

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, ПРЕНЕСШИХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКУЮ ОПЕРАЦИЮ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кранин Д.Л., Казаков С.П., Федорова Н.И., Назаров Д.А.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко

УДК: 616.34:574.43:616.12-089:612.172.5

Резюме

В статье приведены результаты литературного обзора современного состояния проблемы микробиологических нарушений кишечника у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце. Рассмотрен патогенез развития изменений микробиоценоза кишечника и методы коррекции этого состояния. Изложена роль кишечника в развитии послеоперационных осложнений в кардиохирургии.

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, ишемия, эндотоксин.

CHANGES INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY UNDER EXTRACORPORAL CIRCULATION

Kranin D.L., Kazakov S.P., Fedorova N.I., Nazarov D.A.

This paper describes a study of changes of intestinal microflora after cardiosurgery. We performed pathogenesis this changes and methods of correction postoperative disbiosis. Presented main factors causing the development of bacterial complications in the gastrointestinal tract in the early postoperative period.

Keywords: intestinal disbiosis, ischemia, endotoxin.

Проблема микробиологических нарушений кишечника приобретает в современной медицине все большую актуальность, в том числе в кардиохирургической практике. Каждый год в мире проводится более 800 000 реваскуляризаций миокарда, из них более 80% в условиях искусственного кровообращения (ИК) [13]. Высокая инвазивность таких операций отражается и на функциональном состоянии кишечника, приводя к дисбалансу собственной ему микробиоты.

Из 26 оперированных кардиохирургических пациентов гипоперфузия слизистой кишечника регистрировалась к концу операции в 16 случаях (62%) (Mythen M.G., 1993) [33].

Интерес к роли кишечника в возникновении послеоперационных осложнений менялся в течение последних десятилетий. Однако последние исследования доказывают роль кишечника в развитии послеоперационных осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности [24].

В 1993 г. Ваце А.Е. и соавт. проанализировали 5924 пациентов после кардиохирургических операций в St. Louis University Hospital, синдром полиорганной недостаточности развился у 128 больных, смертность при нем составила 78% [15]. По данным Шевченко Ю.Л. с соавт. (2009) синдром полиорганной недостаточности после операций с ИК наблюдается у 11% больных, а летальность при нем достигает 41% [10].

Часть осложнений в кардиохирургии связана с микробиологическими нарушениями кишечника в результате воздействия на пациента серьезных повреждающих факторов, экзогенной и эндогенной природы: хирургическая травма, контакт крови с чужеродной поверхностью контура аппарата ИК, интраоперационное нарушение микроциркуляции и вызванная им ишемия, ослабление резистентности макроорганизма, спровоцированное как болезнью, так медикаментозной терапией и системным

влиянием ИК, изменение качества и характера питания во внутрибольничных условиях [1].

Применение ИК, с одной стороны, позволяет оперировать на открытом сердце, с другой – неизбежно приводит к серьезным патофизиологическим нарушениям. Возникающее во время операции снижение объема циркулирующей крови сопряжено с тканевой гипоксией внутренних органов, в том числе кишечника и отражается на его микробиологическом благополучии [17]. Отсутствие механизма саморегуляции кровяного давления в кишечнике приводит к тому, что эпителиальные клетки кишечных ворсин оказываются весьма чувствительны к гипоксии. Местные гемодинамические нарушения и ишемия во время операции, оказывая пагубное воздействие на кишечный эпителий, могут привести к некрозу эпителиальных клеток [24]. Более того, в результате устойчивой вазоконстрикции, гипоперфузия внутренних органов наблюдается даже после восстановления центральной гемодинамики [9, 36]. Таким образом, гемодинамические нарушения кишечника вследствие операции в условиях ИК, являются причиной кишечной дисфункции и дисбиоза [35]. Любое патологическое состояние, сопровождающееся снижением перфузии и ишемией кишечной стенки, ведет к потере ее барьерной функции с последующей транслокацией бактерий, бактериальных продуктов, таких как эндотоксин (липополисахарид) из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, кровь и внутренние органы [2, 31, 34, 38]. Транслокация приводит к местной активации иммунокомпетентных клеток, выбросу цитокинов и других медиаторов воспаления [40]. Повреждение слизистой усугубляется, происходят дальнейшие микроциркуляторные нарушения, индуцируя и усиливая поражение других органов [12, 16]. Это осложняет течение ССВО и приводит к дальнейшему повышению кишечной проницаемости [11, 27]. Порочный круг, в котором кишечник играет ключевую роль, замыкается.

