

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

ЛАДИК УЛЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА
**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ КОНТРОЛЯ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ У
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель доктор медицинских наук **Подоксенов Юрий Кириллович**

Официальные оппоненты:

Вусик Александр Николаевич, д-р мед. наук профессор, (кафедра госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Томск), профессор)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед.наук, профессор ,
(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) заместитель директора по научной и лечебной работе)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Нижний Новгород)
(603950, г.Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, д.10/1)

Защита состоится 29 января 2019 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: y_usoltseva@meshalkin.ru <http://meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте <http://meshalkin.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года¹

Ученый секретарь диссертационного
Совета Д 208.063.01
доктор мед.наук

Альсов Сергей Анатольевич

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД ср. - среднее артериальное давление

ВБГ - внутрибрюшная гипертензия

ВБД - внутрибрюшное давление

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИК - искусственное кровообращение

ОПП - острое почечное повреждение

ПОН - полиорганная недостаточность

ППС - приобретенный порок сердца

УЗИ - ультразвуковое исследование

EuroSCORE II - Европейская система оценки оперативного риска сердечных заболеваний

I-FABP - кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты

PIP - пиковое давление вдоха

uNGAL - мочевого липокаина

VIS - вазоактивный индекс

WSACS - Всемирное общество по изучению абдоминального компартмент-синдрома

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Успехи кардиологии, кардиохирургии, анестезиологии и реаниматологии в последнее время значительно расширили спектр и сложность оперативных вмешательств, выполняемых пациентам с сердечно-сосудистой патологией [Бокерия Л.А., 2016].

Каждая операция на открытом сердце сопряжена с риском развития ряда осложнений. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при подобных операциях не являются ведущими среди списка вероятных осложнений, но всегда ассоциируются с высокой степенью вероятности развития полиорганной недостаточности (ПОН) [Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., 2014].

В клинической практике имеется большое количество примеров развития внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) у больных при самой различной патологии. Следствием ВБГ может быть дисфункция сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ЖКТ, почек, что приводит к увеличению летальности пациентов в критическом состоянии с 27% до 53% [Майоров А.В., 2011; Malbrain M.L., Chiumello D., 2014].

Влияние ВБГ на системную гемодинамику проявляется тем, что кровеносные сосуды брюшной полости пережимаются окружающими тканями. Снижает венозный возврат, компенсаторно развивается тахикардия, приводящая к истощению миокарда [Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., 2015].

С дислокацией диафрагмы в грудную полость и повышением внутригрудного давления связаны снижение функциональной остаточной емкости легких и ателектазирование ткани легких, приводящие к прогрессированию

гипоксемии и респираторного ацидоза [Заболотских И.Б., М.Ю. Грицан, 2016; Корик В.Е., Ключко Д.А., 2016; Malbrain M.L., De Laet I., 2013].

При развитии ВБГ отмечается нарушение мезентериального кровообращения, развитие ишемии слизистой оболочки кишечника, снижение защитных свойства кишечника [Сапегин В.И., Сапегин И.Д., 2014; Boone B., Zureikat A., 2013; Leclerc B., Salomon Du Mont L., 2015].

Причинами снижения диуреза в ответ на повышение внутрибрюшного давления (ВБД) служат: длительная компрессия почечных вен и паренхимы окружающими тканями и повышение почечного сосудистого сопротивления [Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., 2015; Kolloas S., Stampolidis N., 2015].

Проблема внутрибрюшной гипертензии весьма актуальна для кардиохирургии. ВБГ в послеоперационном периоде развивается у 31-46% кардиохирургических пациентов [Dalfino L., Siculo A., 2013; Iyer D., D-Amours S., 2014]. Количество случаев ПОН к общему числу кардиохирургических вмешательств колеблется от 5 до 16% (по данным ЕАСТА, 2007). Послеоперационная почечная недостаточность занимает существенное место в структуре ПОН у кардиохирургических пациентов и зачастую ассоциирована с ВБГ [Копылова Ю.В., 2010; De Laet I., Malbrain M.L., 2007; Malbrain M.L., Roberts D.J., 2014; Mazzeffi M.A., Strafford P., 2016].

Для предупреждения развития описанных осложнений важны выбор лечебной тактики и своевременная диагностика ВБГ. Пока нет единого подхода к профилактике ВБГ и дальнейшие исследования весьма актуальны.

Цель исследования

Изучить повреждающее воздействие внутрибрюшной гипертензии на органы брюшной полости при моделировании внутрибрюшной гипертензии в эксперименте, разработать методику прогнозирования внутрибрюшной гипертензии и обосновать лечебно-диагностическую и прогностическую зна-

чимось контролем внутрибрюшного давления у кардиохирургических пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить скорость развития морфо-функциональных изменений в органах желудочно-кишечного тракта и почках при внутрибрюшной гипертензии в эксперименте.
2. Изучить встречаемость внутрибрюшной гипертензии у разных категорий кардиохирургических пациентов.
3. Оценить прогностическую значимость нагрузочной пробы с внутрибрюшной гипертензией.
4. Оценить эффективность основанной на результатах нагрузочной пробы ранней, направленной на профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек терапии.
5. Обосновать эффективность контроля ВБД для оптимизации методов интенсивной послеоперационной терапии.

Методы исследования и использованная аппаратура

Работа представляет результаты одноцентрового, проспективного, рандомизированного, контролируемого исследования. Работа выполнена на базе отделения анестезиологии - реанимации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии) и состоит из 2 частей: экспериментальной и клинической.

При подготовке диссертационной работы использовалось следующее оборудование:

- аппарат искусственной вентиляции легких Drager Primus (Германия);
- испаритель Vapor 2000 (Drager, Германия);
- мониторинговая система Infinity Delta XL (Drager, Германия);

- прибор для определения газового состава крови Stat Profile Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США);
- аппарат ИК Stockert (Stockert Ins., Германия);
- биохимический анализатор ABX Pentra C200 (Horiba, Ltd.);
- иммуноферментного анализатор Sun-Rise (Tecan, USA).

