal hemorrhage; aortocoronary bypass surgery.

Кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения (ИК) нередко сопровождаются нарушением функции жизненно важных органов, в частности гастродуоденальными осложнениями, среди которых одним из наиболее сложно прогнозируемых и часто фатальным является желудочно-кишечное кровотечение [1—3]. Дисфункция желудочно-кишечного тракта может повлечь за собой развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [4].

В развитии повреждения слизистой оболочки желудка участвуют различные механизмы. Известно, что у кардиохирургических больных имеет место дисбаланс в системе гуморальных вазоактивных веществ, к числу которых относятся вазоконстриктор эндотелин-1 (ЭТ-1) и вазодилататор оксид азота (NO) [5—10]. NO является одним из ключевых звеньев в патофизиологии окислительного стресса и, в частности, в процессе ишемии-реперфузии в слизистой оболочке желудка при кардиохирургических операциях с применением ИК [7, 11—13]. NO подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [13]; следовательно, уменьшение его активности вызывает вазоконстрикцию и тромбоз [14]. Избыток NO подавляет эндотелиальную NO-синтазу и повреждает клетки эндотелия, усиливает сосудистую проницаемость, формирует отек и последующее развитие воспалительной реакции [15—18]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что наблюдается при ишемической болезни сердца [11, 15]. Нарушение регионарного кровообращения (ишемия, венозная застой) также может привести к ЭД [5].

Диагностика абдоминальных осложнений у кардиохирургических больных затруднена в связи с невозможностью полноценного контакта с пациентом в послеоперационном периоде, обусловленной длительной искусственной вентиляцией легких, необходимостью применения седативных препаратов и наркотических анальгетиков, а также тем, что клиническая симптоматика часто неспецифична и не имеет классической кар-

тины [1, 19]. Учет всех известных факторов риска развития гастродуоденального кровотечения позволяет определить лишь вероятность развития этого осложнения [20, 21], поэтому превентивное назначение антисекреторной терапии наиболее распространено у всех больных (антагонисты средства, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы) [19, 20, 22]. Авторы ряда публикаций профилактическую антисекреторную терапию, назначаемую всем больным без исключения, называют необоснованной, так как она может вызвать значительное торможение кислотопродукции, нарушать естественный процесс пищеварения (желудочную фазу гидролиза нутриентов), способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста, нозокомиальных пневмоний, замедлять восстановление моторики, аппетита и саногенез [22—25]. В связи с этим актуальным являются поиск достоверных предикторов гастродуоденальных осложнений, возникающих в периоперационном периоде, и разработка индивидуального подхода к профилактике и лечению указанных осложнений у кардиохирургических больных [1, 2, 21].

Цель исследования — оценить значимость общей гипоксической пробы, интрагастральной pH-метрии и ЭД при прогнозировании риска гастродуоденальных осложнений у кардиохирургических больных.

### Материал и методы

Проспективное исследование, одобренное этическим комитетом, выполнено в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ «НИИ кардиологии» (Томск) в 2012—2013 гг. В исследование включено 30 больных, перенесших операцию реваскуляризации миокарда в условиях ИК, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования были хроническая почечная и печеночная недостаточность, синдром Золлингера—Эллисона, онкологическое заболевание на момент обследования, ишемическая болезнь сердца в сочетании с приобретенными пороками сердца, резекция желудка.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа, n = 30
Средний возраст, годы ( $C \pm S_x$ )	54 ± 5
Мужской пол, n (%)	19 (63,3)
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup> ( $X \pm S_x$ )	1,86 ± 0,15
Артериальная гипертензия	
II стадии, n (%)	9 (30)
III стадии, n (%)	21 (70)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	26 (86,7)
Фракция выброса левого желудочка, % ( $X \pm S_x$ )	48 ± 3,6