Очевидно, что повышение проницаемости кишечной стенки и бактериальная транслокация играют важную роль в развитии синдрома полиорганной недостаточности.

В отечественной и зарубежной литературе описываются многочисленные лабораторные исследования, свидетельствующие о повышении проницаемости кишечной стенки и транслокации после кардиохирургических операций.

Так, значительное снижение IgG и IgM EndoCAB (Endotoxin-core antibody) были зафиксированы при аортокоронарном шунтировании (Barclay G.R, 1990), резекции аневризмы аорты (Halliday M.I., 1994), протезировании клапанов (Hamilton-Davies C., 1998) [14, 24, 26]. Снижение показателей EndoCAB в результате специфического связывания с эндотоксином выступает как доказательство системного освобождения эндотоксина после кардиохирургических операций [29, 37]. Источником эндотоксина (липополисахарида) – основного компонента внешней оболочки грамотрицательных бактерий – выступает кишечник. Следовательно, при дисбиозе кишечника и массовой гибели микроорганизмов происходит высвобождение эндотоксина. Барьерная функция кишечника, которая должна предотвращать проникновение потенциально опасной флоры в кровоток, после кардиохирургической операции – нарушена, что приводит к транслокации ЛПС, а иногда и целых бактерий, из кишечника в близлежащие лимфоузлы и кровь.

В другом исследовании (Rothenburger M., 2001), которое включало 100 пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда с ИК, также показано снижение показателей EndoCAB во время и после операции, связанное с эндотоксемией [38].

Таким образом, снижение значений EndoCAB при кардиохирургических операциях подтверждает факт микробиологических нарушений кишечника, снижения его барьерной функции и транслокации бактериальных компонентов. В данном случае показатели EndoCAB выступают в роли маркера эндотоксического воздействия. Кроме того, степень падения IgG и IgM EndoCAB имеет прогностическое значение исхода операции и адекватности терапии, что подтверждается различными клиническими исследованиями [18, 30, 32, 33]. Интересно, что исследование (Eugene W, 2006), которое включало 475 пациентов после реваскуляризации миокарда с ИК, доказало взаимосвязь низких значений EndoCAB до операции и более низкой пятилетней выживаемости [22].

Braun J. с соавт. (2007) провели проспективное исследование, в которое было включено 146 больных после реваскуляризации миокарда с ИК, снижение значений EndoCAB было более значительным в группе пациентов, у которых впоследствии развивался синдром ПОН [17].

Таким образом, освобождение эндотоксина в кишечнике рассматривается в настоящее время как пусковой механизм запуска ССВО [15, 17, 20, 41], при эндотоксемии усиливается выброс цитокинов, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,

происходит активация комплемента, плазминогена, нейтрофилов, синтеза брадикинина и гиперкоагуляции [5, 21, 35, 41]. Низкие значения предоперационного EndoCAB имеют плохое прогностическое значение для пациентов после кардиохирургических операций [23, 25].

По литературным данным, изменения в кишечнике у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда с ИК, могут включать как атрофию слизистой, стрессовые изъязвления, так и микробиологические нарушения, синдром бактериального роста, ухудшение барьерной функции, повышение проницаемости и бактериальной транслокации кишечника. Послеоперационное нарушение микробиологического равновесия кишечника, и как следствие активация условно-патогенной микрофлоры (УПМ) может существенно осложнить течение основного заболевания и заметно отсрочить выздоровление.

Согласно отраслевым стандартам «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004 от 09.06.2003) дисбактериоз кишечника определен как клинико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами [6].

