

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ПРИЧИНЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Соколова О.В.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

УДК: 616.37-002-036.11-089.168

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ПРИЧИНЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Соколова О.В.

По данным литературы в структуре абдоминальных осложнений раннего послеоперационного периода на долю острого панкреатита (ОП) приходится как изолированные случаи, так и сочетанные с тенденцией к учащению частоты, колеблющейся от 11 до 35% [1, 13, 19, 33, 64,]. Летальность при этом осложнении наступает в течение трех недель после оперативных вмешательств, а ее уровень достигает 35–85% [18, 21, 34, 48,]. Наибольшее количество случаев ОП отмечается после операций на сердце с применением ИК. D.M. Rose и соавт. [58] за 15-летний период наблюдений диагностировали тяжелую форму острого панкреатита после операций на сердце у 14 пациентов. Выявленные изменения включали: обширный некроз парапанкреатической клетчатки, панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс и псевдокисты. У всех 14 пациентов имелась сердечная недостаточность, у 13 – острая почечная и дыхательная недостаточности. В наблюдениях A. Perez и соавт. (2005) сообщили о развитии ОП у 39 (0,4%) из 10249 оперированных больных, сопровождавшегося длительным послеоперационным периодом (51±5 дней) и высокой госпитальной летальностью (28%). В контрольной группе смертность составила 4% (P<0,05) [53]. A.S. Herline и соавт. (1999) провели ретроспективный анализ состояния 24631 больных после пересадки и других открытых операций на сердце. После операций на сердце было 30 случаев развития панкреатита (0,1%). В группе больных с пересадкой сердца панкреатит развивался чаще у 12 из 394 (3%) [33]. В исследовании Ojeda G.A. и соавт. (1999) из 1352 операций на сердце установлено развитие осложнений у 44 пациентов (3,3%).

Среди наиболее частых причин развития ОП выделяют три тесно взаимосвязанных группы повреждающих

факторов: 1) Механические, как следствие нарушения эвакуации панкреатического секрета по протоковой системе поджелудочной железы, приводящие к внутрипротоковой гипертензии и формированию билиарного панкреатита. Нарушение вызывается, главным образом, заболеваниями внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря и различными заболеваниями БДС, приводящими к повышению внутриполостного давления и дискинезии сфинктерного аппарата. 2) Нейрогуморальные, ведущие к нарушению иннервации и метаболических функций поджелудочной железы и печени различной этиологии. Они появляются у больных с гиперлипидемией, сахарным диабетом, вирусным гепатитом, васкулитами различной этиологии, заболеваниями печени, паразитовидных желез, кардиогенном и септическом видах шока. 3) Токсические, вызванные присутствием экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы. Среди широкого спектра химических соединений, являющихся этиологическими факторами острого панкреатита, необходимо отметить лекарственные препараты, широко используемые в клинической практике: омнопон, фуросемид, ненаркотические противовоспалительные средства (индометацин, вольтарен и т.д.), ранитидин, эритромицин, метронидазол, тетрациклин [2, 7, 10, 11, 41, 43, 50, 62].

При всем многообразии этиологических причин и повреждающих факторов в патогенезе развития ОП у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, большинство авторов в качестве главной причины указывают на ишемическое повреждение клеток поджелудочной железы, особенно выделяя острое нарушение микроциркуляции вследствие гипоперфузии органов

брюшной полости, обусловленные экстракорпоральным кровообращением [32, 43, 48, 50, 62]. Н. Feiner [41] еще в 1976 году в качестве возможных этиологических факторов развития ОП указывал венозный тромбоз на фоне стаза венозной крови и ишемию на фоне тотальной вазоконстрикции внутренних органов. В последующих исследованиях также обращено внимание на тяжесть повреждений ацинусов поджелудочной железы при расстройстве микроциркуляции [20, 54]. Экспериментальные исследования, проведенные Svensson и соавт. (1985), и результаты проведенных ими вскрытий показали, что поджелудочная железа очень восприимчива к ишемии. G.H. Sakorafas и соавт. (2000), проведя литературный обзор по проблеме острого панкреатита в послеоперационном периоде, пришли к аналогичному заключению. Поскольку средний возраст оперированных больных достаточно высокий, то имели место сопутствующие поражения брыжейки атеросклерозом, именно по этой причине гипоперфузия является наиглавнейшим элементом в патогенезе ОП и повышении его частоты. Гипотензия ухудшает микроциркуляцию в поджелудочной железе за счет вазоконстрикции, артериовенозного шунтирования, внутрикапиллярного свертывания и венозного стаза [16, 38, 44, 59].