У всех больных проводили общую гипоксическую пробу (ОГП), которая представляла собой сеанс дыхания гипоксической газовой смесью с 10% содержанием кислорода (ГГС-10) в дыхательной смеси в течение 40 мин. Кислотопродуцирующую функцию слизистой оболочки желудка и ее ульцерогенный потенциал определяли во время пробы путем измерения интрагастрального pH с использованием портативного ацидогастрометра «АГМ-03» (НПП «Исток-Система», Россия) и специальных трехканальных зондов-электродов. Высокую степень риска развития гастродуоденальных осложнений (положительная проба) предполагали при значении интрагастрального pH ниже 4,0 после 40 мин дыхания ГГС-10. Низкую степень риска (отрицательная проба) предполагали при стабильном уровне pH [26]. Профилактическую антисекреторную терапию (омепразол по 40 мг/сут 7—10 дней до операции) назначали больным с высокой степенью риска развития гастродуоденальных осложнений. По классификации EuroSCORE [27] больные отнесены к категории средней и высокой степени операционного риска — 2—6 баллов (1,51—5,89%). Хирургическое вмешательство у всех больных не различалось по характеру и выполнялось с применением стандартного анестезиологического протокола [28].

До операции у пациентов проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) и цветное дуоденальное сканирование чревного ствола. Оценивали общее количество желудочного содержимого за время операции, время до восстановления аппетита, нормализацию перистальтики кишечника при помощи аускультации и ультразвукового исследования, наличие или отсутствие тошноты, рвоты.

Этапы исследования: до операции, в конце операции, через 24 ч после операции. Определение pH-профиля желудочного содержимого осуществляли на всех этапах операции и в раннем послеоперационном периоде.

Исследование эндотелиальной дисфункции включало определение содержания ЭТ-1, эндогенного (NO<sub>2</sub> endo) и общего (NO<sub>2</sub> total) нитритов, нитрата (Nitrat). Плазменный уровень ЭТ-1 (1-21) определяли с помощью тест-системы фирмы Biomedica (Австрия), методом твердофазного иммуноферментного анализа, плазменный уровень общего NO, нитритов и нитратов — с помощью наборов R&D System (США).

Статистическую обработку результатов выполняли с применением интегрированной системы статистического анализа и обработки результатов Statistica 6.0 фирмы Stat Soft<sup>a</sup> Inc., США, 1984—2001. Результаты представляли как среднее и среднеквадратическое отклонение ( $X \pm S_x$ ). Для подтверждения статистической значимости полученных данных считали достаточным значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По данным ФГДС, у 19 (63,3%) больных выявлены патологические изменения желудочно-кишечного тракта. Катаральные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены у 11 (36,7%) пациентов, рубцовые изменения желудка и двенадцатиперстной кишки — у 3 (10%), атрофический гастрит — у 5 (16,6%); патологических изменений желудочно-кишечного тракта не выявлено у 11 (36,7%) обследованных.

В группу низкого риска развития гастродуоденальных осложнений включено 17 (56,7%) пациентов с отрицательным результатом пробы с ГГС-10, которым антисекреторную терапию не назначали, в группу высокого риска гастродуоденальных осложнений — 13 (43,3%) пациентов с положительным результатом пробы с ГГС-10, которым назначили курс профилактической антисекреторной терапии — омепразол в дозе 40 мг/сут (табл. 2).

У 25 пациентов в раннем послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Длительность ИК у больных без осложнений составила 79,2 ± 8,6 мин, окклюзии аорты — 57,9 ± 7,7 мин. Пробуждение пациентов в послеоперационной палате происходило через 2—4 ч после операции, восстановление самостоятельного дыхания — через 4—7 ч. При плановом течении (отсутствие хирургических осложнений, адекватное количество отделяемого по дренажам, ясное сознание, спонтанное дыхание, нормальные лабораторные показатели, нормальный показатель интрагастрального pH, удовлетворительная самооценка состояния) пациентов переводили в общую палату на 2-е сутки после операции.