Нарушение нормальной микрофлоры кишечника после операций характеризуется исчезновением или снижением числа облигатных ее представителей и увеличением популяционного уровня УПМ (энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida* и др.) В итоге такие микробные дисбиозные ассоциации не в состоянии выполнить защитные и физиологические функции в кишечнике, которые они осуществляли в условиях нормобиоценоза [1, 7].

Строение стенки кишечника



Рис. 1. Строение стенки кишки

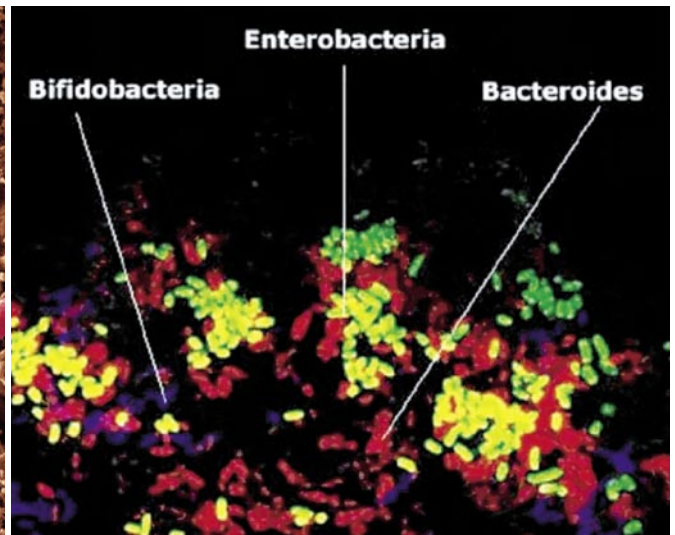


Рис. 2. Микрофлора кишечника

Синдром бактериального роста характеризуется увеличением УПМ в тонкой кишке. При этом многие микроорганизмы кишечника оказываются потенциально патогенными возбудителями, способными вызывать при изменении места обитания локальное или системное повреждающее действие [3]. Клинически это может протекать в виде диареи и синдрома нарушенного кишечного всасывания.

В условиях пониженной резистентности макроорганизма определенные виды УПМ, достигшие популяционного уровня 10^5 – 10^6 КОЕ/мл формируют ассоциации, объединенные в бактериальные биопленки, способные инициировать инфекционный процесс. УПМ, обладая определенными механизмами адгезии и способностью к синтезу ряда ферментов патогенности, может вызвать воспалительный процесс. В настоящее время установлено, что такая УПМ кишечника как *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp. выступают в роли возбудителей гнойно-воспалительных инфекций, обладают рядом различных факторов патогенности и способностью формировать биопленки. Эти микроорганизмы могут служить причиной внекишечной локальной и генерализованной инфекций [1, 3].

Анализ, проведенный в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, (О.В. Воронина, 2008) 85 больных, прооперированных на органах желудочно-кишечного тракта показал развитие дисбиоза в 100% случаях: I степень дисбиоза встречалась – в 20% случаях, II степень – в 50% случаях, III степень – в 30% случаях. Анализ результатов исследования состава микрофлоры показал выраженные изменения как аэробного, так и анаэробного состава кишечного биоценоза. УПМ выявлялась в количествах, превышающих допустимые: *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. и гемолитическая *Escherichia coli* – в разведениях 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, *Proteus* spp. – в 10^5 – 10^8

КОЕ/мл, *Enterococcus* spp. – в 10^7 – 10^9 КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* – в 10^3 – 10^8 КОЕ/мл, дрожжевые грибы рода *Candida* – в 10^5 КОЕ/мл. В ассоциациях встречались разнообразные сочетания грамотрицательной, грамположительной флоры и грибов. Среди УПМ преобладали микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*; они выявлены примерно у 85% и 84,78% больных наблюдаемых групп. Реже выделялись кокки и грибы. Содержание представителей бифидо- и лактофлоры было снижено – в разведениях 10^4 – 10^6 КОЕ/мл [4].