Warshaw и соавт. [30] также обнаружили корреляцию между ишемией внутренних органов на фоне гиповолемического шока и ОП. В частности, было отмечено, что чаще панкреатит развивался у пациентов с острым тубулярным некрозом и с низкой фракцией выброса. Эти больные больше склонны к развитию полиорганной недостаточности и у всех наблюдалось повышение уровня амилазы. Чувствительность поджелудочной железы к ишемии доказана в эксперименте и клинических наблюдениях после операций с применением ИК у больных, перенесших геморрагический шок, пересадку поджелудочной железы. Оксиды свободных радикалов, активированные полиморфоядерными лейкоцитами, недостаточность микрососудистой перфузии, клеточный ацидоз и расстройство внутриклеточного гомеостаза являются важными факторами и механизмами в патогенезе индуцированного ишемией и реперфузией ОП [34, 51, 59, 60]. Все это позволяет рассматривать ишемию в роли основного патогенетического механизма, ответственного за развитие постперфузионного панкреатита.

В качестве альтернативного суждения представляет интерес исследование В.С. Jacobson и соавт. (2001), посвященного уточнению роли гипотензии в развитии ОП. С этой целью были отобраны и обследованы 1854 больных после выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Факт возникновения ОП устанавливали на основании появления абдоминальных болей и повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке более чем в 4 раза относительно верхней границы нормы через 24 часа и больше после проведения исследования. В основной группе больных со снижением систолического давления ниже 100 мм рт. ст., диастолического – ниже

60 мм рт. ст. ОП развился у 96 пациентов (5,2%). Случаи гипотонии были зарегистрированы в 32% наблюдений основной группы (больные с ОП) и в 30% – контрольной (без проявлений ОП). Авторы делают вывод, что развитие гипотензии закономерно при ЭРХПГ, но не является риск-фактором развития post-ЭРХПГ панкреатита. В этой связи уместно заметить, что развитие ОП после проведения ЭРХПГ обычно связано с повышением давления в протоках поджелудочной железы.

Среди риск-факторов, определяющих развитие ОП после открытых операций на сердце, авторы выделяют алкогольный abusos, увеличение времени ИК и увеличение времени пережатия аорты. Полиорганная недостаточность была определяющим предиктором смерти у пациентов с панкреатитом [53]. По результатам исследования А. Herline и соавт. (1999) установлено, что риск-факторы развития ОП включают низкий сердечный выброс, внутриаортальную баллонную помпу, перенасыщение экзогенным кальцием, иммуносупрессию, цитомегаловирусную инфекцию, холелитиаз, предшествующий панкреатит, острую и хроническую сердечную недостаточность. Иммуносупрессия имела наибольшее значение как риск-фактор. [33]. В роли других этиологических факторов могут выступать диуретики группы хлортиазида, активация комплемента. Также немаловажную роль играет преждевременный переход на пероральное питание в раннем послеоперационном периоде [42, 63].

Диагностика острого панкреатита у больных, перенесших операцию на сердце в условиях ИК, по мнению Moneta G.L. и соавт. [47], основывается на динамическом мониторинге уровня панкреатической изоамилазы и инструментальных исследованиях. Гиперамилаземия считается известным симптомом острого панкреатита [63]. Однако некоторые авторы подчеркивают неспецифичность повышения уровня панкреатической изоамилазы и считают диагностическую ценность этого теста не высокой. Так, по данным Fitzgerald T. соавт. [24] у 166 из 14521 пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию в условиях ИК, отмечены большие гастроинтестинальные осложнения, при этом гиперамилаземия была у 41%, в то время как ОП диагностировали лишь у 12% больных. Исследование более чувствительного теста – уровня диастазы, зачастую невозможно в связи с развитием у больного в послеоперационном периоде острой почечной недостаточности [11].