Желудочное кровотечение произошло у 2 пациентов, СПОН развился у 3 пациентов. Методами ФГДС вери-

Таблица 2. Изменение значения интрагастрального pH при проведении общей гипоксической пробы с ГГС-10 (M ± σ)

Результаты ФГДС до операции	Группа высокого риска (n = 13)		Группа низкого риска (n = 17)	
	до ОГП	после ОГП	до ОГП	после ОГП
Без патологии	5,2 ± 1,6	2,2 ± 0,4*	5,4 ± 1,0	4,6 ± 0,8
Катаральные изменения	4,9 ± 1,3	2,7 ± 0,8*	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,9
Рубцовые изменения	4,8 ± 0,8	2,3 ± 0,9*	5,1 ± 1,1	4,4 ± 0,8

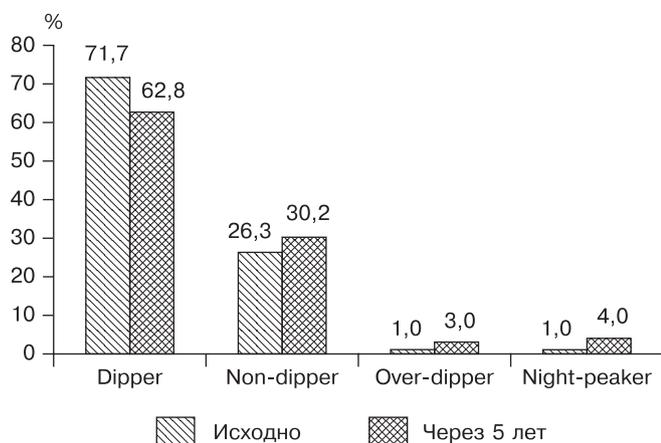
Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до ОГП.

Таблица 3. Характеристика маркеров функции эндотелия в периоперационном периоде ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Желудочно-кишечное кровотечение ( $n = 2$ )	СПОН ( $n = 3$ )	Без осложнений ( $n = 25$ )
Лактат, ммоль/л:			
в начале операции	$1,25 \pm 0,21$	$1,5 \pm 0,26$	$0,94 \pm 0,09$
	$2,8 \pm 0,25^*$	$1,78 \pm 0,81$	$1,56 \pm 0,19$
в конце операции	$1,85 \pm 0,21$	$2,07 \pm 0,77$	$1,6 \pm 0,13$
через 24 ч после операции	$1,35 \pm 0,54^*$	$3,73 \pm 0,83^*$	$1,3 \pm 0,11$
ЭТ-1, фмоль/л:			
до операции	$17,01 \pm 3,5^*$	$0,37 \pm 0,15$	$1,83 \pm 0,64$
в конце операции	$17,23 \pm 4,1^*$	$0,48 \pm 0,18$	$1,53 \pm 0,66$
через 24 ч после операции	$8,68 \pm 6,58^*$	$6,05 \pm 2,95^*$	$1,57 \pm 0,66$
Nitrat, мкмоль/мл:			
до операции	$24,54 \pm 5,3$	$15,91 \pm 7,34$	$25,39 \pm 2,86$
в конце операции	$23,24 \pm 6,1$	$4,07 \pm 2,03$	$18,83 \pm 1,59$
через 24 ч после операции	$19,54 \pm 3,47$	$69,45 \pm 17,27$	$19,85 \pm 2,4$
NO <sub>2</sub> endo, мкмоль/мл:			
до операции	$0,73 \pm 0,21$	$1,28 \pm 0,82$	$1,315 \pm 0,23$
в конце операции	$0,76 \pm 0,19$	$0,24 \pm 0,12$	$1,12 \pm 0,22$
через 24 ч после операции	$1,57 \pm 0,39$	$0,56 \pm 0,01$	$1,37 \pm 0,24$
NO <sub>2</sub> total, мкмоль/мл:			
до операции	$13 \pm 4,3$	$9,23 \pm 3,21$	$13,98 \pm 1,45$
в конце операции	$12,38 \pm 3,8^*$	$2,28 \pm 1,54$	$10,53 \pm 0,83$
через 24 ч после операции	$11,34 \pm 1,34$	$35,29 \pm 8,64^*$	$11,28 \pm 1,17$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем у пациентов без осложнений.