Микроэкологические изменения могут явиться причиной, как дисфункции желудочно-кишечного тракта, так и тяжелых нарушений состояния больного. При дисбиозе метаболиты УПМ поддерживают раздраженное состояние кишечника, способствуют нарушению гидролиза сахаров, жиров, белков. Это приводит к снижению pH в кишечнике и относительной ферментативной недостаточности из-за инактивации пищеварительных ферментов. Избыточный рост УПМ – важный фактор синдрома нарушенного кишечного всасывания.

Нейротрансмиттеры, вырабатываемые микрофлорой кишечника при дисбиозе, воздействуя на эпителий, изменяют секрецию (в том числе ферментов), моторику кишки и висцеральную чувствительность (болевой порог на растяжение кишки). В результате у больного возникает кишечный спазм, замедление или ускорение моторики, тяжесть которых усугубляется массивной медикаментозной терапией и приемом непривычной пищи. Основными симптомами дисбактериоза выступают постоянные или рецидивирующие боли, тошнота, изменение частоты (более 3 раз в день или менее 3 раз в неделю) и консистенции стула (плотный, жидкий, водянистый, фрагментированный), вздутие живота или чувство распирания. Возможны изменения акта дефекации (необходимость длительного натуживания, неотложные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника), выделение слизи во время дефекации. У некоторых больных появляется головная боль,

депрессия, беспокойство, снижение аппетита, нарушение сна, потливость, чувство нехватки воздуха, учащенное мочеиспускание, субфебрильная температура.

Обсуждая вопросы микроэкологических нарушений в кардиохирургической практике, надо отдельно выделить антибиотико-ассоциированную диарею как вариант дисбиотического состояния. По данным эпидемиологических исследований, появление симптомов антибиотико-ассоциированной диареи (ААД), как во время проведения антибактериальной терапии, так и в течение 2 месяцев после ее завершения, отмечено у 5–62% пациентов в общей популяции населения (McFarland LV, Dig. Dis, 1998). Согласно общепринятому определению ААД – это три или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств. Антибиотико-индуцированная диарея не всегда связана с *Clostridium difficile*, синдром полиэтиологичен и сопровождается существенным изменением нормальной микрофлоры кишки. При ААД общая колонизация слизистой оболочки тонкой кишки увеличивается в 2–5 раз.

Микроэкологические нарушения кишечника могут явиться причиной гнойно-септических осложнений.

Исходя из выше изложенного, дальнейшее изучение проблемы микроэкологических нарушений кишечника у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, представляется весьма актуальным. Обнаружение условно-патогенных и патогенных штаммов бактерий позволяет направленно регулировать биоценоз желудочно-кишечного тракта, добиться раннего восстановления его физиологических функций и предупредить развитие осложнений, что определяет практическую ценность качественного ведения восстановительного периода.

Рассматривая эту взаимосвязь кишечных изменений и послеоперационных осложнений, стоит задуматься о профилактических мероприятиях для поддержания кишечника и полноценной барьерной функции, что

особенно важно при кардиохирургических операциях в условиях ИК, когда развитие воспалительных изменений в кишечнике спровоцировано нарушениями микроциркуляции.

Профилактические мероприятия могут включать введение вспомогательных веществ для поддержания нормальной функции кишечника. Так, некоторые исследования показывают, что энтеральное питание, включающее глютамин, восстанавливает функциональное состояние кишечника, тем самым улучшая прогноз [39]. В лабораторных и клинических исследованиях глютамин восстанавливает проницаемость кишечной стенки после оперативных вмешательств [42]. Кроме того, глютамин снижает проявления ССВО за счет восстановления кишечного эпителия и снижения выброса медиаторов воспаления [19]. Критические состояния приводят к истощению глютамина в плазме, степень снижения которого коррелирует с показателем смертности. Недавние исследования свидетельствуют о способности глютамина ускорять выздоровление и снижать продолжительность пребывания в стационаре [43]. За последнее десятилетие клинические испытания введения глютамина при критических состояниях продемонстрировали многочисленные преимущества глютамина: восстановление кишечного барьера, снижение выброса цитокинов, нормализация иммунных функций клеток, снижение смертности, продолжительности пребывания в стационаре, ускорение выздоровления [19, 28].