По результатам исследования Svensson (1985) гиперамилаземия после операций на сердце с искусственным кровообращением также встречалась достаточно часто (до 30%), в то время как клинические проявления ОП были гораздо реже – в 2,7% [63]. Автор считает, что гиперамилаземия при отсутствии абдоминальных проявлений или повышение липазы в сыворотке, вероятно, имеет не панкреатогенную природу, что подтверждается нормальными значениями изоамилазы (панкреатической). Получена интересная связь между повышением уровня не-панкреатической амилазы и послеоперационной леталь-

ностью. У пациентов с изолированной гиперамилаземией (без клинических проявлений) смертность достигала 9% (5 из 54), что достоверно выше ($P < 0,01$), чем смертность пациентов без гиперамилаземии – 1% (2 из 204). Причина развития гиперамилаземии в послеоперационном периоде до конца не ясна. Возможно, она развивается вследствие метаболических нарушений, как это бывает при диабетическом кетоацидозе, черепно-мозговой травме и других послеоперационных состояниях, которые вызывают повышение амилазы сыворотки [58].

В этой связи среди исследователей активно обсуждается различие между постперфузионной гиперамилаземией и постперфузионным панкреатитом. Механизм гиперамилаземии и его связь с повреждением клеток поджелудочной железы был изучен у 20 больных, перенесших шунтирование (Raajanen H, и соавт., 1998). Исследовали сыворотку крови и мочу, собранные за 8 дней, во время и через 24 часа после операции – аортотокоронарного шунтирования. В слюне и в сыворотке определяли содержание изоамилазы, панкреатической изоамилазы, фракцию клиренса изоамилазы (т.е., отношение к клиренсу креатинина), панкреатическую фосфолипазу А2 (специфический сывороточный маркер повреждения клеток поджелудочной железы) и цистатин С (чувствительный маркер гломерулярной фильтрации). Незначительная гиперамилаземия (< 1000 ед/л) была обнаружена у 11 из 20 (55%) и значительная (> 1000 ед/л) – у 6 из 20 при отсутствии клинической картины ОП. Гиперамилаземия наблюдалась от 6 до 24 часов после операции и была, главным образом, представлена панкреатической изоамилазой. Концентрация панкреатической фосфолипазы А2 оставалась без изменений, что исключало ацинарно-клеточное повреждение. Также в течение операции оставалась нормальной почечная гломерулярная фильтрация, определяемая цистатином С сыворотки и клиренсом креатинина, фракционный клиренс изоамилазы снижался. Таким образом, было доказано, что главной причиной гиперамилаземии после шунтирования является снижение уровня экскреции изоамилазы почками. Авторы приходят к заключению, что, несмотря на причину и патогенез гиперамилаземии, изолированную гиперамилаземию следует рассматривать как побочное явление, не требующее специфического лечения [60].

Другие авторы [25] также считают показатель амилазы не надежным маркером ОП у больных после операций на сердце. Более надежным маркером, по их мнению, является определение содержания трипсиногена-2 и трипсин-2-ААТ в сыворотке. Повышение их концентрации может свидетельствовать о субклинической форме панкреатита, однако может быть причиной воспалительного ответа и высвобождением экстрапанкреатического трипсина.

Поражение поджелудочной железы не всегда ведет к фатальному исходу. D.M. Rose и соавт. (1989) считают, что примерно у 1/3 пациентов с гиперамилаземией раз-

вивается субклиническое поражение. В этих случаях панкреатогенный характер гиперамилаземии подтверждается повышением изоамилазы или липазы сыворотки. При этом у большинства пациентов отсутствуют клинические проявления. У небольшого числа наблюдается легкая кишечная непроходимость. На КТ изменения не обнаруживаются, хотя повышение сывороточной липазы и амилазы остается на протяжении 3–4 недель. В наблюдении авторов ни у одного из таких пациентов не развилась клиника ОП. Хотя ими описано несколько субклинических форм ОП, которые трансформировались в панкреонекроз или абсцесс, через 2 недели – 3 месяца после операции на сердце. Это указывает на нецелесообразность длительного наблюдения за этими больными, если нет клинических проявлений.