фицированы эрозивно-геморрагический гастрит, кровоточащие эрозии (FIIa-b). Пациенты после операции получали антиагрегантную и антикоагулянтную терапию по поводу предшествовавшего стентирования коронарной артерии; у 2 проводили внутриаортальную баллонную контрапульсацию в течение 3—5 дней; 4 перенесли длительное ( $176 \pm 14,4$  мин) ИК, время ишемии миокарда —  $145 \pm 8,6$  мин; 1 пациент получал заместительную терапию на фоне продленной искусственной вентиляции легких (12 сут). Проводили эндоскопический гемостаз и медикаментозное лечение, включая препараты донорской крови.



Уровень ЭТ-1 в плазме крови в периоперационном периоде у разных категорий больных.

Проведенные исследования показали, что на дооперационном этапе у больных с развившимся впоследствии желудочно-кишечным кровотечением уровень ЭТ-1 составил  $17,01 \pm 3,5$  фмоль/л, у больных без осложнений —  $1,83 \pm 0,6$  фмоль/л. Уровень ЭТ-1 в конце операции составил  $17,23 \pm 4,1$  фмоль/л у больных с осложнением и  $1,53 \pm 0,6$  фмоль/л у больных без осложнений. Через 24 ч после операции у больных с желудочно-кишечным кровотечением уровень ЭТ-1 составил  $8,68 \pm 6,45$  фмоль/л. На фоне СПОН уровень ЭТ-1 составил  $6,05 \pm 5,02$  фмоль/л, у больных без осложнений —  $1,57 \pm 3,3$  фмоль/л (см. рисунок, табл. 3).

Уровень лактата у пациентов до операции не имел статистически значимых различий. На этапе перфузии у больных с развившимся в раннем послеоперационном периоде желудочно-кишечным кровотечением концентрация лактата составляла  $2,8 \pm 0,25$  ммоль/л. У больных без осложнений этот показатель во время ИК составил  $1,56 \pm 0,19$  ммоль/л. Через 24 ч после операции у больных с клиническими признаками СПОН уровень молочной кислоты был достоверно выше, чем у больных без осложнений ( $3,7 \pm 0,8$  и  $1,3 \pm 0,57$ ) ммоль/л, что сохранялось и на 2-е сутки после операции. Такие изменения сочетались с высоким уровнем общего NO<sub>2</sub>, чего не отмечено нами в группе больных с неосложненным течением послеоперационного периода ( $35,28 \pm 8,4$  и  $11,27 \pm 1,1$  ммоль/л).

Дефицит буферных оснований также различался у больных с осложнениями и без них:  $-2,0 \pm 0,2$  и  $0,7 \pm 0,3$  соответственно. Уровень нитрата при СПОН к концу

операции был значительно ниже нормы, а через 24 ч повышался в 17 раз (см. табл. 3).

Уровень эндогенного NO<sub>2</sub> имел четкую взаимосвязь с дефицитом буферных оснований во время ИК ( $r=0,52$ ,  $p=0,005$ ) и с уровнем гемоглобина в конце операции ( $r=0,76$ ,  $p=0,001$ ). Через сутки после хирургического вмешательства уровень общего NO<sub>2</sub> коррелировал с уровнем дефицита буферных оснований ( $r=0,32$ ,  $p=0,08$ ) и уровнем лактата ( $r=0,43$ ,  $p=0,02$ ).

У больных со стенозом чревного ствола более 50% и положительной ОГП через 6 ч после операции наблюдалось повышение кислотности желудочного сока ( $p=0,05$ ), несмотря на профилактическую терапию, а через 24 ч после операции отмечен повышенный уровень ЭТ-1, общего NO<sub>2</sub> и лактата.

У больных с клинической картиной СПОН показатель по шкале Euroscore составлял  $6 \pm 1$  балл, у пациентов без осложнений —  $3,24 \pm 0,3$  балла ( $p=0,03$ ). Между показателями по Euroscore и уровнем ЭТ-1 в конце операции показатель  $r$  составил  $0,75$  ( $p=0,0007$ ). Шкала Euroscore позволяет предсказать вероятность смертельного исхода, не уточняя причину тяжелого течения послеоперационного периода.

Вазоконстрикторный потенциал ЭТ-1 значительно выше, чем у ангиотензина II. Высокий уровень ЭТ-1 в плазме наблюдается при ишемии, гемодиализе, эссенциальной гипертензии. ЭТ-1 не накапливается в клетках эндотелия, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий [5, 7], которые в большом количестве имеют место во время ИК.

#### Сведения об авторах:

*Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, Томск*

*Отделение анестезии и реанимации*

Мандель Ирина Аркадьевна — врач анестезиолог-реаниматолог; e-mail: imandel@mail.ru

Киселев Валерий Олегович — д-р мед. наук., врач анестезиолог-реаниматолог.

Подоксенов Юрий Кириллович — д-р мед. наук, зав. отделением.

Невдах Антон Евгеньевич — клинический ординатор.

*Отделение сердечно-сосудистой хирургии*

Анищук Андрей Анатольевич — врач-эндоскопист.

Шипулин Владимир Митрофанович — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения.

*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск*

*Кафедра морфологии и общей патологии*

Суходоло Ирина Владимировна — д-р мед. наук., проф. зав. кафедрой.

Плешко Раиса Ивановна — д-р мед. наук., проф. кафедры.

Ляпунова Лилия Сергеевна — студентка 6-го курса медико-биологического факультета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Шипова Е.А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии. М.; 2004.
2. Мандель И.А., Киселев В.О., Шипулин В.М., Подоксенов Ю.К., Невдах А.Е. Метод профилактики гастродуоденальных осложнений при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013; 10(1): 8—14.
3. Mercado P., Farid H., O'Connell T.X., Sintek C. et al. Gastrointestinal complications associated with cardiopulmonary bypass procedure. Am.Surg. 1994; 60(10): 789—92.
4. Meakins J.L., Marshall J.C. The gastrointestinal tract: the "motor" of multiple organ failure. Arch. Surg. 1986; 121: 197—201.
5. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Каргавенко В.И. и др. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2003; 4: 11—3.
6. Brett S. J., Quinlan G.J., Mitchell J. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. Crit.Care Med. 1998; 26: 208—9.
7. Gemici B., Tan R., Ongut G., Izgut-Uysal V.N. Expressions of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric ischemia-reperfusion: Role of angiotensin II. J. Surg. Res. 2010; 161: 126—33.
8. Gontz-Jimenez J., Salgado A., Moncada S. L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. Crit. Care Med. 1995; 23: 253—8.
9. Lazaratos S., Kashimura H., Nakahara A. et al. L-arginine and endogenous nitric oxide protect the gastric mucosa from endothelin-1-induced gastric ulcers in rats. J. Gastroenterol. 1995; 30: 578—84.
10. Meeta J., LaRusso N.F., Gores G.J. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001; 281: 626—34.
11. Calatayud S., Barrachina D., Esplugues J.V. Nitric oxide: Relation

- to integrity, injury, and healing of the gastric mucosa. *Microscopy Res. Techn.* 2001; 53: 325—35.
12. **Абакумов М.М., Голиков П.П.** Оксид азота и свертывающая система крови в клинике. *Вестник Российской АМН.* 2005; 10: 53—7.
  13. **Lancaster J.R.** Nitric oxide in cells. *Am. Scient.* 1992; 80: 248—59.
  14. **Гуревич К.Г., Шимановский Н.Л.** Оксид азота: биосинтез, механизм действия, функции. *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии.* 2000; 29(4): 16—22.
  15. **Esper R.J., Nordaby R. A., Vilariño J.O.** et al. Review endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 5: 4—22.
  16. **Ueda K., Ueyama T., Yoshida K.** et al. Adaptive HNE-Nrf2-HO-1 pathway against oxidative stress is associated with acute gastric mucosal lesions. *J. Am. Physiol. Soc.* 2008; 295(3): 460—9.
  17. **Кравчун П.Г., Лапшина Л.А., Глебова О.В.** Эндотелиальная функция и кардиогемодинамика в кластерах, разделенных по уровню эндотелина-1, при остром инфаркте миокарда и позднем постинфарктном периоде. *Международный медицинский журнал.* 2012; 1: 22—7.
  18. **Титов В.Н.** Анатомические и функциональные основы эндотелийзависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. *Российский кардиологический журнал.* 2008; 1(69): 71—5.
  19. **Amorim M., Barkun A.N., Larocque M.** et al. In-hospital nonvariceal upper gastrointestinal bleeding following cardiac surgery: Patient characteristics, endoscopic lesions and prognosis. Volume 2012, Article ID 196982, p. 1—5.
  20. **Bhat M., Larocque M., Amorim M.** et al. Prediction and prevention of upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery: a case control study. *Can. J. Gastroenterol.* 2012; 26(6): 340—4.
  21. **Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А.** и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: Методические рекомендации. М.; 2004.
  22. **Лапина Т.Л.** Безопасность ингибиторов протонной помпы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009; 4: 22—8.
  23. **Moayyedi P., Leontiadis G.I.** The risks of PPI therapy. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 132—9.
  24. **Shin J.-S., Abah U.** Is routine stress ulcer prophylaxis of benefit for patients undergoing cardiac surgery? *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2012; 1: 1—6.
  25. **Fan H., Zheng Z., Feng W.** et al. Risk factors and prevention of upper gastrointestinal hemorrhage after a coronary artery bypass grafting operation. In: *Surgery today.* 2010: 931—5.
  26. **Подоксенев Ю.К., Свирко Ю.С., Шипулин В.М., Мандель И.А., Безносков А.О.** Способ предоперационного прогнозирования язвенных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических больных. Патент РФ № 2404712. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 27.11.10, Бул. № 33.
  27. **Roques F., Nashef S.A., Michel P.** et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 15(6): 816—22.
  28. **Бунятян А.А.,** ред. *Справочник по анестезиологии и реаниматологии.* М.: Медицина; 2005.
  29. **Fagan K.A., Morrissey B., Fouty B.W.** et al. Upregulation of nitric oxide synthase in mice with severe hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Respir. Res.* 2001; 2(5): 306—13.
  - nitric oxide by peripheral blood leukocytes in health and disease. *Pat. fiziologija i eksperim. terapija.* 2003; 4: 11—3 (in Russian).
  6. **Brett S.J., Quinlan G.J., Mitchell J.** Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Crit.Care Med.* 1998; 26: 208—9.
  7. **Gemicic B., Tan R., Ongut G., Izgut-Uysal V.N.** Expressions of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric ischemia-reperfusion: Role of angiotensin II. *J. Surg. Res.* 2010; 161: 126—33.
  8. **Gomtz-Jimenez J., Salgado A., Moncada S.** L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 253—8.
  9. **Lazaratos S., Kashimura H., Nakahara A.** et al. L-arginine and endogenous nitric oxide protect the gastric mucosa from endothelin-1-induced gastric ulcers in rats. *J. Gastroenterol.* 1995; 30: 578—84.
  10. **Meeta J., LaRusso N.F., Gores G.J.** Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 281: 626—34.
  11. **Calatayud S., Barrachina D., Esplugues J.V.** Nitric oxide: Relation to integrity, injury, and healing of the gastric mucosa. *Microscopy Res. Techn.* 2001; 53: 325—35.
  12. **Abakumov M.M., Golikov P.P.** Nitric oxide and blood coagulation system in clinic. *Vestnik Rossijskoj AMN.* 2005; 10: 53—7 (in Russian).
  13. **Lancaster J.R.** Nitric oxide in cells. *Am. Scient.* 1992; 80: 248—59.
  14. **Gurevich K.G., Shimanovskij H.L.** Nitric oxide: biosynthesis, mechanism of action, the function. *Vopr. biol. mediciny i farm. himii.* 2000; 29(4): 16—22 (in Russian).
  15. **Esper R.J., Nordaby R.A., Vilariño J.O.** et al. Review endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 5: 4—22.
  16. **Ueda K., Ueyama T., Yoshida K.** et al. Adaptive HNE-Nrf2-HO-1 pathway against oxidative stress is associated with acute gastric mucosal lesions. *J. Am. Physiol. Soc.* 2008; 295(3): 460—9.
  17. **Kravchun P.G., Lapshina L.A., Glebova O.V.** Endothelial function and cardiohemodynamics in clusters, separated by the level of endothelin-1 in acute myocardial infarction and late post-MI. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2012; 1: 22—7 (in Russian).
  18. **Titov V.N.** Anatomical and functional basis of endothelium-dependent vasodilation, nitric oxide and endothelin. *Ros. kardiologicheskij zhurnal.* 2008; 1(69): 71—5 (in Russian).
  19. **Amorim M., Barkun A.N., Larocque M.** et al. In-hospital nonvariceal upper gastrointestinal bleeding following cardiac surgery: Patient characteristics, endoscopic lesions and prognosis. Volume 2012, Article ID 196982, p. 1—5.
  20. **Bhat M., Larocque M., Amorim M.** et al. Prediction and prevention of upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery: a case control study. *Can. J. Gastroenterol.* 2012; 26(6): 340—4.
  21. **Gel'fand B.R., Martynov A.N., Gur'janov V.A.** et al. Prevention of stress injuries of the upper gastrointestinal tract in critically ill patients: *Metodicheskie rekomendacii.* Moscow; 2004. (in Russian).
  22. **Lapina T.L.** Safety of proton pump inhibitors. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2009; 4: 22—8 (in Russian).
  23. **Moayyedi P., Leontiadis G.I.** The risks of PPI therapy. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 132—9.
  24. **Shin J.-S., Abah U.** Is routine stress ulcer prophylaxis of benefit for patients undergoing cardiac surgery? *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2012; 1: 1—6.
  25. **Fan H., Zheng Z., Feng W.** et al. Risk factors and prevention of upper gastrointestinal hemorrhage after a coronary artery bypass grafting operation. In: *Surgery today.* 2010: 931—5.
  26. **Podoksenov Ju.K., Svirko Ju.S., Shipulin V.M., Mandel' I.A., Beznosov A.O.** The method of preoperative prediction of ulcer complications in the gastrointestinal tract in cardiac surgical patients. Patent RF № 2404712. Registered in the State Register of Inventions RF 27.11.10, Bul. № 33 (in Russian).
  27. **Roques F., Nashef S.A., Michel P.** et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 15(6): 816—22.
  28. **Bunjatjan A.A.,** ed. *Handbook of anesthesiology and critical care medicine.* Moscow: Medicina; 2005 (in Russian).
  29. **Fagan K.A., Morrissey B., Fouty B.W.** et al. Upregulation of nitric oxide synthase in mice with severe hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Respir. Res.* 2001; 2 (5): 306—13.

## REFERENCES

1. **Bokerija L.A., Jarustovskij M.B., Shipova E.A.** Acute gastroduodenal bleeding in cardiovascular surgery. Moscow.; 2004 (in Russian).
2. **Mandel' I.A., Kiselev V.O., Shipulin V.M., Podoksenov Ju.K., Nevдах А.Е.** The method of prevention of gastroduodenal complications in coronary artery bypass surgery. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2013; 10(1): 8—14 (in Russian).
3. **Mercado P., Farid H., O'Connell T.X., Sintek C.** et al. Gastrointestinal complications associated with cardiopulmonary bypass procedure. *Am.Surg.* 1994; 60(10): 789—92.
4. **Meakins J.L., Marshall J.C.** The gastrointestinal tract: the “motor” of multiple organ failure. *Arch. Surg.* 1986; 121: 197—201.
5. **Golikov P.P., Nikolaeva N.Ju., Kartavenko V.I.** et al. Generation of

Поступила 28.10.13