Перспективным методом профилактики дисбиотических нарушений и коррекции уже развившегося послеоперационного дисбиоза является пероральное применение пробиотиков. Согласно результатам исследования, проведенного в ЦИТО им. Н.Н. Приорова РАМН О.В. Савостьяновой, пероральный прием пробиотиков в послеоперационном периоде способствует значительному снижению случаев лабораторно доказанного дисбиоза, уменьшению клинических симптомов дисбиоза, снижению числа случаев гнойно-септических осложнений и антибиотико-ассоциированного колита [8]. Методы периоперационной коррекции кишечного дисбиоза после кардиохирургических операций в настоящее время в периодической литературе не описаны и требуют изучения.



Рис. 3. Некротические изменения всех слоев стенки тонкой кишки вследствие ишемии (макропрепарат)

Литература

1. Бюел Е.А., Куваева И.Б. Дисбактериозы кишечника и их клиническое значение // *Клин. мед.* – 1986. – Vol. 11. – Р. 37–44.
2. Бондаренко В.М., Лиходеев В.Г., Яковлев М. Ю., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // *Журн. микробиол.* – 2002. – Vol. 2. – Р. 83–89.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР, 2006. – 304 с.
4. Воронина О.В. Способ коррекции дисбиоза кишечника после хирургического вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта // *Terra medica* – 2008. – Vol. 52.
5. Матвеев С.А. Состояние тромбоцитарного гемостаза и его коррекция при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988. – 214 с.
6. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91500.11.0004-2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).

7. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // Рус. мед. журн. – 1998. – Vol. 18. – P. 1170–1173.
8. Савостьянова О.В. Микробиоценоз кишечника и его коррекция у травматолого-ортопедических пациентов в гнойно-септическими осложнениями. Диссертация на соискание степени кандидата биологических наук. 2006.
9. Соколова О.В. Факторы, определяющие возникновение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Вестник Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7. – № 1 – С. 120–125.
10. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Федотов П. А. и соавт. Факторы риска возникновения ишемических осложнений при коронарном шунтировании. Бюлл. НЦССХ им. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»/ Тез. докл. – 2010. – Т. 11, № 6 – 58 с.
11. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии // Издание РАЕН. – 2009, 273 с.
12. Alexander J.W., Boyce S.T., Babcock G.F., et al. The process of microbial translocation // Ann. Surg. – 1990. – Vol. 212. – P. 496–510.
13. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2005 update// www.americanheart.org. – 2005.
14. Barclay G.R. Antibodies to endotoxin in health and disease // Rev Med Microbiol. – 1990. – Vol. 1. – P. 133–142.
15. Baue A.E. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients // Ann Thorac Surg. – 1993. – Vol. 55. – P. 822–829.
16. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. // Trends Microbiol. – 1995. – Vol. 3. – P. 149–154.
17. Braun J., Buhner S., Kastrup M. et al. Barrier function of the gut and multiple organ dysfunction after cardiac surgery // J Int Med Res. – 2007. – Vol. 35. – P. 72–83.
18. Clements W., Halliday M., Erwin P. et al. Conclusive evidence for endotoxaemia in biliary obstruction // Gut – 1993. – Vol. 34. – P. 56–58.
19. Coeffier M., Déchelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome // Am J Crit Care – 2008. – Vol. 24. – P. 190–197.
20. Danner R.L., Elin R.J., Hosseini J.M., et al. Endotoxemia in human septic shock // Chest. – 1991. – Vol. 99. – P. 169–175.
21. Dolan S., Erwin P., McCluggage G. et al. Temporal relationship between anti-endotoxin antibodies and circulating TNF in an animal model of pancreatitis // Gastroenterol – 1993. – Vol. 76. – P. 45–48.
22. Eugene W. Moretti, Mark F., Lawrence H. et al. Effects of Decreased Preoperative Endotoxin Core Antibody Levels on Long-term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Arch surg – 2006. – Vol. 141. – P. 637–641.
23. Eugene W. Moretti, Mark F., Lawrence H. et al. Effects of Decreased Preoperative Endotoxin Core Antibody Levels on Long-term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Arch surg – 2006. – Vol. 141. – P. 637–641.
24. Halliday M.I., Soong C.V., Barclay G.R. et al. Colonic ischaemia and systemic inflammatory responses in elective abdominal aortic aneurysm repair // J Endotox Res – 1994. – Vol. 28. – P. 31–34.
25. Hamilton-Davies C., Barclay G., Cardigan R., et al. Relationship between pre-operative endotoxin immune status, gut perfusion, and outcome from cardiac valve replacement surgery // Chest. – 1997. – Vol. 112. – P. 1189–1196.
26. Hamilton-Davies C., Barclay G.R., Machin S.J. et al. Relationship between endotoxin immune status and outcome from cardiac valve surgery // Proceedings of the Association of Anaesthetists Winter Scientific Meeting Brighton, Sept 8–9 (in Press).
27. Hammermeister K., Burchfiel C., Johnson R., et al. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 380–389.
28. Kelly D., Wischmeyer P.E. Role of L-glutamine in critical illness: new insights // Curr Opin Gastroenterol – 2007. – Vol. 21. – P. 153–158.
29. Krasnik L., Sponsar B., Walczak M. et al. Routine clinical laboratory tests correspond to increased serum levels of 3-hydroxy fatty acids, markers of endotoxins, in cardiac surgery patients // Arch Immunol. Ther. Exp. – 2006. – Vol. 54. – P. 55–60.
30. Luca R., Lijnen H., Suffredini A., et al. Increased angiostatin levels in bronchoalveolar lavage fluids from ARDS patients and from human volunteers after lung instillation of endotoxin // Thromb Haemost. – 2002. – Vol. 87. – P. 966–971.
31. Mutlu G. M., Mutlu E. A., Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 1222–1241.
32. Mythen M. G., Barclay G. R., Purdy G., et al. The role of endotoxin immunity, neutrophil degranulation and contact activation in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction // Blood Coagul Fibrinolysis. – 1993. – Vol. 4. – P. 999–1005.
33. Neilly P., Erwin P., Anderson N. et al. Endotoxin-core antibody concentrations reflect chronic endotoxin exposure in experimental colitis // Gastroenterol – 1993. – Vol. 75. – P. 43–45.
34. O'Grady N., Preas H., Pugin J., et al. Local inflammatory responses following bronchial endotoxin instillation in humans // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1591–1598.
35. Ohri S.K., Bjarnason I., Pathi V. et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol. 55. – P. 1080–1086.
36. Perugini R. A., Orr R. K., Porter D. Et al. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients // Arch Surg. – 1997. – Vol. 132. – P. 352–357.
37. Rothenburger M., Soeparwata R., Deng M., et al. The impact of anti-endotoxin antibodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 124–130.
38. Sinclair B., Haslan P. L., Quinlan G.J. et al. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability // Chest. – 1995. – Vol. 108. – P. 718–724.
39. Stechmiller J., Treloar D., Allen N. Gut dysfunction in critically ill patients // Am J Crit Care. – 1997. – Vol. 6. – P. 204–209.
40. Suffredini A., Fromm R., Parker M., et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin // N Engl J Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 280–287.
41. Swank G.M., Deitch E.A. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. World J Surg. – 1996. – Vol. 20. – P. 411–417.
42. Wischmeyer P.E. Glutamine: role in gut protection in critical illness // Curr Opin Gastroenterol – 1998. – Vol. 15. – P. 53–57.
43. Wischmeyer P.E. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials // Curr Opin Gastroenterol – 2008. – Vol. 24. – P. 190–197.

Контактная информация

ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России»
 105229, Москва, Госпитальная пл. д. 3