Таким образом, несмотря на всю важность влияния ОП на послеоперационную инвалидизацию и смертность, механизм развития панкреатита после ИК до конца не установлен. Доказано, что во время ИК существенно снижается системное АД [15, 26]; гипотензия, в свою очередь, существенно снижает кровоснабжение ПЖ, ведет к расстройству микроциркуляции, что наряду с повышением активности эктопического трипсиногена индуцирует морфологические изменения в поджелудочной железе [63]. Следовательно, благодаря хорошо известной чувствительности поджелудочной железы к гипоперфузии многие авторы рассматривают панкреатическую ишемию в качестве основного механизма развития ОП после ИК [29, 42]. Вместе с тем рассматриваются и другие провоцирующие факторы. Проспективное исследование, проведенное С. Fernandez-del Castillo (1991), подтверждает, что инфузия высоких доз кальция хлорида после ИК представляет важный фактор риска для повреждения поджелудочной железы [61]. Индуцированные реперфузией повышение уровней внутриклеточного кальция, вероятно, продолжает повышаться и дальше за счет увеличения уровня кальция крови [25]. В исследовании К. Mithofer (1995) предпринята попытка дать объяснение этому факту. Поскольку ИК нельзя произвести на крысах был предложен экспериментальный аналог в виде геморрагического шока, который вызывает снижение перфузии в поджелудочной железе и панкреатит. На этой основе провели сравнение влияния на железу изолированной временной гиповолемической гипотензии и гиповолемической гипотензии совместно с болюсной инфузией кальция. Это симулировало клиническую последовательность изменений во время ИК. Наблюдаемые авторами влияния системной гипотензии на активность сывороточной амилазы и морфологические изменения железы были похожи на те, которые возникают на фоне панкреатической ишемии. Однако последующее введение хлорида кальция значительно ускоряло и усиливало появление признаков повреждения поджелудочной железы. Гиперкальцемия способствовала агрегации тромбоцитов, свертыванию крови, уменьшала эластичность эритроцитов, а также повышала сократимость прекапиллярных

сфинктеров, следовательно, ее роль в нарушении микроциркуляции неоспорима [49].

Установлено, что введение хлорида кальция также существенно усиливает внутрипанкреатическое высвобождение пептида активирующего трипсиноген (ПАТ). Наблюдение за больными и животными одинаково подтверждает, что преждевременная внутрипанкреатическая активация предшественников пищеварительных ферментов является иницирующим фактором в развитии ОП. Синтез трипсина играет кардинальную роль в процессе активации панкреатических протеаз вследствие аутокаталитической активности трипсина и способности его инициировать синтез других ферментов поджелудочной железы [57]. В физиологических условиях ПАТ отщепляется от трипсиногена с помощью энтерокиназы в стенке тонкой кишки и в дальнейшем разрушается пептидазой слизистой. Однако, когда имеет место эктопическая интрапанкреатическая активация, ПАТ является количественным индикатором синтеза активного трипсина, что коррелирует с тяжестью повреждения поджелудочной железы [40, 61]. В условиях проведенного исследования, небольшое количество ПАТ было обнаружено в ткани поджелудочной железы в контрольной группе и оставалось неизменным на протяжении всего эксперимента, что указывает на минимальную физиологическую активацию, которая происходит в нормальной железе. Напротив, концентрация ПАТ постепенно возрастала после гипотензии наряду с высвобождением амилазы и развитием отека. Изолированная временная гипотензия вызывала смерть у 22% животных. Частота фатального исхода увеличивалась более чем в 2 раза при введении хлорида кальция. Все крысы в эксперименте были нормокальциемичными. Если допустить, что все пациенты после ИК являются гипокальциемичными (и, таким образом, менее подвержены развитию гиперкальциемии после инфузии Са), то после болюсного введения Са, как это обычно и бывает, неминуемо развивается преходящая гиперкальциемия [57]. Авторы делают вывод, что введение хлорида кальция усиливает синтез ПАТ в поджелудочной железе. Таким образом, кальций выступает и в роли катализатора активации трипсиногена.