Научная новизна

Впервые будет:

- изучена динамика внутрибрюшного давления у кардиохирургических пациентов на этапах лечения;
- показана прогностическая значимость нагрузочной пробы с внутрибрюшной гипертензией;
- доказана эффективность ранней, направленной на профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек терапии: снижение частоты развития кишечной и почечной недостаточности, а также длительности пребывания пациентов в отделе реанимации;
- обоснована необходимость контроля внутрибрюшного давления для оптимизации послеоперационной интенсивной терапии.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, опубликованных другими авторами

Впервые продемонстрирована почасовая динамика морфофункционального повреждения органов желудочно-кишечного тракта и почек при внутрибрюшной гипертензии в эксперименте. Была разработана и предложена для прогнозирования исхода операции оригинальная методика нагрузочной пробы с внутрибрюшной гипертензией. Результаты проведенного исследования позволили впервые обратить внимание на категорию больных, имеющих низкие способности организма по компенсации внутрибрюшной гипертензии. Разработана комплексная, направленная на профи-

лактику и лечение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек терапия, ассоциированная со снижением количества послеоперационных осложнений.

Практическая ценность новых научных результатов

Разработана и предложена для прогнозирования исхода операции методика функциональной пробы с нагрузкой у кардиохирургических пациентов.

Разработана тактика распределения кардиохирургических пациентов с внутрибрюшной гипертензией на группы риска и предложены алгоритмы ведения данных больных. Обоснована эффективность мер коррекции внутрибрюшной гипертензии как компонента терапии в раннем послеоперационном периоде. Улучшены результаты хирургического лечения пациентов с приобретенными пороками сердца, больных ишемической болезнью сердца.

Углублены представления о роли внутрибрюшной гипертензии в послеоперационном периоде.

Реализация и внедрение результатов исследования

Мониторинг внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде введен в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Достоверность выводов и рекомендаций

Выводы и рекомендации основаны на результатах обработки базы данных, включающей 191 пациента, которым была выполнена операция в условиях ИК, в программе STATISTICA 10 StatSoft. Inc. 1984–2011 (USA), что является свидетельством достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Все выводы и рекомендации были

опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Апробация

Основные результаты диссертации доложены на:

- XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2017;
- отборочном туре конкурса «УМНИК» НИИ Кардиологии Томского НИМЦ РАМН, Томск, 2017;
- XVI съезде Общероссийской общественной организации Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2017;
- XVII съезде Общероссийской общественной организации Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2018;
- научной конференции «Полиорганная недостаточность: теория и практика», Кемерово, 2018;
- XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2018.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, содержит таблицы, рисунки и диаграммы, фотографии. В списке литературы приведено 171 работы отечественных и зарубежных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В эксперименте внутрибрюшная гипертензия в первые часы приводит к морфо-функциональным изменениям в кишечнике и почках подопытных животных.
2. Нагрузочная проба с внутрибрюшной гипертензией позволяет выявить высокий риск развития внутрибрюшной гипертензии, что определяет необходимость раннего начала направленной терапии.

3. Предложенная нами комплексная терапия ассоциирована со значимым снижением количества послеоперационных осложнений.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 4 научные работы (2 научные статьи в научных изданиях, рецензируемых ВАК, и 2 тезиса) в отечественной печати, перечисленных в конце автореферата. Оформлен патент.

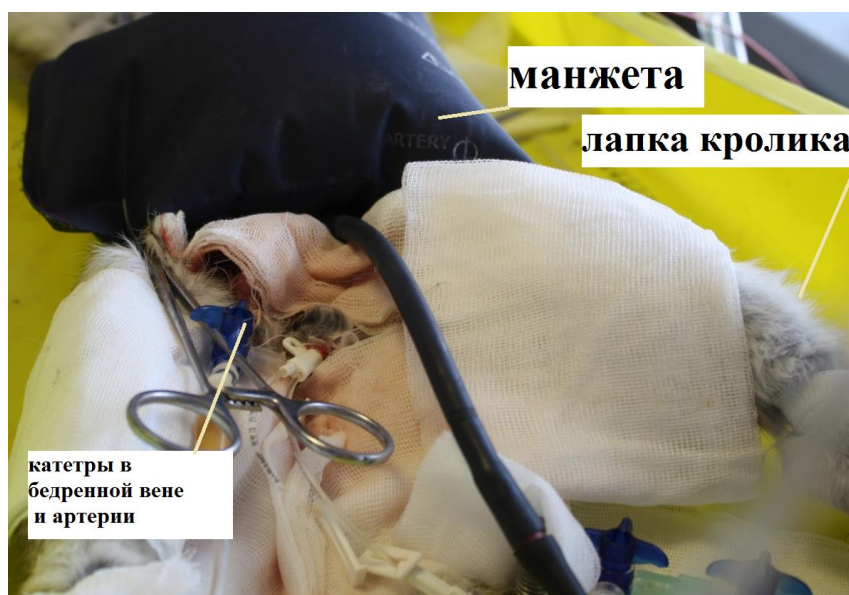
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный этап

Экспериментальный этап исследования выполнен на 15 шестимесячных кроликах – самцах массой 3-3,5 кг. Животные были разделены на 2 группы: основная группа – моделирование ВБГ, n=10; контрольная группа, n=5. Эксперимент начинали с вводной анестезии севофлюраном через маску, проводили интубацию трахеи по разработанной нами методике трубкой №2,5 [Подоксенов Ю.К., Мандель И.А., 2015].

На фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в основной группе осуществляли наружную компрессию брюшной полости манжетой до создания ВБД 10 мм рт. ст. в течение 4 ч (фото 1). Для измерения ВБД и контроля диуреза катетеризировали мочевой пузырь. В контрольной группе проводили анестезию и ИВЛ в течение 4 ч.

Фото
Метод
здания вну-
брюшной
тензии в
рименте



1
дика со-
три-
гипер-
экспе-

В ходе эксперимента оценивали изменения пикового давления вдоха (PIР) и среднее артериальное давление (АД ср.). Концентрации глюкозы, лактата оценивали исходно и каждый час эксперимента. Повреждение органов брюшной полости оценивали клинически: диурез (мл/кг/ч), дефекация (г/ч), перистальтика кишечника визуально через переднюю брюшную стенку и по окончании эксперимента при лапаротомии, регистрировали время затухания перистальтики.

Животных выводили из эксперимента и проводили забор материала для морфологического исследования.

Клинический этап

Основу исследования составили результаты обследования и лечения 191 кардиохирургического пациента в раннем послеоперационном периоде. Всем больным выполнены операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) в плановом порядке.

Первоначально провели проспективный анализ результатов лечения 150 кардиохирургических пациентов (общестатистическая выборка), прооперированных с сентября по декабрь 2016 г. Пациентам после операции ежедневно измеряли ВБД по методике I.L. Kron et al. (1984). Согласно рекомендациям Всемирного общества по изучению абдоминального компартмент-синдрома (WSACS), а также клинически, инструментально и лабораторными методами оценивали функцию ЖКТ и почек [Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., 2013; Kron I.L., Harman P.K., 1984]. Пациентам при выявлении признаков ВБГ, нарушении функции ЖКТ и почек начинали направленную терапию. Из

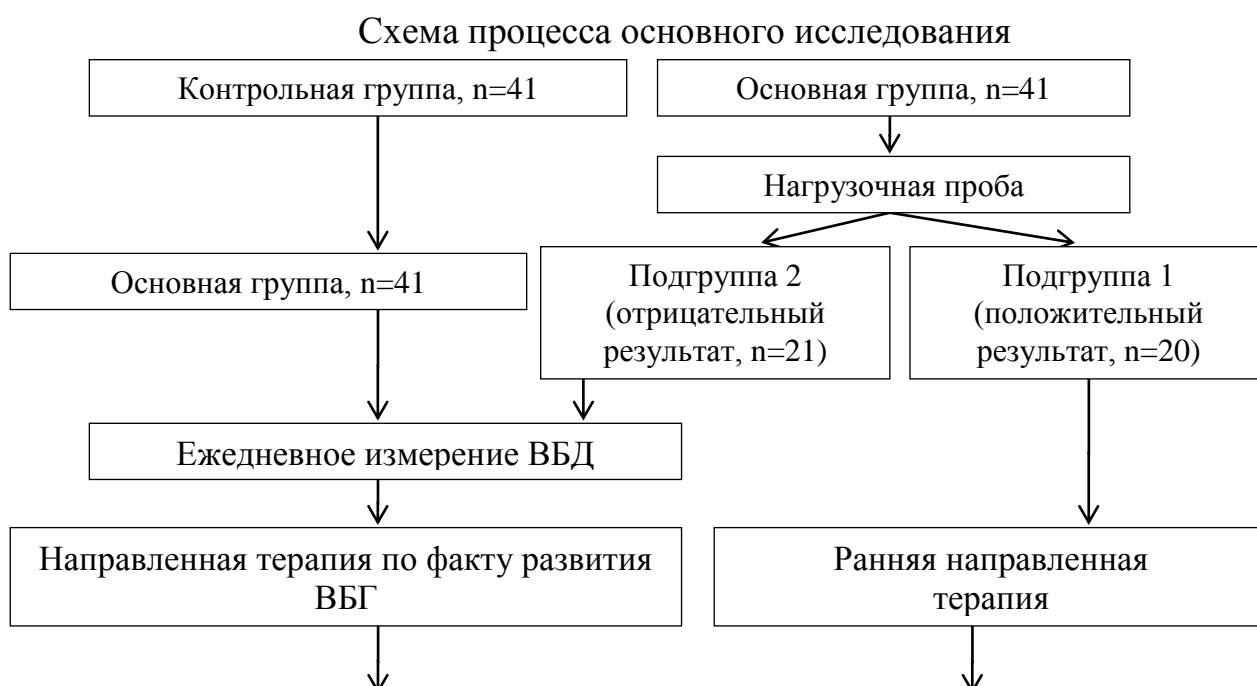
пациентов общестатистической выборки 2 и более факторов риска ВБГ имели 48 пациентов [Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., 2013]. Оценивали связь частоты развития ВБГ с длительностью ИК.

С марта по декабрь 2017 г. выполнен этап основного клинического исследования. Критерии включения: пациенты после плановой кардиохирургической операции, имеющие 2 и более факторов риска ВБГ по рекомендациям WSACS. Критерии исключения: отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, противопоказания к измерению ВБД согласно рекомендациям WSACS (2013), кардиохирургическое вмешательство с использованием мини-доступа, осложнения течения периоперационного периода (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда) [Kirkpatrick A.W., Roberts DJ., 2013].

Рандомизация осуществлялась методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты были подготовлены до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово, «Проба» либо «Контроль». После операции оценивали наличие 2 и более факторов риска ВБГ по критериям WSACS (2013) [Kirkpatrick A.W., Roberts DJ., 2013] и один конверт вскрывался. Таким образом пациенты включались в основную либо контрольную группу в соотношении 1:1.

Схема процесса основного исследования представлена на рисунке 2.

Рисунок 2



Первичной конечной точкой считали частоту развития ВБГ, вторичной конечной точкой — частоту осложнений.

Основная и контрольная группы были однородны по клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам

Показатели	Контрольная группа, n=41	Основная группа, n=41	p
Мужчины, n (%)	28(68%)	30 (73%)	ns
Женщины, n (%)	13(32%)	11 (27%)	ns
Возраст, лет, Ме [25;75]	63,8[59;67]	62,7[57;69]	ns
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25;75]	31[32,3;34,2]	32,4[31,5;34,7]	ns
<u>Основное заболевание</u>			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	19 (46%)	18 (44%)	ns
Приобретенный порок сердца, n (%)	14(34%)	10 (24%)	ns
Сочетанная патология, n (%)	8 (20%)	13 (2%)	ns
Сахарный диабет, n (%)	14(34%)	12 (29%)	ns
ХОБЛ, n (%)	12(26%)	9 (22%)	ns
Хроническая болезнь почек, n (%)	16 (40%)	15 (36,6%)	ns
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25;75]	89 [84;111]	91 [82;123]	ns
EuroSCORE, балл, Ме [25;75]	3[2;5]	3[2;6]	ns

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Методика проведения нагрузочной пробы

Нагрузочную пробу (Патент №2680006. Способ прогнозирования риска развития внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических пациентов / Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Канева У.А., Волкова Т.Г. : заявитель и патентообладатель Томский НИМЦ НИИ Кардиологии. - № 2018102480, заявл. 22.01.18 ; опубл. 14.02.2019, Бюл. №5) пациентам основной группы выполняли через 4 ч после операции.

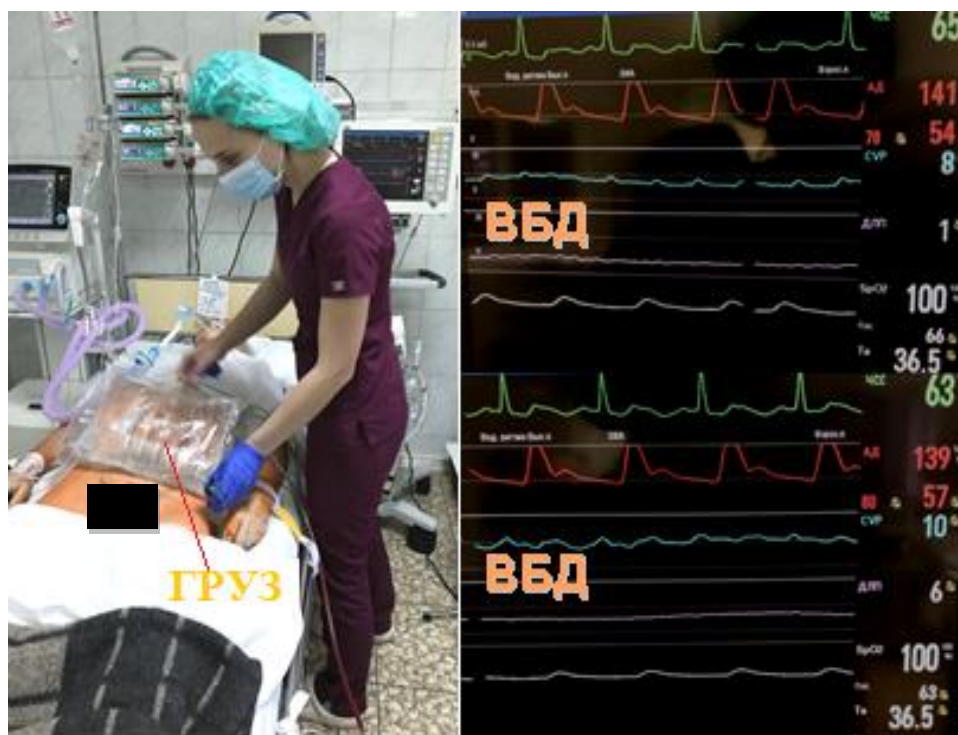
Перед проведением пробы пациентам основной группы измеряли ВБД по методике I.L. Kron et al. (1984). При измерении больной находится в по-

ложении лежа на спине горизонтально. Параметры респираторной поддержки при проведении процедуры измерения ВБД унифицировали для всех пациентов. На переднюю брюшную стенку накладывали мешок с водой весом, равным 5% от фактической массы тела больного (не более 5 кг).

В течение пробы регистрировали прямое артериальное давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД), ВБД, давление в дыхательных путях (ПДКВ, PIP). Критериями безопасности процедуры считали стабильные уровни АД и ЦВД, а ВБД не выше 20 мм рт. ст. Осложнений проводимой процедуры не зарегистрировано (фото 2).

Фото 2

Проведение нагрузочной пробы в раннем послеоперационном периоде



При положительном результате пробы у пациентов основной группы (увеличение ВБД на 4 и более мм рт. ст. и/или более 12 мм рт. ст. (I степень ВБГ) пациентов относили к подгруппе 1 (n=20). При отрицательном результате пациентов относили к подгруппе 2 (n=21).

При положительной пробе немедленно начинали раннюю, направленную на профилактику осложнений со стороны ЖКТ и почек терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального этапа исследования

Концентрации лактата и глюкозы в крови кроликов статистически значимо не изменялись между группами на этапах исследования.

В начале эксперимента после перевода животного на ИВЛ и введения миорелаксанта ВБД составляло 0-1 мм рт. ст. При моделировании ВБГ манжета раздувалась до создания ВБД 10 мм рт. ст. Динамика исследуемых показателей представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика клинических данных при моделировании внутрибрюшной гипертензии у кроликов, Ме [25; 75]

Показатель	Этапы	ВБД, мм рт. ст.	РІР, см Н ₂ О	АД ср., мм рт. ст.	Диурез, мл/кг/ч	Дефекация, г/ч
1	2	3	4	5	6	7
Основная группа, n=10 (ВБГ)	Исходно	0-1	18,0 [17,5;20,5]	61,0 [59,5;62,0]	1,4 [1,35;1,50]	5 [4,0;5,5]
	1 ч	10	38,0*Δ [36,5;38,5]	53,0*Δ [50,5;56,5]	1,10*Δ [1,05;1,20]	4 [2,5;4,0]
	2 ч	10	37,0*Δ [36,5;39,5]	45,0*Δ [42,5;49,5]	0,8*Δ [0,8;0,9]	2,0*Δ [1,0;2,5]
	4 ч	10	39,0*Δ [38,5;40,5]	43,0*Δ [41,5;43,0]	0,40*Δ [0,32;0,46]	0*Δ [0;0,5]
Контрольная группа, n=5 1	Исходно	0-1	20,0 [18,5;21,5]	58,0 [56,5;60,0]	1,4 [1,35;1,65]	5 [4,0;5,5]
	1 ч	0-1	19,0 [17,5;21,5]	57,0 [55,5;59,0]	1,4 [1,35;1,65]	4 [3,0;5,0]
	2	3	4	5	6	7
	2 ч	0-1	21,0 [18,5;22,5]	58,0 [56,5;60,0]	1,4 [1,30;1,50]	3 [3,0;4,0]
	4 ч	0-1	18,0 [17,5;20,5]	56,0 [54,5;59,0]	1,3 [1,25;1,40]	3 [3,0;4,0]

Примечание: ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ВБД – внутрибрюшное давление; РІР – пиковое давление вдоха; АД ср. – среднее артериальное

давление; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, применен критерий Вилкоксона; Δ – $p < 0,05$ между группами, применен U-критерий Манн-Уитни.

В эксперименте установлено пороговое время негативного влияния ВБГ на кровоток в органах брюшной полости 6 ч при 30 мм рт. ст. у свиней [Avraamidou A., Marinis A., 2012].

После начала моделирования ВБГ давление в контуре дыхательного аппарата статистически значимо увеличивалось по сравнению с контрольной группой и сохранялось высоким: в основной группе исходно PIP составило 18,0 [17,5;20,5] см H₂O, на фоне ВБГ 36-41 см H₂O, в контрольной группе – без изменений.

АД ср. до основного этапа эксперимента было сопоставимо между группами. АД ср. в основной группе статистически значимо снижалось по сравнению с исходными значениями после развития ВБГ (через 1 ч – $p = 0,008$; через 2 ч – $p = 0,008$; через 3 ч – $p = 0,009$; через 4 ч – $p = 0,007$). В контрольной группе АД ср. также имело тенденцию к снижению с 58 [56,5;60,0] мм рт. ст. до 56 [54,5;59,0] мм рт. ст. к 4 ч наблюдения, но в течение каждого ч эксперимента в сравнении с исходными данными различия статистической значимости не достигли ($p > 0,05$). В основной группе АД ср. статистически значимо снижалось по сравнению с контрольной группой с 1^{-го} ч наблюдения.

В основной группе диурез прогрессивно снижался за время эксперимента, статистически значимое снижение в сравнении с исходными показателями произошло с 1^{-го} ч ВБГ. В контрольной группе диурез не имел существенной динамики. В основной группе диурез был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой с 1^{-го} ч наблюдения.

В основной группе масса фекалий снизилась статистически значимо в сравнении с исходными показателями через 2 ч после старта ВБГ. В течение 1^{-го} ч наблюдения произошло снижение массы фекалий с 5,0 [4,0;5,5] г/ч до

4,0 [2,5;4,0] г/ч, через 2 ч масса фекалий снизилась до 2,0 [1,0;2,5] ($p<0,05$). В контрольной группе масса фекалий имела тенденцию к снижению, но в сравнении с исходными данными различия статистической значимости не достигли.

В контрольной группе животных перистальтика кишечника, оцениваемая визуально через переднюю брюшную стенку, оставалась активной в течение всего эксперимента и сохранялась на протяжении 10 ± 3 мин после прекращения кровообращения.

В основной группе перистальтика, оцениваемая визуально через переднюю брюшную стенку, имела тенденцию к ослаблению от активной в начале эксперимента до очень медленной в конце эксперимента у всех животных. После выведения животных из эксперимента и проведения лапаротомии отмечалась очень медленная перистальтика петель кишечника, при этом кишечная стенка была отечной, имела бледно-розовую окраску и сохраняла активность на протяжении 3 ± 1 мин после прекращения кровообращения.

В контрольной группе слизистая была розовая и блестящая.

При микроскопической оценке структуры почек и стенки тонкой кишки у животных основной группы были найдены признаки повреждения клеточных структур. В почках у животных, подвергшихся моделированию ВБГ, наблюдался выраженный общий отек коркового и мозгового вещества почек.

Таким образом, очень быстро, в течение первых часов ВБГ у кроликов наблюдается нарушение как функции, так и структуры кишечника и почек, что согласуется с данными других исследований [Avraamidou A., Marinis A., 2012; Chadi S.A., Abdo H., 2015; Leventi A., Argyra E., 2015].

Результаты клинического этапа исследования

Первоначальный анализ результатов лечения общестатистической выборки ($n=150$) показал, что развитие ВБГ имело место у 41 (27%) пациента.

У 64 пациентов общестатистической выборки длительность ИК составила более 120 мин, при этом у 36(56%) пациентов зарегистрированы интраабдоминальные осложнения (ВБГ, кишечная недостаточность и ОПП); длительность ИК менее 120 мин отмечена у 86 пациентов, из них 25(29%) имели интраабдоминальные осложнения ($p=0,0008$).

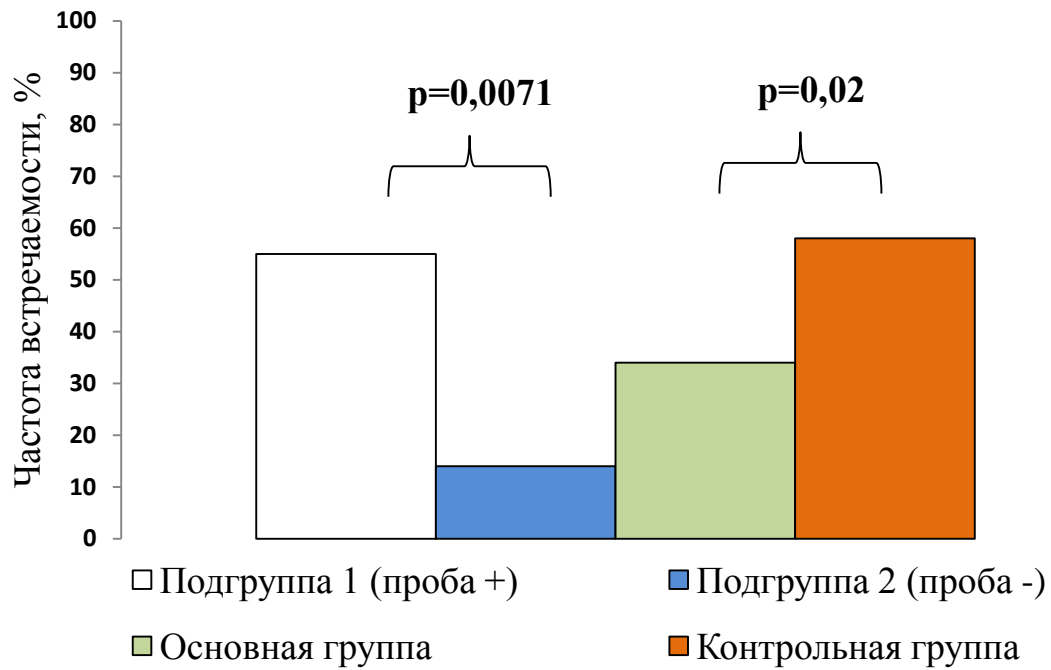
Анализ результатов лечения пациентов общестатистической выборки, но с 2 и более факторами риска ВБГ ($n=48$) показал, что развитие ВБГ имело место у 28(58%) пациента.

Анализ результатов лечения контрольной группы ($n=41$) показал, что развитие ВБГ в раннем послеоперационном периоде имело место у 25(61%) пациентов.

Анализ результатов лечения основной группы ($n=41$) показал, что развитие ВБГ в раннем послеоперационном периоде имело место у 14(34%) пациентов. В подгруппе 1 (положительный результат пробы) частота развития ВБГ составила 11(55%), в подгруппе 2 (отрицательный результат пробы) частота развития ВБГ составила 3(14%). Частота развития ВБГ в группах представлена на рисунке 3.

Рисунок 3

Сравнение групп пациентов по частоте развития внутрибрюшной
гипертензии



Примечание: указаны проценты от общего числа пациентов соответствующей группы.

Особенности течения раннего послеоперационного периода обследованных пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика особенностей течения раннего послеоперационного периода обследованных пациентов

Показатели	Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=41	p
ВБГ, n (%)	14(34%)	25(61%)	0,013
Продолжительность ИВЛ, мин, Ме [25;75]	465 [420;620]	712 [510;872]	0,004
VIS, мкг/кг/мин, Ме [25;75]	2[0,3;5]	2[0,75;9]	0,329
Кишечная недостаточность, n (%)	4(10%)	14(34%)	0,007

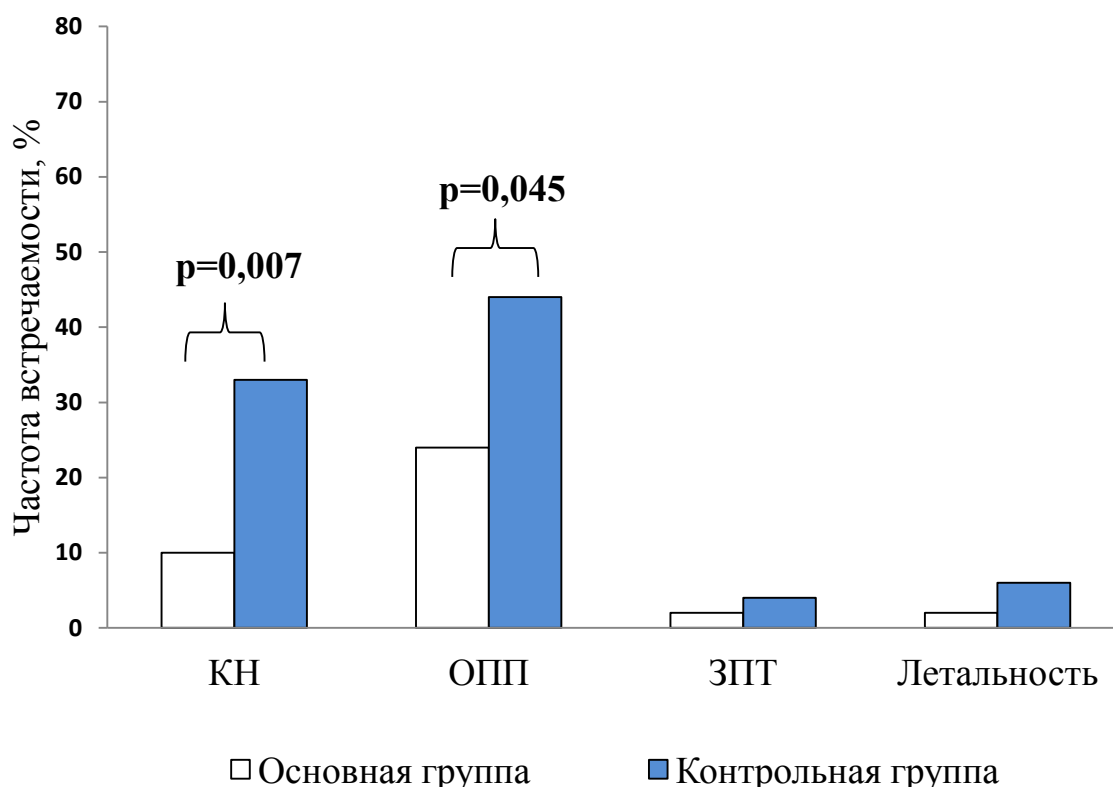
ОПП, n (%)	10(24%)	18(44%)	0,045
Потребность в ЗПТ, n (%)	1(2%)	2(5%)	0,559
Длительность пребывания в отделении реанимации, сут, Ме [25;75]	4[3;6]	6[3;9]	0,026
Летальные исходы, n (%)	1(2%)	3(7%)	0,370

Примечание: ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОПП – острое почечное повреждение; ЗПТ – заместительная почечная терапия; VIS – кумулятивная дозы инотропных и вазопрессорных средств. Применен U-критерий Манн-Уитни.

Характеристика послеоперационных осложнений в исследуемых группах представлена на рисунке 4.

Рисунок 4

Характеристика послеоперационных осложнений в исследуемых группах



Примечание: КН – кишечная недостаточность; ОПП – острое почечное повреждение; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Наше исследование показало высокую частоту (27%) развития ВБГ у кардиохирургических больных, при этом у пациентов, имеющих риск развития ВБГ по критериям WSACS (2013), ВБГ развилась в 58% случаев против 13% у пациентов без факторов риска, что подтверждает прогностическую ценность критериев WSACS (2013) [Kirkpatrick A.W., Roberts DJ., 2013].

По данным литературы ВБГ ведет к нарушению кровообращения, функции дыхания, ЖКТ и почек [Третьякова Е.П., Третьяков Д.С., 2016; Туктамышев В.С., Касатова Е.Ю., 2015; Dalfino L., Siculo A., 2013]. ВБГ является независимым предиктором морбидности и летальности для пациентов отделений интенсивной терапии [Третьякова Е.П., Третьяков Д.С., 2016; Туктамышев В.С., Касатова Е.Ю., 2015].

В основной группе ВБГ развилась у 14 пациентов (34%), что на 27% меньше, чем в контрольной группе, $p=0,023$.

Развитие ВБГ во 2 подгруппе было реже на 47%, чем в контрольной, $p=0,0006$. Частота развития ВБГ в подгруппе 2 статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов без факторов риска.

Проводимая нами проба объективно разделяет пациентов на группы с меньшим и большим риском ВБГ. Фактически у пациентов с положительным результатом пробы уже начинает формироваться ВБГ.

Результаты лечения пациентов подгруппы 1 и подгруппы 2 основной группы представлены в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика особенностей течения раннего послеоперационного периода у пациентов основной группы

Показатели	Подгруппа 1, n=20	Подгруппа 2, n=21	p
ВБГ, n (%)	11 (55%)	3 (14%)	0,0071
Продолжительность ИВЛ, мин, Me [25;75]	530 [450;840]	425 [395;545]	0,010
VIS, мкг/кг/мин, Me [25;75]	1,5 [1;1,3]	1 [0;0,8]	0,587
КН, n (%)	4 (20%)	0	0,048
ОПП, n (%)	9(45%)	1 (5%)	0,0033
Потребность в ЗПТ, n (%)	1 (5%)	0	0,488
Длительность пребывания в ОРИТ, сут, Me [25;75]	6 [4;7]	3 [2,7;4]	0,009
Летальность, n (%)	1(5%)	0	0,488

Примечание: ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КН – кишечная недостаточность; ОПП – острое почечное повреждение; ЗПТ – заместительная почечная терапия; VIS – кумулятивная дозы инотропных и вазопрессорных средств; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии. Применен U-критерий Манн-Уитни.

В настоящее время отсутствуют общепринятая методика прогнозирования развития ВБГ и методики профилактики осложнений. В связи с этим нами была разработана нагрузочная проба, которая подтвердила свою прогностическую информативность в данном исследовании.

В подгруппе 1 (положительная проба) ВБГ развилась у 11(55%), в подгруппе 2 – у 3 (14%), $p=0,0071$. Продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в отделении реанимации были статистически значимо выше в подгруппе 1 (положительный результат пробы) основной группы по сравнению с подгруппой 2. Кишечная недостаточность и ОПП статистически значимо чаще развились в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2 (отрицательный результат пробы) (таблица 4).

Чувствительность пробы=55%, специфичность=86%

Данная закономерность позволяет судить о том, что благодаря высоким способностям организма по компенсации повышенного ВБД у данных пациентов, несмотря на высокий риск ВБГ по WSACS (2013) [Kirkpatrick A.W., Roberts DJ., 2013], количество осложнений раннего послеоперационного периода статистически значимо не отличалось от общестатистической выборки.

Течение раннего послеоперационного периода в подгруппе 1 (положительный результат пробы) было более тяжелым, чем в подгруппе 2 (отрицательный результат пробы), несмотря на проведение ранней направленной терапии. Однако течение раннего послеоперационного периода в контрольной группе сопровождалось еще большим количеством осложнений, что свидетельствует об эффективности проводимых мероприятий.

Нагрузочная проба в дополнении к рекомендованным факторам риска [Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., 2013] позволяет индивидуализировать лечебную тактику и осуществлять прогнозирование риска ВБГ. Фактически проба выявляет пациентов, у которых уже начинается развитие ВБГ.

Динамика кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP) у пациентов основной группы представлена в таблице 5.

Таблица 5

Динамика кишечной фракции белка, связывающего жирные

кислоты у пациентов основной группы, пг/мл, Ме [25;75]

Этапы	Подгруппа 1	Подгруппа 2	p
Исходно	140 [84;295]	80 [74;95]	0,082
После снятия зажима с аорты	3499 [3146;4334]	994 [314;1759]	0,000
2 ч после операции	1561 [28;3753]	156 [117;164]	0,000
6 ч после операции	2378 [1401;3499]	1013 [314;1992]	0,097
12 ч после операции	2500 [2444;3246]	756 [424;3304]	0,010
24 ч после операции	753 [384;1894]	210 [106;210]	0,001

Применен U-критерий Манн-Уитни.

Повышение уровня фермента отмечено в обеих подгруппах, однако между подгруппами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Данные различия подтверждают наличие у пациентов подгруппы 2 (отрицательный результат пробы) более высоких способностей организма по компенсации ВБГ.

i-FABP является высокочувствительным маркером ишемии кишечника [Grimaldi D., Guivarch E., 2013; Piton G., Belin N., 2015]. Нами выявлены различия в содержании i-FABP у пациентов с положительными и отрицательными результатами нагрузочной пробы после снятия зажима с аорты, спустя 2, 12 и 24 ч после операции. Определение i-FABP после снятия зажима с аорты и спустя 2 ч после операции может иметь прогностическую значимость, высокие значения i-FABP в моче (>2000 пг/мл) могут являться дополнительным предиктором развития осложнений у кардиохирургических пациентов. Полученные результаты доказывают негативное воздействие кардиохирургических операций с использованием ИК на органы ЖКТ.

Уровень i-FABP в моче коррелировал с уровнем ВБГ (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,6$, $p=0,01$). У пациентов с ВБГ III степени отмечались высокие уровни i-FABP (>2000 пг/мл), а также признаки ОПП и кишечной недостаточности.

Динамика uNGAL основной группы показана в таблице 6. Нами выявлены статистически значимые различия в уровнях uNGAL спустя 6 ч, 12 ч после оперативного вмешательства между подгруппами.

Отмечена корреляция уровня uNGAL и частоты развития ОПП (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,51$, $p=0,005$), что подтверждает высокую значимость уровня uNGAL для прогнозирования отдаленных результатов кардиохирургических вмешательств.

Таблица 6

Динамика мочевого липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у пациентов основной группы, пг/мл, Ме [25;75]

Этапы	Подгруппа 1	Подгруппа 2	p
Исходно	0,6 [0,1;7,2]	0,2 [0,01;6,4]	0,589
После снятия зажима с аорты	52,7[5,5;164,9]	36,3[6,3;46,3]	0,120
2 ч после операции	3,8 [0,2;21,9]	0,2 [0,2;16,2]	0,371
6 ч после операции	16,1 [13,9;28,3]	5,8 [3,7;11,2]	0,025
12 ч после операции	48,6 [15,1;76,4]	11,9 [7,2;28,4]	0,027

Применен U-критерий Манн-Уитни.

Повышение уровня фермента отмечено в обеих подгруппах, однако между подгруппами выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$), что согласуется с клиническими данными, а именно большей частотой развития ОПП. uNGAL является маркером ОПП [Уразаева Л.И., Маскудова А.Н., 2014], при этом более высокие уровни uNGAL отмечаются у больных с ВБГ, пик которого отмечается спустя 24 ч после оперативного вмешательства [Mazzeffi M.A., Stafford P., 2015].

Выраженное повышение uNGAL в течение 6-12 ч после операции и iFABP в моче после снятия зажима с аорты и спустя 2 ч после операции может быть рассмотрено как дополнительный предиктор ОПП и кишечной недостаточности после ИК и показание к проведению ранней направленной терапии [Mazzeffi M.A., Stafford P., 2016]. Коррекция терапии (подбора параметров ИВЛ, объема растворов для перитонеального диализа, адекватной инфузионной терапии) под контролем ВБД позволяет не допускать связанного с процедурой повышения ВБД.

ВЫВОДЫ:

1. В эксперименте внутрибрюшная гипертензия 10 мм рт. ст. в первые часы приводит к функциональным, а через 4 ч воздействия – морфологическим изменениям в кишечнике и почках подопытных животных.

2. У кардиохирургических пациентов внутрибрюшная гипертензия встречается в 27% случаев. При этом после аорто-коронарного шунтирования в 19,5%, после коррекции приобретенных пороков сердца – в 34,5% и в 46% после сочетанных операций. Длительность искусственного кровообращения влияет на частоту интраабдоминальных осложнений: при длительности искусственного кровообращения более 120 мин – 56%, при длительности ИК менее 120 мин – 29% ($p=0,0008$).

3. Проведение нагрузочной пробы позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие внутрибрюшной гипертензии. Проба показала чувствительность =55%, специфичность=86%.

4. Предложенная нами комплексная терапия ассоциирована со значимым снижением количества послеоперационных осложнений: длительности искусственной вентиляции легких ($p=0,004$), частоты развития кишечной ($p=0,007$) и почечной ($p=0,045$) недостаточности, длительности пребывания пациентов в отделении реанимации ($p=0,026$), а также снижает частоту развития внутрибрюшной гипертензии на 27% ($p=0,013$) по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение нагрузочной пробы в дополнение к рекомендованным факторам риска внутрибрюшной гипертензии [Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., 2013], что позволяет индивидуализировать лечебную тактику и осуществлять прогнозирование риска внутрибрюшной гипертензии.

2. Определение после операции в моче кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, и мочевого липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, может иметь прогностическую значимость. Вы-

сокие значения в моче кишечной фракции белка, связывающей жирные кислоты и мочевого липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, более 2000 пг/мл могут являться дополнительным предиктором развития осложнений у кардиохирургических пациентов.

3. Рекомендуется проведение основанной на результатах нагрузочной пробы ранней, направленной на профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек терапии у больных с высоким риском внутрибрюшной гипертензии, что помогает добиться значимого снижения количества послеоперационных осложнений. Она включает: лечение кишечной недостаточности и острого почечного повреждения, с учетом величины внутрибрюшного давления подбирать режимы искусственной вентиляции легких, положение пациента в постели, поддерживать отрицательный жидкостной баланс, с учетом величины внутрибрюшного давления выбирать венозный доступ для гемодиализа, адекватные объемы растворов для перитонеального диализа.

Публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК

1. Синдром внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических больных / У.А. Канева, Ю.К. Подоксенов, Н.О. Каменщиков и др. // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2018. – Т. 11, №5. С. 69-75.
2. Влияние прекондиционирования на морфофункциональные изменения внутренних органов при внутрибрюшной гипертензии в эксперименте / У.А. Канева, Ю.К. Подоксенов, М.Л. Дьякова и др. // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского.** – 2019. – Т.7, №2. – С. 47-52.

Прочие публикации, содержащие полученные новые научные знания:

1. Способ прогнозирования развития абдоминального компартмент-синдрома у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде / У.А.

Канева, Ю.К. Подоксенов, Н.О. Каменщиков, В.М. Шипулин // Сердечно-сосудистые заболевания, приложение 23 съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2017. - Т.18, №6. - 170 с.

2. Канева У.А. Клинико-диагностическая и прогностическая значимость контроля внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде / У.А. Канева // Сердечно-сосудистые заболевания, приложение 24 съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2018. - Т.19, №6. - 292 с.

При выполнении данной работы автором получен патент на изобретения: Патент №2680006. Способ прогнозирования риска развития внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических пациентов / Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Канева У.А., Волкова Т.Г. : заявитель и патентообладатель Томский НИМЦ НИИ Кардиологии. - № 2018102480, заявл. 22.01.18 ; опубл. 14.02.2019, Бюл. №5.

Аспирант

Ладик У.А.