

УДК 616.127-089.844:615.849.19

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

А.О. Безносков, Ю.К. Подоксенов, Д.А. Прут, Т.В. Емельянова, В.М. Шипулин

НИИ кардиологии СО РАМН, Томск
E-mail: bao@sibmail.com

EARLY DETECTION, PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS FROM GASTRO-INTESTINAL TRACT IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

A.O. Beznosov, Yu.K. Podoksenov, D.A. Prut, T.V. Emelyanova, V.M. Shipulin

Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

В статье рассматривается применение общей гипоксической пробы и гипоксического прекондиционирования, используемых в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН (Томск), и их влияние на функцию желудочно-кишечного тракта у 40 кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В качестве оценки кислотопродуцирующей функции желудка всем пациентам выполняли общую гипоксическую пробу, на основании которой назначали антисекреторную терапию. Перед основным этапом операции 8 пациентам проводилось гипоксическое прекондиционирование. Всем пациентам на этапах операции измеряли интрагастральный рН, на основании которого назначалась антисекреторная терапия. Исследовалась моторная функция желудочно-кишечного тракта. Применение общей гипоксической пробы позволило выделить пациентов с высоким риском развития эрозивно-язвенных осложнений. Гипоксическое прекондиционирование и общая гипоксическая проба позволяют отказаться от рутинного назначения антисекреторных препаратов.

Ключевые слова: кардиохирургические пациенты с ИБС, общая гипоксическая проба, гипоксическое прекондиционирование.

This article presents the application of general hypoxic test and hypoxic preconditioning used in the department of Cardiovascular Surgery Institute of Cardiology, Tomsk, and their influence on the function of the gastrointestinal tract in 40 cardiac surgery patients with coronary heart disease (CAD). As an assessment of acidogenic function of the stomach, a

total hypoxic test, based on a prescribed antisecretory therapy was performed to all patients. Before the main stage of surgery 8 patients underwent hypoxic preconditioning. On the stages of surgery intragastric pH, on the basis of which chalas antisecretory therapy was put on, was measured to all patients. We investigated motor function of the gastrointestinal tract. Application of general hypoxic test made it possible to isolate patients with high risk of erosive-ulcerative complications. Hypoxic preconditioning and the total hypoxic test allow abandoning of the routine appointment of antisecretory drugs.

Key words: cardiac surgery patients with CAD, total hypoxic test, hypoxic preconditioning.

Введение

Кардиохирургические вмешательства, выполняемые с искусственным кровообращением (ИК), нередко сопровождаются нарушением функции жизненно важных органов и развитием в послеоперационном периоде различных осложнений [1–6].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при кардиохирургических вмешательствах с применением ИК составляют, по данным авторов, 0,8–43,0%, но отличаются высокой летальностью, достигающей 17–63% [5, 7]. В структуре абдоминальных осложнений, по мнению большинства исследователей, первенство принадлежит острому язвообразованию и кровотечениям в ЖКТ [8–11]. Причинами этих осложнений при операциях с ИК являются стресс и ишемия вследствие неадекватной перфузии или эмболизации мезентериальных сосудов. Стресс и ишемия приводят к увеличению продукции адренкортикотропного гормона, кортикостероидов, катехоламинов, гистамина, которые, в свою очередь, повышают активность кислотно-пептического фактора, вызывают сдвиг pH гастродуоденального содержимого в кислую сторону и снижают защитные свойства слизистой оболочки [6, 12–14]. В последние годы для объективизации диагноза используется множество дополнительных методов обследования, однако они, играя несомненную роль в диагностике уже имеющихся осложнений, не могут дать информации для прогнозирования риска возникновения осложнений возможных [15]. Очевидная актуальность вопросов профилактики интраабдоминальных осложнений требует разработки более эффективных методов прогнозирования течения послеоперационного периода и принятия рациональной тактики.

Следует отметить, что в последнее время участилось назначение рутинной антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) в периоперационном периоде кардиохирургическим пациентам. Однако нельзя упускать из внимания и тот факт, что использование ИПП не свободно от нежелательных явлений, к которым относится, в частности, значительное торможение кислотной продукции в желудке вплоть до ахлоргидрии, что может нарушить естественный процесс пищеварения (желудочной фазы гидролиза нутриентов), а также способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста вследствие резкого снижения бактерицидной способности желудочного сока. Также прием ИПП может приводить к обратному увеличению секреции соляной кислоты вследствие увеличения концентрации в крови гормона гастрин по принципу обратной связи [16, 17].