Диагностика ОП в раннем послеоперационном периоде, по мнению многих исследователей, сложна. Из инструментальных методов диагностики имеет значение УЗИ и КТ. Современная ультразвуковая аппаратура позволяет, несмотря на сопутствующую острому панкреатиту паралитическую непроходимость, своевременно диагностировать острое воспаление поджелудочной железы, более того, возможно проведение дифференциальной диагностики стадий развития острого панкреатита в 75–90%, что очень важно в плане своевременного выбора способа лечения больного [8]. При невозможности выполнить УЗИ (отсутствие адекватного акустического окна) или неоднозначном заключении необходимо проведение КТ, которая в диагностике деструктивных форм панкреатита превосходит УЗИ [4]. Появились сообщения

об эффективном использовании МРТ с целью диагностики ОП [5].

Другой точки зрения придерживаются Савельев В.С. и соавт. [8], которые, не умаляя, важности УЗИ в диагностике острого панкреатита, считают, что достоверно верифицировать клинко-морфологическую форму острого панкреатита возможно только в 40–86% случаев, а при парезе желудочно-кишечного тракта, что наблюдается у 25–30% пациентов, достоверность метода не превышает 30–45%. В этой связи острую абдоминальную ишемию у больных, оперированных на сердце в условиях ИК, относят в реестр больших гастроинтестинальных осложнений [41].

Авторы [59] признают, что в клинической практике диагностика ишемического панкреатита трудна, а его возникновение часто удлинит послеоперационный период после операций на сердце или сосудах. В клинической картине ОП доминирующим синдромом является паралитическая кишечная непроходимость [6, 9, 48, 64]. По данным исследований Н. Huver и соавт. [35] острая абдоминальная ишемия при остром панкреатите была отмечена у 48% больных. Ведение больных с постперфузионным панкреатитом требует специального подхода. Профилактический прием препаратов, поддерживающих микроциркуляцию внутренних органов (Дофамин) или предотвращающих стаз венозной крови (Декстран), улучшает исход у подобных больных [63]. При развитии ОП следует увеличивать период голодания. После длительных операций следует переходить на парентеральное питание. После протезирования клапанов часто необходимо назначать антикоагулянтную терапию. При этом ОП сам по себе не является противопоказанием для контролируемой антикоагулянтной терапии. Для предотвращения кровотечений и стрессовых язв, характерных для этих больных, рекомендуется назначать антацидные средства и H₂-блокаторы. Геморрагический панкреатит и желудочно-кишечные кровотечения, уже развившиеся, требуют немедленного прекращения антикоагулянтной терапии. Поскольку тяжелый ОП часто осложняет инфекция, пациенты с искусственными клапанами находятся в группе риска по развитию эндокардита или сепсиса. При отсутствии сепсиса авторы не рекомендуют превентивное назначение антибиотиков, а настоятельно рекомендуют проводить КТ каждые 7–10 дней с целью поиска очага инфекции. Большие жидкостные скопления должны подвергаться чрескожному дренированию или открытой операции [58].

Основные принципы хирургического лечения острого панкреатита сформулированы в материалах Международной конференции по острому панкреатиту (1992) и рекомендованы для широкого клинического применения IX Всероссийским съездом хирургов (2000). Показания к операции при стерильном панкреонекрозе строго ограничены ситуациями сохранения или прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне проводимого комплексного консервативного лечения, включающего

лапароскопическое дренирование брюшной полости и транскутанное дренирование жидкостных образований забрюшинной локализации под контролем УЗИ. По рекомендациям съезда открытое оперативное вмешательство, предпринятое в экстренном порядке, следует считать необоснованным лечебным мероприятием. При инфицированном панкреонекрозе оперативное вмешательство, предприняемое при наличии отграниченных зон некроза или гнойно-некротических изменениях в парапанкреатической, брыжеечной или тазовой клетчатке, должно быть направлено на адекватное дренирование этих зон с максимально возможным удалением нежизнеспособных фрагментов поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Резекционные способы допустимы лишь в крайних случаях, (при дистальных отграниченных поражениях поджелудочной железы), так как они сопровождаются высоким уровнем летальности, достигающим 90–95% [2, 11, 14].

Таким образом, анализ литературных данных убедительно показывает, что основным патогенетическим моментом развития ОП в раннем послеоперационном периоде является значительное нарушение центральной гемодинамики, которое сопровождается развитием генерализованных нарушений микроциркуляторного русла, тромбозным состоянием систем гемостаза и ухудшением реологических свойств крови. У больных, оперированных в условиях ИК, эти изменения значительно утяжеляют течение послеоперационного периода и нередко приводят к развитию необратимых фатальных изменений гомеостаза в организме, о чем убедительно свидетельствует крайне высокий уровень летальности даже в специализированных многопрофильных хирургических центрах [27, 30, 31, 55, 56, 63]. Накопление внутриклеточного кальция, которое также происходит в течение нескольких минут после реперфузии, считается решающим фактором в развитии реперфузионно индуцированных повреждений тканей. Введение иона кальция в конечном итоге индуцирует высвобождение активного трипсина, что коррелирует с тяжестью повреждения поджелудочной железы.

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

Литература

1. Бокерия Л.А. Итоги кардио- и ангиохирургии в Российской Федерации за 2003 г. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5 – № 11 – 5 с.
2. Гостищев В.К., Федоровский Н.М., Глушко В.А. Деструктивный панкреатит (основные принципы комплексной терапии) // Анналы хирургии. – 1997. – № 4 – С. 60–65.
3. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. и соавт. Хирургическое лечение онкологических больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 12 – С. 3–6.
4. Китаев В.М. Компьютерная томография в гастроэнтерологии // М., Издание Российской академии естественных наук, 2011. – 315 с.
5. Кузин В.С., Бардаков В.Г., Ветшев П.С., Китаев В.М. Высокопольная магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита. // Науч. труды НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – М., 2009. – Т. 2 – С. 185–197.
6. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 46 с.
7. Малиновский Н.Н., Агафонов Н.П., Решетников Е.А. и др. Лечение острого деструктивного алиментарного панкреатита // Хирургия. – 2000 – № 1. – С. 4–7.
8. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М., Видар-М, – 2003 – 698 с.
9. Муха А.В. Общехирургические проблемы в клинической трансплантологии и сердечной хирургии. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006 – 43 с.
10. Нестеренко Ю.А., Шаповальянц С.Г., Лаптев Б.В. Панкреонекроз (Клиника, диагностика, лечение). М., 1994 – 212 с.
11. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. М., «Триада – X», 2004 – 640 с.
12. Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Левчук А.Л. и соавт. Современные тенденции в лечении деструктивного панкреатита на ранних стадиях. // Врач. – 2007. – № 12. – С. 18–21.
13. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. и соавт. Организация медицинской помощи пациентам деструктивным панкреатитом на ранних стадиях заболевания в многопрофильных лечебных учреждениях. // Актуальн. вопр. клин. мед. Сб. науч. работ НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – М.; РАЕН, 2009.
14. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Добровольская А.Н. и соавт. Профилактика и лечение деструктивного панкреатита у больных, перенесших оперативное лечение на сердце в условиях искусственного кровообращения. / Тез. докл. 7-го Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям. – М., 2010. – С. 27–28.
15. Шипова Е.А. Острые гастродуоденальные кровотечения как осложнения ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце и сосудах (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Дис... д-ра. мед. наук. М., 2003. – 375 с.
16. Шумаков В.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В. Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение. М., «Янус-К», 2003 – 376 с.
17. Andersén MJ, Hedström J, Tikanoja T. et al. Elevated levels of trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin in sera of infants and children after cardiac surgery. // Scand J Clin Lab Invest. – 2002 – Vol. 62, № 2. – P. 89–96.
18. Andersson B., Nilsson J., Brand J. et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. // Br. J. Surg. – 2005 – Vol. 92, № 3. – P. 326–333.
19. D'Ancona G., Baillet R., Poirier B. et al. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. // Tex. Heart. Inst. J. – 2003 – Vol. 30, № 4. – P. 280–285.
20. Bassi D, Kollias N, Fernandez-del Castillo C et al. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. // J Am Coll Surg. – 1994 – Vol. 179. – P. 257–263.
21. Chenoweth DE, Cooper SW, Hubli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass-evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. // New Eng J Med. – 1981 – Vol. 304. – P. 497–501.
22. Feiner H. Pancreatitis after cardiac surgery. // Am J Surg. – 1976 – Vol. 684. – P. 131–135.
23. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL et al. Risk Factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. // N Engl J Med. – 1991 – Vol. 387. – P. 382–387.
24. Fitzgerald T., Kim D., Karakozis S., et al. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass. // Am. Surg. 2000 – Vol. 66, № 7. – P. 623–626.
25. Frick TW, Mithofer K, Fernandez-del Castillo C et al. Intracellular trypsinogen activation is associated with elevated extracellular calcium, but not supramaximal caerulein stimulation in rat pancreatic acini. // Gastroenterology. – 1994 – Vol. 106 (suppl). – P. 293.
26. Frumento R.J., Mongero L., Naka Y., et al. Preserved gastric tonometric variables in cardiac surgical patients administered intravenous perflubron emulsion // Anesth. Analg. – 2002 – Vol. 94, № 4. – P. 809–814.
27. Gonzalez Ojeda A., Oronzo Mosqueda A., Barrera Zepeda L. Abdominal complications after cardiopulmonary procedures. // Rev. Gastroenterol. Mex. – 1999 – Vol. 64, № 2. – P. 61–69.

28. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. // *Lancet*. – 1990 – Vol. 335. – P. 4–8.
29. Haas GS, Warshaw AL, Daggett et al. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. // *Am. J Surg.* – 1985 – Vol. 149. – P. 508–515.
30. Hanks JB, Curtis SE, Hanks BB, et al. Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass. // *Surgery*. – 1982 – Vol. 92. – P. 394–399.
31. Heikkinen L.O., Ala-Kulju K.V. Abdominal complications following cardiopulmonary bypass in open-heart surgery // *Scand. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1987 – Vol. 21, № 1. – P. 1–7.
32. Hennings B, Jacobson G. Postoperative amylase excretion: a study following thoracic surgery with and without extra-corporeal circulation // *Ann Clin Res.* – 1974 – № 6. – P. 215–219.
33. Herline AJ, Pinson CW, Wright JK, et al. Acute pancreatitis after cardiac transplantation and other cardiac procedures: case-control analysis in 24,631 patients // *Am Surg.* – 1999 – Vol. 65, № 9. – P. 819–825.
34. Horn JK, Ranson JHC, Goldstein IM, et al. Evidence of complement catabolism in experimental acute pancreatitis // *Am J Pathol.* – 1980 – Vol. 101. – P. 205–211.
35. Huver H., Winning J., Straub U. Clinically diagnosed nonocclusive mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass retrospective study // *Vascular.* – 2004 – Vol. 12, № 2. – P. 114–120.
36. Jacobson BC, Carr-Locke DL. Hypotension during ERCP is common but not a risk factor for post-ERCP pancreatitis // *HPB (Oxford)*. – 2001 – Vol. 3, № 2. – P. 169–173.
37. Klar E, Rattner DW, Compton C et al. Adverse effects of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis // *Ann Surg.* – 1991 – Vol. 214. – P. 168–174.
38. Klar E, Messmer K, Warshaw AL. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance and therapy. // *Br J Surg.* – 1990. – Vol. 70. – P. 1205–1210.
39. Koichiro T., Manabe T., Tobe T. Effect of term-ischemia and reperfusion on the rat pancreas // *Nippon Geka Hokan.* – 1991 – Sep. Vol. 60, № 5. – P. 335–341.
40. Koski G. Calcium salts are contraindicated in weaning of patients from cardiopulmonary bypass after coronary artery surgery // *J Cardiothorac Anesth.* – 1988 – № 2. – P. 570–575.
41. Kusterer K., Poschmann T., Friedemann A. et al. Arterial constriction ischemia-reperfusion and leukocyte adherence in acute pancreatitis // *Am. J. Physiol.* – 1993 – Jul. Vol. 265 (IPt). – P. 165–171.
42. Lefor AT, Vuocolo P, Parker FB. Pancreatic complications following cardiopulmonary bypass // *Arch Surg.* – 1992 – Vol. 127. – P. 1225–1231.
43. Lonardo A., Grisenti A., Bonilauri S. et al. Ischemic necrotizing pancreatitis after cardiac surgery A case report and review of the literature // *Ital. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999 – Dec. Vol. 31, № 9. – P. 872–875.
44. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW et al. Increased intrapancreatic trypsinogen activation in ischemia-induced experimental pancreatitis // *Ann Surg /* – 1995 – Vol. 221. – P. 364–371.
45. Mithofer K, Schmidt J, Gebhardt MM et al. Measurement of blood flow in pancreatic exchange capillaries with FITC-labeled erythrocytes // *Microvasc Res.* – 1995 – Vol. 49. – P. 33–45.
46. Mithofer K., Andrew L. Warshaw MD, Thomas W. Frick et al. Calcium Administration Augments Pancreatic Injury and Ectopic Trypsinogen Activation after Temporary Systemic Hypotension in Rats // *Anesthesiology.* – 1995 – Vol. 83, № 6. – P. 1266–1273.