В связи с вышесказанным следует особо отметить необходимость разработки индивидуального подхода к профилактике и лечению осложнений со стороны ЖКТ

у кардиохирургических пациентов на основании объективных данных, полученных в периоперационном периоде.

Цель исследования: определение эффективности применения общей гипоксической пробы, мониторингования интрагастрального pH и гипоксического прекодиционирования для раннего выявления, профилактики и лечения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

Обследованы 40 пациентов с ИБС, которым выполнены операции АКШ в условиях ИК. Основную группу (I) составили 20 пациентов (17 мужчин и 3 женщины, средний возраст составил 58 ± 4 года), которым профилактическая антисекреторная терапия назначалась в соответствии с результатами общей гипоксической пробы. Перед основным этапом операции 8 пациентам (подгруппа IA) проводилось гипоксическое прекодиционирование, 12 пациентам гипоксическое прекодиционирование не проводилось (подгруппа IB). Контрольная группа (II) представлена 20 пациентами (15 мужчин и 5 женщин, средний возраст составил 56 ± 5 лет), которые получали рутинную профилактическую антисекреторную терапию вне зависимости от результатов гипоксической пробы. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, степени операционного риска, длительности ИК и длительности операции. По классификации операционного риска EuroSCORE [18] больные относились к категориям среднего и высокого риска ($3,3 \pm 1,96$ балла).

Всем пациентам до операции проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС).

Пациентам за 2–3 дня до операции проводили общую гипоксическую пробу и измеряли интрагастральный pH до пробы и после с помощью портативного ацидогастрометра “АГМ-03” и специальных 3-канальных зондов-электродов, которые устанавливались в теле желудка и его антральном отделе. Перед установкой зонды тестировались на стандартных pH-растворах. Гипоксическая проба проводилась под контролем пульсоксиметрии утром натощак.

Общая гипоксическая проба представляла собой сеанс дыхания гипоксической газовой смесью с 10%-м (ТС-10) содержанием кислорода в течение 40 мин [19]. В исходном состоянии и на 40-й минуте гипоксической пробы пациентам измеряли интрагастральный pH. Также контролировали артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхания, оценивали жалобы пациента.

По результатам общей гипоксической пробы определяли кислотопродуцирующую функцию желудка в ответ на гипоксический стресс. При снижении показателя ин-

трагастрального рН после 40 мин дыхания гипоксической газовой смесью ниже 2,0 или более чем в 2 раза от исходного у пациентов прогнозировали высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ и назначали антисекреторную терапию до операции и в раннем послеоперационном периоде. При отсутствии изменения интрагастрального рН или снижении его менее чем в 2 раза от исходного на фоне 40 мин дыхания гипоксической газовой смесью у пациентов прогнозировали минимальный риск развития осложнений со стороны ЖКТ, поэтому антисекреторная терапия не назначалась; рН-профиль желудочного содержимого определяли также на следующих этапах операции:

- 1) после вводной анестезии и интубации трахеи (исходные показатели);
- 2) после кожного разреза;
- 3) перед началом искусственного кровообращения;
- 4) середина искусственного кровообращения;
- 5) конец искусственного кровообращения;
- 6) конец операции;
- 7) в 21.00 после операции;
- 8) в 8.00 на следующие сутки после операции.

Оценивали общее количество желудочного содержимого за время операции.

В раннем послеоперационном периоде исследование ЖКТ включало оценку нормализации перистальтики кишечника при помощи аускультации, отхождение газов, наличие или отсутствие тошноты, рвоты, стула и его характера, время до появления аппетита.

Пациентам подгруппы IA перед основным этапом операции проводили гипоксическое преокондиционирование (ПП), которое представляет собой способ защиты жизненно важных органов кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК, включающий выполнение после начала параллельного искусственного кровообращения и прекращения искусственной вентиляции легких перед наложением зажима на аорту двух циклов: 3-минутная гипоксемия посредством подачи в оксигенатор газовой смеси со сниженным до 21% содержанием кислорода с последующим 2-минутным периодом реоксигенации. Данная газовая смесь обеспечивает снижение PaO₂ пациента до 30–35 мм рт. ст., SaO₂ – до 55–65%. По данным церебральной оксиметрии (церебральный оксиметр INVOS Somanetics), rSO₂ снижался до 52–59%. Не допускали снижения данных показателей ниже критического уровня: насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом – 50%, а соответствующее напряжение кислорода в артериальной крови – 27 мм рт. ст., решение о выдаче патента на изобретение № 2008143844/14 (057142) от 25.12.2009 г.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программного обеспечения Statistica 5. Характеристики параметрических выборок представляли как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение), непараметрических – Me (P25; P75). Проверку статистических гипотез в случае нормального распределения и равенства дисперсий проводили с использованием критерия Стьюдента, в противном случае применяли критерий Манна–Уитни. Для про-

верки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка.

Результаты

По данным ФГДС, из 40 кардиохирургических пациентов, включенных в настоящее исследование, у 37 выявлена патология со стороны ЖКТ (92,5%), таблица 1.

Высокая заболеваемость объясняется тем, что у пациентов, страдающих ИБС, эти заболевания поддерживаются ишемизацией слизистой оболочки желудка вследствие атеросклероза сосудов ЖКТ и недостаточностью кровообращения, а также длительным приемом ряда лекарственных средств, обладающих ulcerогенными свойствами (например, аспирин).

При проведении гипоксической пробы и измерении интрагастрального рН получены результаты, представленные в таблице 2.

Как и предполагалось, у пациентов с язвенным анамнезом при проведении гипоксической пробы интрагастральный рН снижался более чем в 2 раза от исходных показателей – 4 случая в основной и 3 случая в контрольной группах.

Всем пациентам контрольной группы была назначе-

Таблица 1

Результаты ФГДС у пациентов до операции

Эндоскопическая картина	Количество пациентов			
	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	n	%	n	%
Без патологии	2	10	1	5
Катаральные изменения слизистой оболочки желудка и ДПК	14	70	16	80
Рубцовые изменения желудка и ДПК	4	20	3	15

Таблица 2

Изменения интрагастрального рН при проведении гипоксической пробы

Патология ЖКТ	Интрагастральный рН (M \pm s)			
	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	До пробы	После пробы	До пробы	После пробы
Без патологии	6,2 \pm 2,6	6,0 \pm 2,6	6,5 \pm 2,3	6,1 \pm 2,4
Катаральные изменения слизистой оболочки желудка и ДПК	5,6 \pm 1,7	5,2 \pm 2,5	5,8 \pm 2,0	5,3 \pm 1,9
Рубцовые изменения желудка и ДПК	5,5 \pm 1,1	2,7 \pm 1,4*	5,3 \pm 1,2	2,5 \pm 1,3*

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с показателями рН до гипоксической пробы у пациентов с рубцовыми изменениями желудка и ДПК.

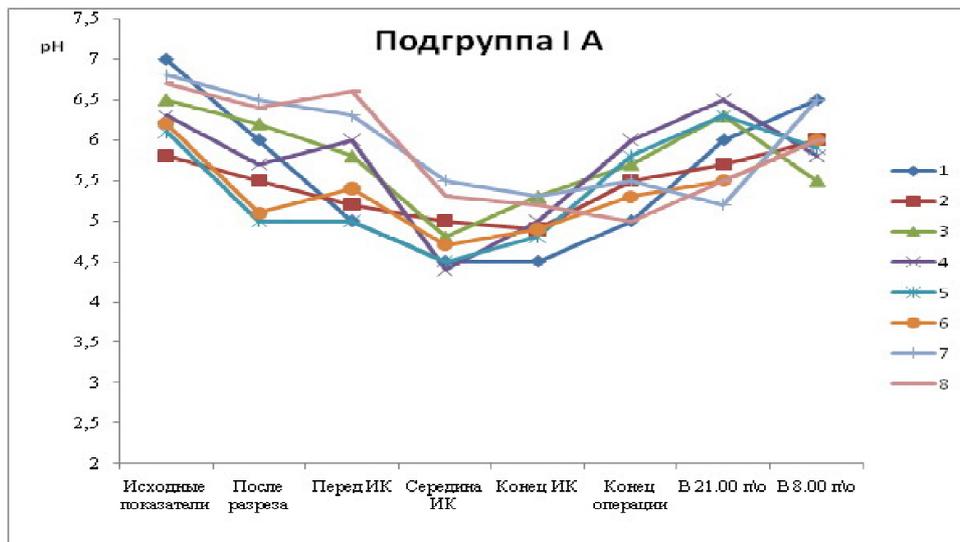


Рис. 1. Изменение интрагастрального рН на этапах операции у пациентов подгруппы IА (n=8)

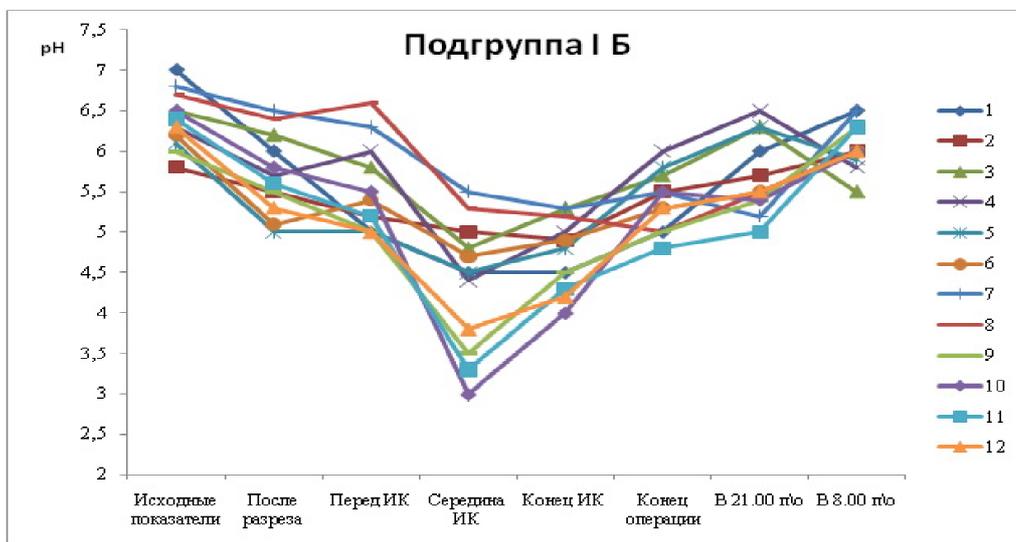


Рис. 2. Изменение интрагастрального рН на этапах операции у пациентов подгруппы IБ (n=12)

на антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы накануне операции и в раннем послеоперационном периоде. Пациентам основной группы антисекреторных препаратов назначено не было, за исключением 4 пациентов, у которых при проведении общей гипоксической пробы выявлено повышение уровня кислотопродукции на гипоксический стресс.

Анализ данных рН-мониторинга желудочного содержимого у пациентов подгруппы IА показал (рис. 1), что по исходным средним значениям рН пациенты между собой не различались. На дальнейших этапах операции интрагастральный рН оставался стабильным и не снижался ниже 4,5.

Анализ данных интрагастрального рН у пациентов подгруппы IБ (рис. 2) показал, что на начальных этапах операции значения рН у пациентов были также практически одинаковыми, но на этапах середины и окончания

ИК у 4 пациентов отмечалось снижение рН до 3,0. Следует отметить, что у 2 из них, по данным ФГДС, имелись рубцовые изменения верхних отделов ЖКТ. В дальнейшем на следующих этапах операции и в раннем послеоперационном периоде значения рН желудочного сока у этих пациентов были в зоне нейтральных величин по средним данным, поскольку им внутривенно вводили препарат “Лосек” (Astra Zeneca) в дозе 40 мг.

У пациентов контрольной группы значения рН оставались стабильными на протяжении всех этапов операции и в раннем послеоперационном периоде и имели нейтральное значение. Однако у 3 пациентов, у которых при проведении общей гипоксической пробы выявлено повышение уровня кислотопродукции в ответ на гипоксический стресс, отмечалось снижение интрагастрального рН на этапах середины и конца ИК до 3,5. Следует отметить, что это были пациенты с язвенным анамнезом.

Таблица 3

Количество желудочного содержимого у кардиохирургических пациентов в конце операции

	Основная группа		Контрольная группа
	Подгруппа IA (с ГП)	Подгруппа IB	
Количество желудочного содержимого за операцию (мл), M±σ	85±15	90±10	95±10

Таблица 4

Сравнение показателей моторной функции ЖКТ у пациентов основной и контрольной групп

	Основная группа		Контрольная группа (n=20)
	Подгруппа IA (n=8)	Подгруппа IB (n=12)	
Время до появления перистальтики кишечника (мин), M±σ	420±40*	500±55	560±60
Время до появления аппетита (ч), M±σ	18±2	20±3	23±4
Послеоперационная тошнота и рвота, n(%)	0	1 (5%)	5 (25%)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с пациентами контрольной группы.

При снижении pH им также внутривенно вводили “Лосек” с целью профилактики язвенных осложнений.

Продукция желудочного содержимого за весь период операции у пациентов всех групп существенно не отличалась (табл. 3).

Стоит отметить, что показатели моторной функции ЖКТ у пациентов различались. Так, у пациентов подгруппы IA, по данным аускультации, раньше всех восстанавливалась перистальтика кишечника, время до ее появления достоверно отличалось от показателя у пациентов контрольной группы. Не было ни одного случая послеоперационной тошноты и рвоты. Также у этих пациентов раньше появлялся аппетит. У пациентов группы IB восстановление перистальтики кишечника происходило быстрее, чем у пациентов контрольной группы, аппетит также появлялся раньше. В этой подгруппе лишь у одного человека зафиксирован случай послеоперационной рвоты (табл. 4).

Следует отметить, что ни у одного из пациентов как контрольной, так и основной групп в послеоперационном периоде не наблюдалось язвенных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Обсуждение

Острые язвы ЖКТ и кровотечение из них в кардиохирургии являются достаточно частым и опасным осложнением [5, 7]. Принятой тактикой профилактики и лече-

ния данных осложнений является назначение антисекреторной терапии. С этой целью применяются антацидные средства, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ИПП [20–22]. Однако эти препараты сами по себе имеют побочные эффекты [16, 17].

Также в литературе имеются данные, что пациенты, находящиеся в отделении интенсивной терапии, не нуждаются в профилактической супрессии кислотности при стрессовых поражениях слизистой. Это показано в одноцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 2004 г. в Травматологическом госпитале Брно (Чешская Республика) и включавшем 287 пациентов с высоким риском развития гастродуоденального кровотечения (ИВЛ>48 ч, коагулопатия). При сравнении трех профилактических режимов (омепразол 40 мг внутривенно 1 раз в день, $n=72$; фамотидин 40 мг 2 раза в день, $n=71$; сукральфат 1 г каждые 6 ч, $n=69$) с плацебо ($n=75$) исследователи не смогли показать, что такая профилактика может уменьшить и без того низкую частоту клинически значимых стрессовых кровотечений у пациентов высокого риска. Более того, полученные данные убеждают, что повышение внутрижелудочного pH с помощью лекарственных средств может повысить риск нозокомиальной пневмонии, поэтому рутинная профилактика стрессового кровотечения даже у пациентов высокого риска считается недостаточно обоснованной [23].

Усиление секреции соляной кислоты наряду с ишемией слизистой оболочки (вследствие гипоперфузии) и дуодено-гастральным рефлюксом является одним из ведущих патогенетических механизмов эрозивно-язвенного поражения ЖКТ [24, 25].

Принято считать, что в развитии острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки большое значение имеет общее время, в течение которого интрагастральный pH остается ниже 4,0. При увеличении этого интервала увеличивается и частота эрозивно-язвенных осложнений [26].

По этой причине важно знать, как реагирует интрагастральный pH кардиохирургических пациентов в ответ на операционный стресс, чтобы прогнозировать вероятность язвообразования, поскольку стресс во время кардиохирургической операции характеризуется снижением интрагастрального pH, особенно в перфузионном периоде [3–5].

В нашем исследовании имитация стресса достигалась путем проведения общей гипоксической пробы. Это позволило прогнозировать реакцию кислотопродуцирующей функции желудка в ответ на гипоксический стресс и в соответствии с полученными результатами назначать соответствующим пациентам (со снижением pH) профилактическую антисекреторную терапию.

Мониторирование pH во время операции и в раннем послеоперационном периоде позволяет проводить профилактические мероприятия на этапах только тем пациентам, которые показали значение интрагастрального $pH \leq 4,0$.

Гипоксическое прекондиционирование позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений за счет повышения резистентности жизненно важных

органов оперируемых пациентов к ишемическому и реперфузионному стрессу, решение о выдаче патента на изобретение № 2008143844/14 (057142) от 25.12.2009 г. Нами показана эффективность гипоксического preconditionирования в профилактике язвенных осложнений. У пациентов, которым проводилось ГП, показатели интрагастрального pH на этапах хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде оставались стабильными и не приближались к значениям критической кислотности 4,0.

Также нами доказано, что у пациентов, которым не назначалась профилактическая антисекреторная терапия, раньше восстанавливалась моторика желудочно-кишечного тракта.

Необходимо отметить тот факт, что проведенное нами исследование позволило избежать язвенных осложнений со стороны ЖКТ у пациентов всех групп.

Выводы

1. Интрагастральный pH у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде в большинстве случаев не приближается к критическому уровню, при котором возможно язвообразование ($pH \leq 4,0$), поэтому рутинное назначение антисекреторной терапии всем пациентам не является обоснованным.
2. Общая гипоксическая проба с измерением интрагастрального pH позволяет выделить группу пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны ЖКТ, что является основанием назначать этим пациентам профилактическую антисекреторную терапию.
3. Интрагастральная pH-метрия в режиме мониторинга позволяет назначать рациональную антисекреторную терапию и корректировать ее на этапах хирургического лечения пациентов.
4. Гипоксическое preconditionирование позволяет снизить количество осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических пациентов, а также отказаться от рутинного назначения антисекреторных препаратов этим пациентам.

Литература

1. Birken G.A., Cooperman M., Carey L.C. Abdominal complications necessitating operative intervention after thoracic operations // *Curr. Surg.* – 1982. – № 1. – P. 40–41.
2. Landlow L., Phillips D.A., Heard S.O. et al. Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol. 19. – P. 1226–1233.
3. Huddy S.P.J., Jouse W.P., Petter J. Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery // *Brit. J. Surg.* – 1991. – Vol. 78. – P. 293–296.
4. Leitman J., Paul D., Barie P. et al. Intraabdominal complications cardiopulmonary bypass operations // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1987. – Vol. 165. – P. 251–253.
5. Ohri S.K., Desai J.B., Gaer J.A.R. et al. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – Vol. 52. – P. 826–831.
6. Aranha G.V., Pickdeman J., Riffani R. et al. The reasons for gastrointestinal consultation after cardiac surgery // *Amer. Surg.* – 1984. – Vol. 50. – P. 301–304.

7. Кубышкин В.А., Шишин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // *Хирургия Consilium medicum.* – 2004 – № 1 – С. 17–20.
8. Tsiotos G.G., Mullany C.J., Zietlow S. et al. Abdominal complications following cardiac surgery // *Amer. J. Surg.* – 1994. – Vol. 167. – P. 553–557.
9. Mercado P., Farid H., Sintek C. et al. Gastrointestinal complications associated with cardiopulmonary bypass procedure // *Amer. Surg.* – 1994. – Vol. 10. – P. 789–792.
10. Halm M. A. Acute gastrointestinal complication after cardiac surgery (review) // *Amer. J. Crit. Care.* – 1996. – Vol. 5, № 2. – P. 109–118; quiz 119–120.
11. Sakarafas G.H., Tsiotos G.G. Intra-abdominal complications after cardiac surgery // *Eur. J. Surg.* – 1999. – Vol. 165, № 9. – P. 820–827.
12. Шептулин А.А., Охлобыстин А.В. Сравнительная оценка антисекреторного действия кваматела и гастропина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с помощью внутрижелудочной pH-метрии // *Клиническая медицина.* – 1998. – № 8. – С. 38–40.
13. Yang Y., Lewis J., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *J. Am. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 296. – P. 2947–2953.
14. Lakeji R.F., Sturkenboom M., Hassing R.J. et al. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1955–1960.
15. Шевченко Ю.Л., Шихвирдиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии. – СПб.: Питер, 1998. – 208 с.
16. Kaplan J. *Cardiac anesthesiology.* – New York: Grune & Stratton, 1993. – P. 1297.
17. Malinak K., Vakil A. Pre-anesthetic cimetidine and gastric pH // *Anesth. Analg.* – 1979. – Vol. 58. – P. 309–313.
18. Nashef S.A.M., Roques F., Michel P. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) // 12-th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – Abstracts. – Bruxelles–Berlin, 1998, 19–23 Sept. – P. 76–77.
19. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. – М.: Медицина, 1988. – 352 с.
20. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness // *Critical Care February.* – 2005 – No. 9 (1). – P. 45–50.
21. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – (1):CD002094.
22. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2008. – No. 36 (1). – P. 1394–1396.
23. Kantorova I., Svoboda P., Scheer P. et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial // *Hepatology Gastroenterology.* – 2004. – No. 51. – P. 757–761.
24. Kivilaakso E., Silen W. Pathogenesis of experimental gastric-mucosal injury // *M. Engl. J. Med.* – 1979. – No. 301. – P. 364–369.
25. Ritchie Jr.W.P. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid, and ischemia // *Gastroenterology.* – 1975 – No. 68 – P. 699–707.
26. Aris R., Karstadt R., Paoletti V. et al. Intermittent intravenous pantoprazole achieves a similar onset time to pH>4.0 in ICU patients as continuous infusion H2-receptor antagonist, without tolerance [abstract] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96 (Suppl. 48). – P. 147.

Поступила 01.04.2010