47. Moneta G.L., Misbach G.A., Ivey T.D. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery // *Am J Surg.* – 1985 – Vol. 149. – P. 648–650.
48. Murray WR, Mittra S, Mittra D, et al. The amylase-creatinine clearance ratio following cardiopulmonary bypass. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1981 – Vol. 82. – P. 248–254.
49. Noji S, Taniguchi S, Kon H. Spin label study of erythrocyte deformability. Ca-induced loss of deformability and the effects of stomatocytogenic reagents on the deformability loss in human erythrocytes in shear flow // *Biophys J.* – 1987 – Vol. 52. – P. 221–227.
50. Obermaier R., Benz S., Kortmann B. et al. Ischemia\ reperfusion-induced pancreatitis in rats a new model of complete normothermic in situ ischemia of a pancreatic-segment // *Clin Exp Med.* – 2001 – Mar. 1, № 1. – P. 51–59.
51. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. // *Circulation.* – 1989 – Vol. 80. – P. 1049–1062.
52. Paajanen H, Nuutinen P, Harmoinen A, et al. Hyperamylasemia after cardiopulmonary bypass: pancreatic cellular injury or impaired renal excretion of amylase? // *Surgery.* – 1998 – Vol. 123, № 5. – P. 504–510.
53. Perez A, Ito H, Farivar RS et al. Risk factors and outcomes of pancreatitis after open heart surgery // *Am J Surg.* – 2005 – Sep; Vol. 190, № 3. – P. 401–405.
54. Pfeffer RB, Lazarini-Robertson A, Safadi D et al. Gradations of pancreatitis, edematous, through hemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres into blood vessels in dogs // *Surgery.* – 1962 – Vol. 51. – P. 764–769.
55. Pinson C.W., Albery R.E. General surgery complications after cardiopulmonary bypass surgery // *Am. J. Surg.* – 1983 – Vol. 146, № 1. – P. 133–137.
56. Reath D.B., Maull K.I., Wolfgang T.C. General surgical complications following cardiac surgery // *Am. Surg.* – 1983 – Vol. 49, № 1. – P. 11–14.
57. Rinderknecht H. Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation // *Dig Dis Sci.* – 1986 – Vol. 3. – P. 314–321.
58. Rose Daniel M., Ranson John H. C., Joseph N. B.C.H. et al. Patterns of Severe Pancreatic Injury Following Cardiopulmonary Bypass // *Ann. Surg.* – 1984 – Vol. 199. – № 2. – P. 168–172.
59. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis // *Dig Surg.* – 2000 – Vol. 17, № 1. – P. 3–14.
60. Sanfey H, Bulkey GB, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. // *Ann Surg.* – 1984 – V. 200. – P. 405–413.
61. Schmidt J, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW et al. Trypsinogen activation peptides in experimental rat pancreatitis: Prognostic implication and histopathologic correlates. // *Gastroenterology.* – 1992 – Vol. 103. – P. 1009–1016.
62. Stefaniak ST, Glowacki J, Dymcecki D et al. Pancreatitis following heart transplantation // *Surg. Today.* – 2003 – Vol. 33, № 9. – P. 693–697.
63. Svensson LG, Decker G, Kinsley RB. A prospective study of hyperamylasemia and pancreatitis after cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg.* – 1985 – Vol. 39. – P. 409–411.
64. Zacharias A., Schwann T.A., Paranteau G.L. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery // *Tex. Heart Inst. J.* – 2000 – Vol. 27, № 2. – P. 93–99.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru