

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Абрамов Павел Вячеславович

**Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндо-
токсикоза при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.17 – хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
И.Н. Климович

ВОЛГОГРАД, 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Климович Игорь Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева» Минобрнауки России

Власов Алексей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Топчиев Михаил Андреевич

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится « » 2019 года в 10 часов на заседании диссертационного Совета Д 208.008.03 по присуждению ученой степени кандидата (доктора) медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России www.volgmed.ru

Автореферат разослан « » _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

Актуальность исследования

Лечение больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями (ГДК) язвенной этиологии, до сих пор является одной из сложных проблем в urgentной медицине, несмотря на принципиальные успехи, достигнутые в этом вопросе за последние десятилетия [Гостищев В.К., 2008; Никольский В.И., 2009; Степанов Ю.М., 2011; Быков А.В., 2014; Gralnek I.M., 2014; Laursen S.B., 2014; Lu Y., 2014; Rotondano G., 2014; Biecker E., 2015; Cook D., 2018]. Одной из причин высокой летальности, колеблющейся вокруг отметки в 10%, является вовлечение в патологический процесс внутренних органов с развитием в 33-70% случаев системных дисфункций (СД) [Румянцева С.А., 2010; Nemeth N., 2014; Fortinsky K.J., 2015; Klein, A., 2015].

Хирурги и реаниматологи, при ГДК уделяют основное внимание способам остановки кровотечения и методам компенсации кровопотери [Gralnek I.M., 2014; Feinman M., 2014; Laursen S.B., 2014; Biecker E., 2015]. В то же время целый каскад патологических изменений, развивающихся в организме, не принимается во внимание [Ярочкин В.С., 2004; Гельфанд Б.Р., 2009; Храмых Т.П., 2010; Lu Y., 2014; Klein A., 2015]. При массивных ГДК централизация кровообращения, как основная защитная и компенсаторная реакция организма, спасает от немедленной гибели высокочувствительный к гипоксии головной мозг, но при этом повреждает внутренние органы, вследствие значительного уменьшения кровотока в них [Воробьев А.И., 2001; Коняева Т.П., 2007; Румянцева С.А., 2010; Granger D.N., 2015].

Некоторые авторы [Zakaria R., 2006; Fruchterman T.M., 2008; Altshuler A.E., 2012; Sonnier D.I., 2012; Ke S., 2014; Harrois A., 2015], высказывают мнение, что при тяжелой кровопотере одним из первых в патологический процесс вовлекается кишечник, как наиболее чувствительный к геморрагической гипоксии. Ишемическое и последующее реперфузионное (ИР) поражение кишечной стенки, приводит к ее выраженным морфофункциональным нарушениям, которые в совокупности свидетельствуют о развитии кишечной недостаточности [Храмых Т.П., 2010; Fishman J.E., 2013; Sarsu S.B., 2015; Reos'h K., 2018]. У пациентов с тяжелыми ГДК, кишечная недостаточность в первую очередь приводит к снижению «барьерных» свойств кишечной стенки, что может обусловить свободное поступление в кровоток большого количества высокотоксичных конечных продуктов гидролиза крови [Баширов С.Р., 2009; Топчиев М.А., 2015; Власов А.П., 2016; Белик Б.М., 2018; Takizawa Y., 2011; Xu J., 2013; Xiao W., 2014]. В этой связи возникает необходимость изучить патологические процессы происходящие в кишечнике при тяжелых ГДК, выяснить его роль в потенцировании эндотоксикоза и

формировании дисфункции основных органов функциональной детоксикации - печени и почек.

При тяжелых ГДК, залогом благоприятного исхода заболевания в целом, служит ранняя диагностика и своевременное этиопатогенетическое лечение СКН. Однако, исходя из многофакторного процесса формирования кишечной недостаточности, в клинической практике до сих пор не определен алгоритм диагностических мероприятий и не выработана четкая стратегия лечения СКН, также без особого внимания остались вопросы прогнозирования и профилактики СКН.

Цель исследования

Улучшение результатов комплексного лечения больных с тяжелыми ГДК на основе изучения роли СКН в патогенезе эндотоксикоза.

Задачи исследования

1. Для изучения роли кишечника в патогенезе эндотоксикоза выполнить на экспериментальных моделях с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) параллельное динамическое исследование: а) морфологических изменений в тонкой кишке; б) уровня эндотоксикоза в периферической венозной крови и крови оттекающей от кишечника.

2. Для уточнения роли СКН в патогенезе эндотоксикоза у больных с ГДК провести мониторинг: а) клинической картины СКН; б) электрогастроэнтерографии; в) сонографии тонкой кишки; г) микроскопии кала; д) микрофлоры кишечника; е) уровня эндотоксикоза в венозной крови; ж) функциональных проб печени и почек.

3. Провести анализ частоты развития и особенностей течения СКН у больных с ГДК, уточнить его место в формировании дисфункции печени и почек.

4. Определить способы ранней диагностики и прогнозирования СКН.

5. Разработать направления профилактики и этиопатогенетического лечения СКН и оценить их эффективность.

Научная новизна

На экспериментальных моделях с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ и в клинических исследованиях при тяжелых ГДК, определена негативная роль кишечной недостаточности в потенцировании системного эндотоксикоза.

1. У больных с тяжелыми ГДК доказана связь синдрома кишечной недостаточности с формированием дисфункции печени и почек.

2. Выработаны новые прогностические критерии развития СКН и его ранней неинвазивной диагностики у больных с тяжелыми ГДК.

3. Разработаны новые подходы к проблемам профилактики и лечения СКН при тяжелых ГДК, базирующихся на новой концепции его многостороннего этиопатогенеза.

Положения выносимые на защиту

1. У больных с тяжелыми ГДК синдром кишечной недостаточности обуславливает «разгерметизацию» кишечника, как естественного резервуара эндотоксинов и в течение 2-4 суток существенное потенцирование эндотоксикоза.

2. На фоне постгеморрагической анемии, дополнительная токсическая «атака» на печень и почки со стороны пораженного кишечника, приводит к срыву адаптационных возможностей их основных функций (метаболическая, детоксикационная, синтетическая и пр.), что создает предпосылки для возникновения необратимых расстройств основных показателей гомеостаза.

3. Полученные новые сведения о патогенезе СКН, при тяжелых ГДК, дают возможность своевременно проводить адекватную этиопатогенетическую коррекцию морфофункциональных нарушений кишечника.

Практическая значимость

1. У больных с тяжелыми ГДК доказана роль СКН в потенцировании эндотоксикоза и его непосредственная связь с развитием СД.

2. Выработаны достоверные методы прогнозирования и ранней диагностики СКН, которые позволяют своевременно начинать скорректированные этиопатогенетические лечебно-профилактические мероприятия.

3. Проведение целенаправленной профилактики и лечения СКН, позволило предотвратить его формирование на 11%, сократить сроки его купирования на 2-3 суток, развитие печеночно-почечной дисфункции снизить на 17%, летальность связанную с СКН на 11%, а общую летальность на 4,6%.

Апробация работы

Материалы исследований доложены: на 75-й открытой научн.-практ. конф. молодых ученых и студентов ВолгГМУ с межд. участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2017; V съезд хирургов Юга России. - Ростов-на-Дону. – 2017; VI Международный интеллектуальный конкурс аспирантов. Издательский Центр Русальянс Сова. – 2017; Всеросс. конф. «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном этапе. Достижения и перспективы» - Казань. – 2017; Всероссийская конф. с межд. участием "Научная школа по актуальным проблемам плановой и экстренной хирургии" – Геленджик. - 2018.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 в изда-

ниях рецензируемых ВАК, получен 1 патент РФ на изобретения.

Внедрения

Полученные результаты исследований, а также предложенные методы диагностики, лечения и профилактики СКН у больных с тяжелыми ГДК используются в лечебной работе клинических баз кафедры госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета (ГУЗ «ГКБ СМП №25», ГУЗ «КБ №12», ГУЗ «КБ №5», ГБУЗ «ГКБ №1 им. С.З. Фишера» г. Волжский). Материалы исследований используются в научном и учебном процессе у студентов 5-6 курсов на кафедрах хирургии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 14 рисунками и 39 таблицами. Указатель литературы содержит 82 отечественных и 149 иностранных источников.

Материалы и методы исследования.

Экспериментальные исследования были проведены на 40 самцах крысах (группы Wistar albino Glaxo, инбридинг F109, генотип: а) в возрасте – 9 месяцев, массой 200-230 г. Эксперименты проводились с учетом положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных Всемирной Организацией Здравоохранения [Zutphen L.F., 1993]. Экспериментальные исследования проводились в лаборатории «Морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза» ГБУ «Волгоградского медицинского научного центра» (старший научный сотрудник д.м.н., доцент Снигур Г.Л.). Положительное заключение на экспериментальные исследования Локального Независимого Этического Комитета Волгоградского государственного медицинского университета получено 29.09.2016 года, протокол №12- 2016.

На крысах моделировали желудочно-кишечное кровотечение из верхних отделов ЖКТ. Крыс наркотизировали тиопенталом натрия из расчета 25 мг/кг массы внутривенно. Эксперимент проводился по авторской методике. 10-ти животным сразу после наркоза выполняли лапаротомию, крысы служили для определения исходных показателей выраженности эндотоксикоза в периферической венозной крови [нижняя полая вена (НПВ)] и крови оттекающей от кишечника [воротная вена (ВВ)] и, морфологической картины стенки тонкой кишки. У 30-ти животных тяжелые кровотечения из верхних отделов ЖКТ и связанную с ними гипотензию моделировали выведением в течение 30-40 минут крови по катетеру из сонной артерии, объемом 4,5-5 мл (27-30% объема циркулирующей крови животного), при этом не допускали

снижения артериального давления ниже 40-50 мм рт. ст. (давление в хвостовой артерии измеряли электроплетизмографом ООО «СПИ», РФ). Через 15 минут, от начала кровопускания, первую порцию эксфузированной крови (1-1,5 мл) консервированной глюгициром, при помощи шприцевого инфузатора («СлавМед» г. С-Петербург) по желудочному зонду начинали вводить в желудок испытуемых крыс. Вся эксфузированная кровь вводилась в ЖКТ крысы в течение 1 часа. Геморрагическую гипотензию сохраняли в течение 1 часа. В случае повышения давления выполняли дополнительное кровопускание объемом 1-1,5 мл крови, при понижении вводили 2-3 мл изотонического 0,9% раствора NaCl. По истечении 1 часа артериальное давление у животных повышали до 90-100 мм рт. ст. посредством инфузии по катетеру в сонную артерию 3,5-4 мл донорской крови и 2-3 мл изотонического 0,9% раствора NaCl. Катетер из сонной артерии удаляли, артерию перевязывали, рану ушивали.

Животных (по 10 крыс в серии) под наркозом выводили из эксперимента спустя 4 ч, 16 ч и 28 ч после повышения артериального давления. Ряд интегральных показателей выраженности эндотоксикоза, для сравнительного анализа, также определяли в различных регионах кровотока: НПВ и ВВ. За 15 минут до лапаротомии крысе подкожно вводили 500 ед гепарина, после срединной лапаротомии сначала выделяли воротную вену и пересекали ее, изливающуюся кровь собирали сразу в пробирку, вену перевязывали. Для забора крови из нижней поллой вены использовали тонкоигольную пункцию с созданием вакуума в шприце. Для исследования было достаточно получить по 2,5 мл крови из каждого сосуда.

Степень выраженности эндотоксикоза в плазме крови изучали по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП), одних из наиболее токсичных, конечных субстанций процессов гидролиза крови излившейся в просвет кишечника [Малахова М.Я., 1995] и, продуктов перекисного окисления липидов (ППОЛ) – диеновых конъюгатов (первичных) [Биленко М.В., 1997] и малоновых диальдегидов (вторичных) [Владимиров Ю.А., 1991]. Антиоксидантную активность исследовали по значениям фермента супероксиддисмутазы [Костюк В.А., 1990]. Для отражения процессов окислительного стресса определяли состояние баланса регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты на основе расчета оксидантно-антиоксидантного отношения (О/Аотн), через отношение показателей диеновых конъюгатов к уровню супероксиддисмутазы [Климович И.Н., Патент РФ №2444013. - 2012]. I степень нарушения 3,64-5,64 усл.ед, II степень 5,65-8,12 усл.ед и III степень > 8,12 усл.ед.

При помощи модульной формулы (1) [Петри А., Сэбин К., 2009] вычисляли суммарный индекс эндотоксикоза (СИЭ) в баллах:

$$\text{СИЭ} = \frac{m_1 + m_2 + \dots + m_n}{n \times 10}, \quad (1)$$

где n - число исследований; $m_1 + m_2 + \dots + m_n$ - показатели эндотоксикоза, выраженные в % по отношению к средним значениям у интактных животных.

I степень эндотоксикоза соответствовала 0,1-3,1 баллам; II степень - 3,2-8,3 баллам; III степень > 8,3 баллов.

Производили изъятие тонкой кишки для морфологических исследований. Изготовление микропрепаратов и общегистологические исследования проводили по общепринятым методикам [Саркисов Д.С., 1996]. Для большей информативности структурных изменений, также по модульной формуле (1) проводилась балльная суммарная оценка морфометрических нарушений. I степень морфометрических нарушений соответствовала 0,7-2,1 баллам; II степень - 2,2-7,7 баллам; III степень > 7,8 баллов.

Использованная нами модель тяжелых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, наиболее приближена к клиническим ситуациям (эксфузия крови в ЖКТ с негативными последствиями гидролиза крови; реанимация с применением донорской крови, обеспечивающей процессы реперфузии в стенке тонкой кишки).

Клиническое проспективное когортное исследование, в периоде с 2013 по 2016 год, проведено у 129 больных с острыми кровотечениями из гастродуоденальных язв (ГДЯ), находившихся на лечении в хирургических отделениях ГБУЗ «ГКБ СМП №25», ГБУЗ «КБ №5» », ГБУЗ «КБ №12» г. Волгограда и ГБУЗ «ГКБ №1 им. С.З. Фишера» г. Волжский. У всех пациентов гемостаз достигнут или проведена профилактика рецидива состоявшегося кровотечения эндоскопическим инъекционным способом (этоксисклерол, адреналин). На основании данных исследований были установлены клинко-лабораторно-инструментальные критерии развития СКН, частота и предикторы его формирования, определены место СКН в патогенезе системного эндотоксикоза и связь с СД (печень и почки).

СКН не был обнаружен ни у одного из 57 (57/129 – 44,2%) больных с I и II ст. тяжести кровопотери, вследствие чего набор этой категории пациентов для дальнейших исследований был прекращен и они не включались в общую статистику (табл. 1). СКН диагностирован в 42 (42/72 – 58,3%) случаях и только среди 72 пациентов с тяжелыми степенями кровотечения (III-IV), вследствие чего эти больные и составили группу сравнения.

Диагностическую и лечебную тактику рассматривали в 2-х статистически однородных группах. Основная группа 74 больных, у которых были про-

Таблица 1

Частота развития СКН у больных с кровотечениями из ГДЯ

Степень тяжести кровоте- ри	Всего больных	Кол-во больных с СКН
I ст. тяжести (легкая)	24(18,6%)	0
II ст. тяжести (средняя)	33(25,6%)	0
III ст. тяжести (тяжелая)	64(49,6%)	34(53%)
IV ст. тяжести (крайне тяжелая)	8(6,2%)	8(100%)
Итого:	129	42(35,6%)

ведены разработанные нами лечебно-профилактические мероприятия СКН с 2016 по 2019 гг.

Комплексное клинико-инструментальное обследование больных проводилось в 1-2 сут, 3-4 сут, 5-6 и 7-8 сут с момента поступления больных в стационар. Лабораторные исследования степени выраженности эндотоксикоза, функционального состояния печени и почек, вычисление SAPS, как более динамичных проводилось в 1, 2, 3, 4, 5 и 6-8 сут.

Реабилитационный период прослеживался до 1 месяца. Обязательным условием включения больных в группы являлось их согласие на проведение исследования. Для стандартизации полученных данных, а также с целью последующей статистической обработки, была использована разработанная "Индивидуальная карта больного" в электронном формате.

У всех больных определяли клинические симптомы СКН: отсутствия кишечных шумов или их резкого ослабление, вздутия живота, боли в животе с чувством распираания, сниженный пассаж флатуленции, отсутствие самостоятельного стула.

Методики контроля уровня выраженности эндотоксикоза описаны в разделе «Экспериментальные исследования». Дополнительно в качестве одного из параметров эндотоксемии определяли проницаемость эритроцитарных мембран по степени мочевинового гемолиза эритроцитов (ПЭМ) [Колмаков В.Н., 1982]. Проницаемость эритроцитарных мембран значительно увеличивается при токсическом воздействии на нее.

Для ФГДС использовались серийные терапевтические эзофагогастродуоденоскопы «Pentax» серий 29V и 29W; «Olympus GiF E» (Япония). Игла эндоскопическая инъекционная предприятия «Ворсма» (Россия). В качестве эндовазально вводимого склерозанта применялся этоксисклерол (полидоканол) 1,5%, спиртовой в объеме 2,0-4,0 мл. Аналогичный раствор вводился паравазально в объеме до 4,0 мл. Для создания сдавливающего паравазального инфильтрата использовался раствор адреналина гидрохлорида

0,01% - 1,0 мл, который доводили до объема от 30 - 60 мл изотоническим раствором 0,9% хлорида натрия.

Моторно-эвакуаторные функции ЖКТ исследовались электрогастроэнтерографом ЭГЭГ-01К. Ультразвуковое исследование тонкой кишки выполнялось на аппаратах «НІТАСНІ - EUB – 305» и «Siemens Sonoline G60s».

Состояния кишечной микрофлоры изучалось в бактериологических лабораториях ГБУЗ «ВОКБ № 1» г. Волгограда и ГБУЗ «ВОКБ № 2» г. Волжский по критериям предложенным Бондаренко В.П. в 1998 году (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, РАМН, г. Москва). Микроскопическое исследование кала проводили по стандартной методике [Мирнова И.И., 2005].

Для объективной интегральной и количественной оценки острых функциональных нарушений использовалась упрощенная шкала SAPS (Simplified Acute Physiological Score) (J. Le Gall и соавт., 1993).

Диссертационная работа была выполнена в дизайне многоцентрового когортного исследования с ограниченной внешней валидностью, что соответствует второму уровню доказательности согласно Оксфордской градации (2009). Степень надежности предложенных практических рекомендаций соответствует В-уровню (Оксфордская градация, 2009).

В экспериментальной части работы использованы методы непараметрической ранговой статистики. Данные по группам представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Me (Q25; Q75)). Для оценки достоверности различий определялось значение U-критерия Манна-Уитни. В клинической части работы использовали параметрические способы статистической обработки материала. Формирование исследуемых групп осуществляли методом случайной выборки, придерживаясь в комплектовании принципов однородности представленного материала. Расчеты сплошного и несплошного статистического наблюдения произведены на персональном компьютере IBM PC с помощью программ Excel 2013 и «Biostat» с использованием сравнения средних величин и расчетом критериев Стьюдента и Фишера. Использовался одномерный метод ранговой корреляции Спирмена для выявления связей между переменными, отобранными для анализа (r_s). Различия в показателях считали статистически достоверным при $p \leq 0.05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Экспериментальные исследования

Результаты экспериментальных исследований рассматривались с позиции - роль пораженной тонкой кишки в потенцировании эндотоксикоза при тяжелых кровотечениях из верхних отделов ЖКТ.

Результаты исследования показали, что уже через 4 ч от начала эксперимента у животных наблюдались последствия ишемически-реперфузионного поражения стенки кишки ($p<0,05$). Данные оксидантно-антиоксидантного отношения свидетельствовали об окислительном стрессе в тканях стенки кишки ($p<0,05$). При этом незначительное, в равной степени повышение уровня СМП в периферической венозной крови и в крови, оттекающей от кишечника (рис. 1), как и степень морфоструктурных нарушений (дистрофическое изменение энтероцитов слизистого слоя, без их десквамации), говорило о еще сохраняющейся «барьерной» функции стенки тонкой кишки. Степень морфоструктурных нарушений достигала $1,9\pm0,2$ балла (I ст.).

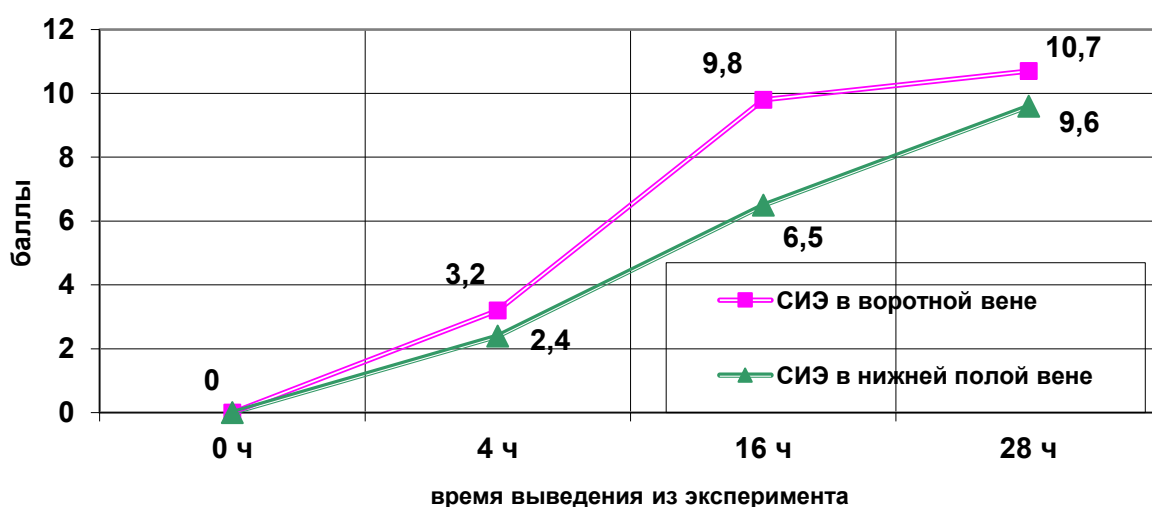


Рисунок 1. Динамика СИЭ у животных в различных регионах кровотока при моделировании тяжелых кровоточений из верхних отделов ЖКТ (крысы=40)

Уже в первые часы от начала эксперимента, обнаружена значительная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация всех слоев стенки тонкой кишки, свидетельствующая о выраженной воспалительной реакции в ней.

Однако через 16 ч полученные данные свидетельствовали о развитии кишечной недостаточности, сопровождающейся нарушением «барьерной» функции стенки кишки и наводнении портальной крови внутрикишечными продуктами дисметаболизма (преимущественно СМП). Это подтверждено и морфологическим исследованием, при котором обнаружена гибель энтероцитов на отдельных участках слизистого слоя с образованием поверхностных эрозий, обнажающих базальную мембрану. Морфометрическое исследование показало повышение степени структурных нарушений до $6,5\pm0,3$ баллов (II ст.).

Через 28 ч от начала эксперимента показатели выраженности эндотоксикоза возрастали, как и морфоструктурные изменения в стенке тонкой кишки. Однако разница в уровне эндотоксикоза в различных регионах кровотока существенно уменьшалась, вероятнее всего за счет «насыщения» периферического русла внутрикишечными токсинами. Сохранялись различия лишь в показателях оксидантно-антиоксидантного отношения, как наиболее чувствительных к окислительному стрессу. У всех экспериментальных животных к завершению эксперимента в периферическом венозном кровотоке, а особенно в крови, оттекающей от кишечника, наблюдалось снижение супероксиддисмутазы в 2-2,8 раза от нормы ($p \leq 0,05$), что указывало на истощение антиоксидантной активности плазмы крови. Вероятнее всего, это связанное с повышенным потреблением фермента на ингибирование избыточных процессов свободнорадикального окисления липидов в клетках стенки тонкой кишки. Медиана морфометрических изменений достигала - $8,7 \pm 0,4$ баллов (III ст.)

На всем протяжении эксперимента, корреляционный анализ между СИЭ и морфометрией стенки тонкой кишки выявил, что уровень эндотоксикоза в крови, оттекающей от кишечника, зависит от степени повреждения структуры стенки кишки и имеет прямую корреляционную зависимость (r_s в пределах 0,764-0,956) по всем позициям (табл. 2).

Таблица 2

Матрица корреляций суммарного индекса эндотоксикоза в мезентериальной венозной крови у крыс при моделировании тяжелых кровоточений из верхних отделов ЖКТ и морфометрии тонкой кишки ($n=40$)

Клеточные элементы стенки тонкой кишки	Суммарный индекс эндотоксикоза в мезентериальной крови			
	0 ч	4 ч	16 ч	28 ч
Объем повреждения энтероцитов слизистого слоя, %	$r_s=0,304$ $p>0,05$	$r_s=0,589$ $p>0,05$	$r_s=0,812$ $p<0,01$	$r_s=0,956$ $p<0,01$
Объем повреждения сосудов микроциркуляции, %	$r_s=0,298$ $p>0,05$	$r_s=0,784$ $p<0,01$	$r_s=0,793$ $p<0,01$	$r_s=0,831$ $p<0,01$
Общая плотность лейкоцитов на 1 мм ²	$r_s=0,315$ $p>0,05$	$r_s=0,624$ $p<0,01$	$r_s=0,831$ $p<0,01$	$r_s=0,894$ $p<0,01$

Примечание: r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

К завершению эксперимента обнаруженные корреляционные связи усиливались.

Таким образом, на экспериментальных моделях с кровотоечениями из верхних отделов ЖКТ, определена негативная роль кишечной

недостаточности в потенцировании системного эндотоксикоза. Сразу после появления признаков нарушения целостности слизистого слоя тонкой кишки, в крови, оттекающей от кишечника, наблюдается достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень эндотоксемии, чем в периферической венозной крови. Высокотоксичная кровь, оттекающая от пораженного кишечника, существенно наращивает системный эндотоксикоз ($p < 0,05$). В свою очередь окислительный стресс в стенке кишки, в результате ишемии-реперфузии, приводит к воспалительным процессам в ней, сопровождающимися инфильтрацией ее полиморфноклеточными нейтрофилами, которые дополнительно генерируют реактивные кислородные метаболиты, преумножая повреждение мембран энтероцитов.

Клинические исследования

У 72 больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями (III–IV ст.), поступивших в клиники с 2013 по 2016 годы проведено параллельное мониторирование клинической картины, электрогастроэнтерографии, сонографии тонкой кишки, лабораторных данных, микроскопического и бактериологического исследования кала.

О развитии СКН судили по: 1) по клинической картине (отсутствие кишечных шумов или их резкое ослабление, вздутие живота, боли в животе с чувством распираания, сниженный пассаж флатуленции, отсутствие самостоятельного стула); 2) данным электрогастроэнтерографии (снижение суммарной мощности электрического сигнала, разбалансировка ритма импульсаций всех отделов ЖКТ); 3) данным сонографии тонкой кишки (увеличение диаметра тонкой кишки и ширины ее стенки, снижение или отсутствие перистальтики, депонирование газа и жидкости в просвете тонкой кишки); 4) микроскопическое исследование кала (большое количество слущенных групп клеток покровного цилиндрического эпителия слизистой кишки в результате ишемически-реперфузионного поражения); 5) бактериологическое исследование кала (изменения видового и количественного состава микрофлоры кала в сторону патогенных и условно-патогенных форм).

Формирование СКН считали достоверным при одновременном свидетельстве всех вышеперечисленных методов/способов его диагностики. СКН сопровождал заболевание в 42 (42/72 – 58,3%) случаях. У пациентов с III ст. тяжести кровотечения в 34 (34/64 – 53%) и IV ст. в 8 (8/8 – 100%).

СКН получал развитие через 12–24 часа после госпитализации, т.е. с момента остановки кровотечения и/или выведения из геморрагической гипотензии и восстановления ОЦК (объема циркулирующей крови). Вслед за ишемическим повреждением кишечной стенки на догоспитальном этапе, в

процессе первых часов интенсивной терапии наступает ее реперфузионное поражение, которое «обеспечивали» - подъем артериального давления до нормальных цифр, инфузия эритроцитарной массы (богатой молекулярным кислородом) и кислородная дыхательная поддержка. СКН наиболее ярко проявлялся в 1-4 сут стационарного лечения, а положительная тенденция начинала отмечаться лишь с 5-6 суток.

Исследования эндотоксикоза показали, что начиная с первых суток после кровопотери тяжелой степени, у пациентов с СКН наблюдаются последствия ишемически-реперфузионного поражения стенки кишки. У больных с СКН, значительный дисбаланс между наработкой ППОЛ и дефицитом супероксиддисмутазы, свидетельствует об окислительном стрессе в тканях стенки тонкой кишки, приводящего к гибели клеток эпителия слизистого слоя кишки и развитию ее недостаточности (табл. 3). В течение 1 сут «барь-

Таблица 3

Показатели выраженности эндотоксикоза у больных с тяжелыми кровотечениями из гастродуоденальных язв (n=72).

Показатели	Наличие СКН	В процессе лечения					
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6-8 сут
СМП, усл.ед	- СКН	0,26±0,02 0,30±0,02 p>0.05	0,24±0,02 0,56±0,04 p<0.05	0,22±0,02 0,62±0,07 p<0.05	0,21±0,02 0,51±0,05 p<0.05	0,21±0,02 0,41±0,05 p<0.05	0,20±0,02 0,28±0,02 p>0.05
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	- СКН	70,4±5,3 103±8,9 p<0.05	78,5±7,1 196±10,3 p<0.05	72,4±6,7 204±12,9 p<0.05	66,3±5,8 188±11,5 p<0.05	65,3±5,8 168±11,5 p<0.05	70,4±5,3 94±6,5 p<0.05
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	- СКН	1,5±0,2 2,7±0,2 p<0.05	1,7±0,2 4,2±0,3 p<0.05	1,4±0,2 3,6±0,3 p<0.05	1,2±0,1 3,2±0,2 p<0.05	1,2±0,1 2,9±0,2 p<0.05	1,5±0,2 1,9±0,2 p>0.05
Супероксиддисмутаза, мкг/мл	- СКН	22,5±2,4 15,4±1,9 p<0.05	19,7±2,1 10,8±1,6 p<0.05	20,7±2,2 11,8±1,4 p<0.05	23,8±2,1 13,6±1,3 p<0.05	23,8±2,1 16,6±1,5 p<0.05	24,6±2,3 19,2±1,5 p>0.05
О/антиоксид. отношение, усл.ед.	- СКН	3,12±0,2 6,75±0,8 p<0.05	3,98±0,3 19,6±1,0 p<0.05	3,49±0,3 17,2±1,2 p<0.05	3,05±0,3 14,5±1,3 p<0.05	2,99±0,3 10,5±1,2 p<0.05	3,12±0,2 4,24±0,7 p>0.05
ПЭМ усл.ед	- СКН	19,3±1,5 26,5±1,5 p<0.05	20,6±1,6 28,1±1,2 p<0.05	15,6±1,5 25,6±1,6 p<0.05	14,2±1,3 16,9±1,4 p<0.05	13,7±1,3 15,5±1,2 p<0.05	12,6±1,4 14,3±1,3 p>0.05
СИЭ, баллы	- СКН	2,8±0,2 5,3±0,2 p<0.05	2,3±0,1 6,1±0,4 p<0.05	1,5±0,3 7,2±0,4 p<0.05	1,1±0,1 5,7±0,4 p<0.05	1,0±0,2 2,7±0,3 p<0.05	0,4±0,1 0,8±0,2 p>0.05

Примечание - показана степень достоверных статистических различий между группами больных с СКН и без СКН; (степень вероятности оценки достоверности различий во всех случаях обозначена - p <0,05).

ерная» функция стенки тонкой кишки сохраняется, что подтверждается равномерным повышением уровня СМП у больных с СКН и без СКН. У больных без СКН на 2-3 сут показатели эндотоксикоза и антиоксидантной активности стабилизируются и к 4 сут происходит их нормализация. У пациентов с СКН на 2 сут происходит резкое увеличение концентрации СМП в плазме крови, что свидетельствует о нарушении «барьерной» функции стенки кишки и наводнении центрального кровотока наряду с ППОЛ, токсичными субстанциями процессов гидролиза крови излившейся в просвет кишечника. Высокий уровень эндотоксикоза в крови сохраняется в течение 3-4 сут с момента госпитализации, так как продолжает «поддерживаться» поступлением большого количества СМП и ППОЛ из пораженной тонкой кишки. Рассчитываемое оксидантно-антиоксидантное отношение (отношение диеновых конъюгатов к уровню супероксиддисмутазы), наиболее более точно отражает самую раннюю стадию окисления полиненасыщенных жирных кислот, составляющих основу клеточных мембран организма ($p > 0,05$). Резкое повышение оксидантно-антиоксидантного отношения может свидетельствовать о массовой гибели клеток тонкой кишки.

При бактериологическом исследовании кала обнаружилось статистически значимое уменьшение бифидофлоры, доминирования патогенных форм кишечной палочки, различных кокков и энтеробактерий, включая плесневые грибы над резидентными бактериальными популяциями ($p < 0,05$). Продукты жизнедеятельности изменившейся кишечной микрофлоры чрезвычайно токсичны [Ермолов А.С., 2005; Белоусова Е.И., 2009; Sharma M., 2012].

Интегральная и количественная оценка острых функциональных нарушений по шкале SAPS (J. Le Gall и соавт., 1993) тесно коррелирует с уровнем эндотоксикоза (рис. 2).

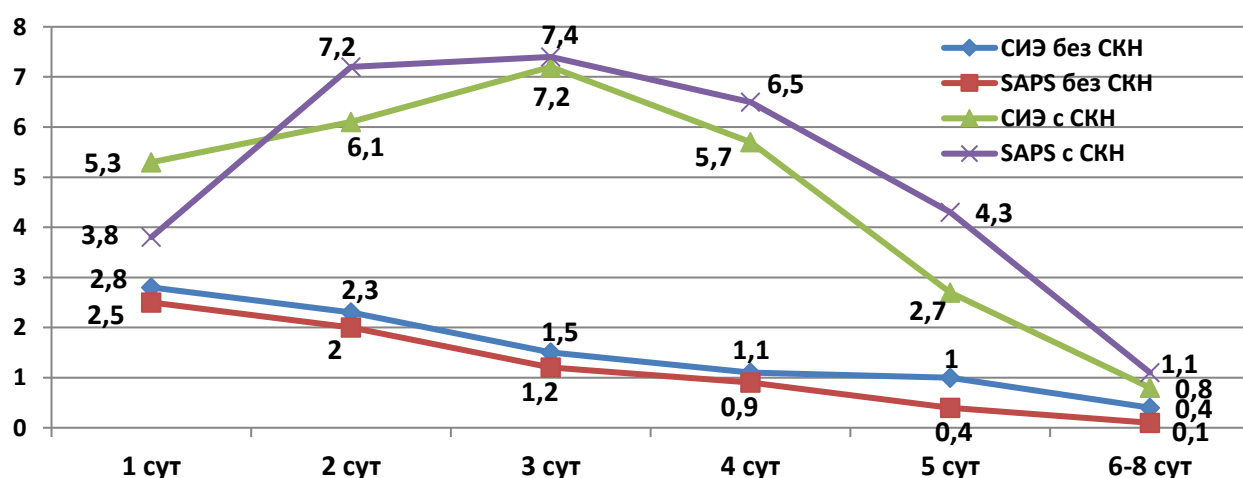


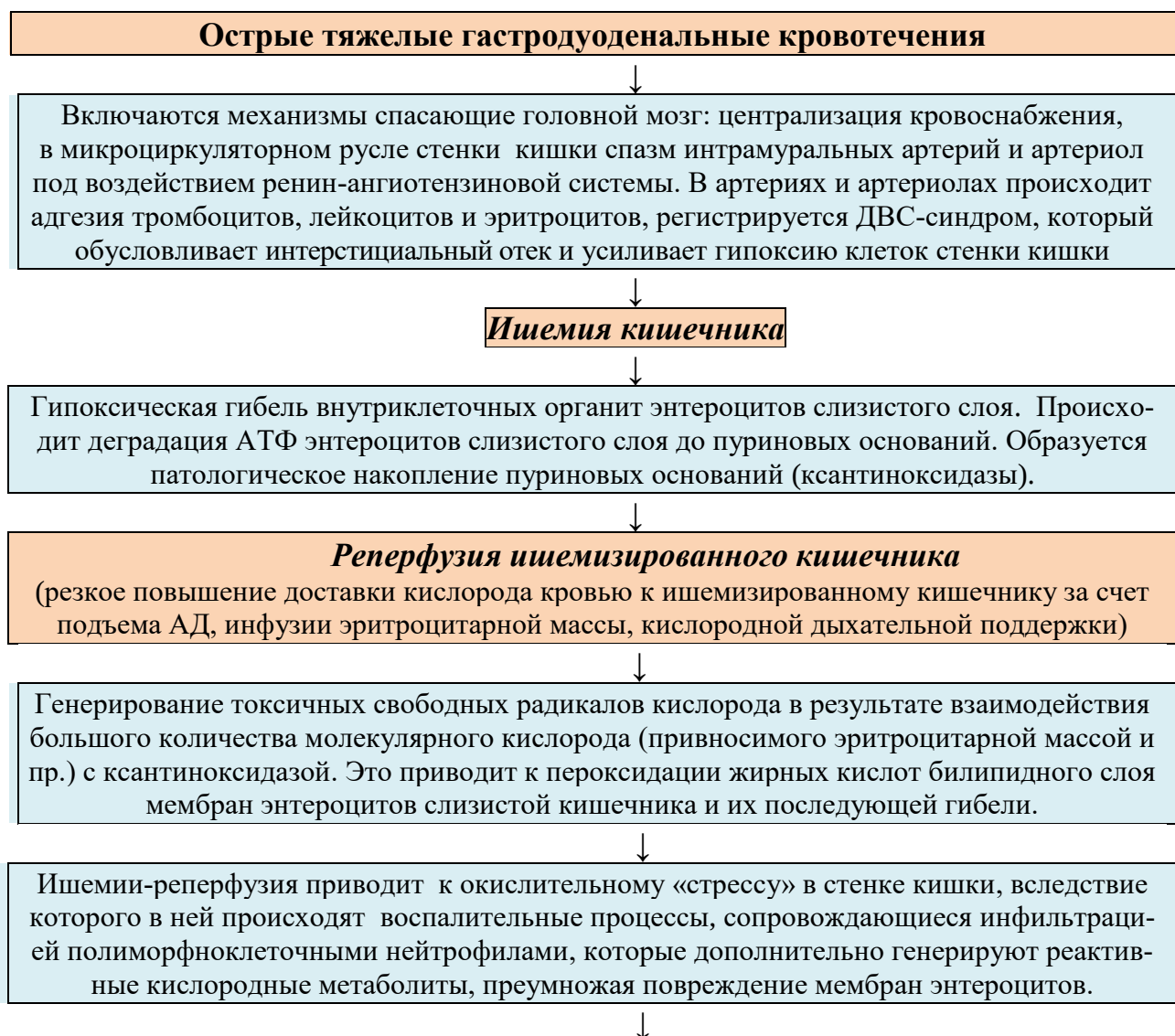
Рисунок 2. Динамика показателей СИЭ и SAPS у больных с гастроуденальными кровотечениями (без СКН = 30; с СКН - 42) (баллы)

Резюмируя в целом, можно утверждать, что «разгерметизация» кишечника, как естественного резервуара эндотоксинов, существенно потенцирует системный эндотоксикоз, что крайне отрицательно влияет на органы функциональной детоксикации, в первую очередь печени и почки.

Обоснование роли кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза и его связи с полиорганной недостаточностью при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что при тяжелых ГДК, вследствие ишемически-реперфузионного поражения тонкой кишки, нарушение «барьерных» свойств ее стенки происходит уже в первые часы/сутки от начала кровотечения (рис. 3). У больных с тяже-

Рисунок 3. Схема патогенеза формирования синдрома кишечной недостаточности и его роли в патогенезе системного эндотоксикоза у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями



На фоне ишемических и реперфузионных поражений стенки кишки, происходит угнетение ее моторной функции, что вместе с излившейся в просвет кровью (питательная среда), способствует ретроградному заселению тонкой кишки бактериальными популяциями близкими к фекальным, продукты жизнедеятельности которой чрезвычайно токсичны



Морфофункциональные нарушения стенки кишки приводят к снижению ее «барьерных» свойств по отношению к внутрикишечным токсинам. Центральный кровоток наводняется СМП, ППОЛ, другими токсичными субстанциями процессов гидролиза крови излившейся в просвет кишечника (аммиак, путресцин, кадаверин, фенол и др.) и продуктами жизнедеятельности аллохтонной микрофлоры. Потенцируется системный эндотоксикоз, что служит начальным этапом формирования полиорганной недостаточности

лыми ГДК, осложненными СКН, даже после остановки кровотечения, выведения из геморрагической гипотензии и восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК), системный эндотоксикоз в течение 1-4 сут продолжал «поддерживаться» поступлением большого количества внутрикишечных токсинов из пораженной тонкой кишки. Следовательно, уровень эндотоксикоза у больных с ГДК во многом зависит от вовлечения или не вовлечения в патологический процесс кишечника (т.е. развитием СКН).

Для уточнения патогенетической связи печечно-почечной дисфункции (ППД) и СКН, нами были выделены отдельно больные с печечно-почечной недостаточностью, развившейся у пациентов с СКН и без СКН (рис. 4). ППД достоверно чаще встречается у больных с СКН. Так из 30 больных без СКН лишь у 4(13%) развилась ППД, при этом из 42 пациентов с СКН, печечно-почечная дисфункция сформировалась в 36(86%) случаях.

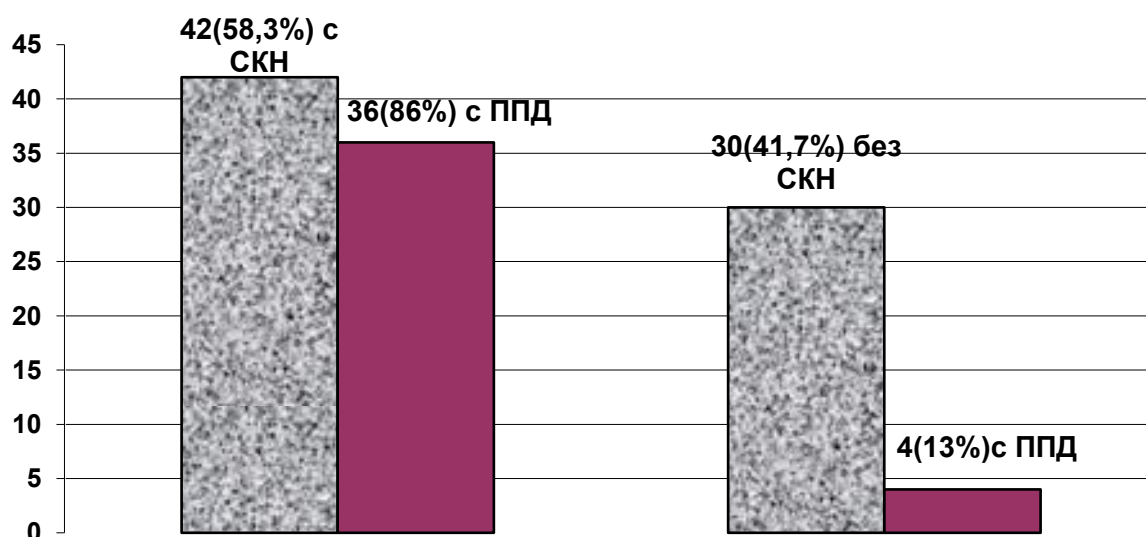


Рисунок 4. Частота развития печечно-почечной дисфункции у больных с синдромом кишечной недостаточности

Параллельный мониторинг количественных и хронологических связей

между больными, сопровождающимися СКН и ППД, показал, что развитие СКН на 12-24 ч опережало формирование ППД. За этот период времени внутрикишечные токсины, свободно проникающие в центральный кровоток, приводили к нарушению баланса эндогенной интоксикации и адаптационных возможностей органов функциональной детоксикации, влекущего за собой дисфункцию в первую очередь печени и почек, что создает предпосылки для возникновения необратимых расстройств основных показателей гомеостаза.

Диагностика и прогнозирование синдрома кишечной недостаточности.

Уверенно судить о развитии СКН возможно лишь, когда его клиническая картина, данные ЭГЭГ и УЗИ тонкой кишки, в динамике одновременно свидетельствуют о вовлечении ее в патологический процесс. При этом простое микроскопическое исследование кала позволяет с полной уверенностью говорить о развитии СКН, так как 96-98% случаев обнаруживает «материальное» подтверждение его развития – большое количество групп клеток цилиндрического эпителия слизистой кишки, погибших и отторгнутых в ее просвет [Климович И.Н., Левченко С.А., Маскин С.С. и др. Патент РФ №2545449. – 12.03.12]. Преимуществом микроскопического исследования кала для диагностики СКН является легкая воспроизводимость и возможность тиражирования в любой современной клинической лаборатории.

Учитывая определенные сложности в ранней диагностике СКН у больных с ГДК, считаем чрезвычайно важным выделение групп больных с повышенным риском развития СКН и разработки способа прогнозирования.

Как сказано выше, из 72 больных группы сравнения, формирование СКН обнаружилось у 42(58,3%) пациентов. При этом из них, у 37 (37/42 - 88%) больных, отмечалось снижение систолического артериального давления ниже 70 мм рт. ст., с длительностью данной артериальной гипотензии не менее 80 минут. У этой категории больных СКН встретился в 35 (35/37 – 95%) случаях. Т.е. по уровню геморрагической гипотензии и ее длительности, возможно, прогнозировать высокий риск (High prognostic risk - НР_r) развития СКН и выделять группы риска, что служит основанием для превентивного лечения. Эти наблюдения позволили получить патент РФ «Способ прогнозирования развития синдрома кишечной недостаточности у больных с желудочно-кишечным кровотечением» [Климович И.Н., Абрамов П.В. и др. Патент РФ № 2618925. - 11.05.17.]

Лечение и профилактика синдрома кишечной недостаточности у больных тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями.

Новые сведения о негативной роли СКН в патогенезе эндотоксикоза у больных тяжелыми ГДК, определяют стратегию его профилактики и лечения

на своевременной и комплексной реализации ряда основных моментов направленных на: коррекцию окислительного стресса и воспалительной реакции в стенке кишки, метаболических нарушений и процессов регенерации в ней, внутрикишечную детоксикацию, стимуляцию моторно-эвакуаторных функций кишечного тракта и нормализацию микрофлоры кишечника. Коррекция окислительного стресса начинала выполняться сразу при поступлении, остальные мероприятия после стабилизации витальных функций организма. В нашей работе лечебно-профилактическая программа СКН была применена у 74 больных основной группы с тяжелыми степенями ГДК.

Всем больным из основной группы сразу при поступлении в дополнение к обычной схеме терапии (противошоковая терапия, эндогемостаз, восполнение ОЦК, гемостатическая терапия, блокада секреции HCl и т.д.) были подключены разработанные нами мероприятия по лечению и профилактике СКН. В группе сравнения пациенты получали стандартную терапию.

1. Профилактику и лечение СКН начинали сразу при поступлении с введения непрямого антиоксиданта **цитофлафина**, для активации антиоксидантных ферментов - (в/в, капельно, 500 мг /5 мл/ в разведении на 100-200 мл физиологического раствора натрия хлорида). [Ступин В.А., 2010].

2. Пациентам с НР_r, параллельно применяли антигипоксический препарат - **мексидол** (в/в, капельно, 5% - 2 мл, на 100 мл физиологического раствора, по 60 капель в минуту). Мексидол способствует насыщению крови кислородом, улучшает утилизацию организмом кислорода и снижает потребность в нем (повышает устойчивость к гипоксии) органов и тканей, помогает мембранам клеток стабилизировать их структуру и сохранять функциональность. Активирует образование энергии в митохондриях клеток [Багов А.Н., 2015].

3. В экспериментальных исследованиях связанных с геморрагической гипотензией, нами была обнаружена значительная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация всех слоев тонкой кишки, свидетельствующая о выраженной воспалительной реакции в ней. В связи с чем, у пациентов с НР_r, с целью коррекции воспалительного стресса в стенке кишки применяли синтетический глюкокортикостероид – **преднизолон** по 30 мг × 2 раза в сутки в/м в течение 2-х дней. Преднизолон тормозит развитие процессов воспаления в стенке кишки, за счет снижения миграции лейкоцитов в ткани кишки, угнетения синтеза медиаторов воспаления и уменьшения проницаемости капилляров [Kleemann A., 2000].

4. Пациентам с НР_r развития СКН, сразу при поступлении назначали **октреотид** по 25 мкг/ч в виде в/в инфузий × 3 раза в сутки, в течение 5 дней

(до 1200 мкг/сут). Препарат является синтетическим соматостатином, служит системным энтеропротектором и адаптогеном пищеварительной системы. Октреотид подавляет секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке, подавляет выброс гастроинтестинальных тканевых гормонов, блокирует цитокиногенез [Yildirim N., 2015].

5. Считали важным звеном в профилактике или лечение СКН, проводить активное удаление крови и ее токсических продуктов гидролиза из просвета кишечника. С этой целью всем больным во время эндогемостаза при язве желудка, проводили тонкий зонд в нижнюю горизонтальную ветвь 12 п. кишки, а при язве 12 п. кишки, ограничивались желудочным зондом. Для лаважа кишечника использовали капельное введение 2500-3000 мл физиологического раствора натрия хлора с добавлением энтеросорбентов (энтеросгель, смекта, полисорб). Ежедневно больным выполнялись очистительные клизмы.

6. У больных с высоким риском развития СКН, после эвакуации крови из ЖКТ, профилактику и лечение СКН начинали с введения по зонду стимулятора моторики ЖКТ - *цизаприда* (координакс). Использовали суспензии цизаприда - по 30 мг х 4 раза в день. Препарат хорошо всасывается, а его действие связано со стимуляцией ацетилхолина и серотонина в нейронах мышечных (ауэрбаховских) сплетений пищеварительного тракта на всем его протяжении [Тропская Н.С., 2009]. Цизаприд в меньшей степени стимулирует перистальтику желудка и двенадцатиперстной кишки, что в случаях связанных с кровотечениями из гастродуоденальных язв является положительным моментом.

7. На фоне геморрагического шока, особенно во время реперфузии, слизистый слой кишечника разрушается под воздействием панкреатических ферментов (трипсина и т.п.) [Diebel M.E., 2015]. В связи с чем, больным с НР_г развития СКН, назначали *транексамовую кислоту*, по 500 мг × 2 раза в день, в течение 3 сут. Транексамовая кислота не только блокирует фибринолиз, но и ингибирует панкреатические ферменты находящиеся в просвете кишечника, что защищает эпителий слизистой кишечника от массивного апоптоза. С этой целью дополнительно по желудочному зонду вводили 500 мг транексамовой кислоты разведенной в 200 мл изотонического раствора натрия хлора и на 40 мин пережимали зонд.

8. Раннее питание считали методом выбора, обеспечивающим наиболее естественный и адекватный путь превращения нутриентов и рассматривали как важнейший фактор патогенетического метаболического лечения СКН. Со 2-х суток нахождения пациента в стационаре, назначались питательные смеси: полуэлементные и/или полисубстратные смеси (Берламин

модуляр, Vivonex TEN®, Пептамен и др.) порциями по 50-100 мл (4-6 раз в сут) до 600 мл в сутки. С 4-х суток переход на диету стол 1 (по Певзнеру). Следует напомнить, что так называемое «лечебное» голодание способствует пролонгации СКН [Ермолов А.С., 2005].

9. Совместно с началом получения пациентом питательных смесей, вводили по 1 г **L-глутамина** и 1 г **аргинина** 3 раза в сут, можно измельчать и растворив в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида вводить по зонду. Аминокислоты: **глутамин** (незаменимый субстрат для синтеза белков и нуклеотидов и важный энергетический субстрат для большинства быстро-деляющихся клеток, в том числе для энтероцитов слизистой предотвращает развитие атрофии кишечника, снижает частоту транслокаций бактерий и эндотоксинов, стимулирует моторику) и **аргинин** (стимулирует различные иммунологические функции, в частности приводит к увеличению пролиферации лимфоцитов, усилению продукции лимфоцитами интерлейкина-2, активизации клеточного иммунитета) [Нац. рук-во: под ред. Гельфанда Б.Р. и Салтанова А.И., 2009].

10. Также, одновременно пациенты получали полиненасыщенные жирные кислоты: **омега-3** (1 капсула – 500 мг × 3 раза в день) и **омега-6** (2 г × 3 раза в день), которые абсолютно необходимы для построения биологических мембран всех клеток организма. Капсулы можно измельчить, растворить в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида и вводить по зонду. Из поступающих в кишечник омега-3 и омега-6 жирных кислот синтезируются эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, простациклины, лейкотриены) – высокоактивные регуляторы клеточных функций. В том числе, полиненасыщенные жирные кислоты, являются важным фактором, препятствующим кишечной транслокации бактерий и попаданию эндотоксинов в кровяное русло, в органы и ткани, за счет ранней стимуляции кишечной иммунной активности [Нац. рук-во: под ред. Гельфанда Б.Р. и Салтанова А.И., 2009].

11. Пероральное кормление, стол 1, начинали с приема **Эубикора**, по 6 г 3 раза в день (1 пакетик - порошок 3 г). Препарат содержит натуральные пищевые волокна (нутрицевтик), в том числе водорастворимые и инактивированные клетки специально селективного штамма лечебных дрожжей - *Saccharomyces cerevisiae* (vini) и продукты их метаболизма [Бутова Е.Н., 2010]. Эубикор (за счет пищевых волокон) эффективно стимулирует моторно-эвакуаторную функцию кишечника и предотвращает развитие дисбактериоза [Гриневич В.Б., 2009].

12. Учитывая, что при СКН, происходит замена резидентной микрофлоры в тонкой кишке на популяции близкие к фекальным, больные получа-

ли в стандартных дозировках пробиотики – микробы (бифиформ, линекс, хилак-форте, бифидумбактерин, лактобактерин, аципол и др.) и пребиотики – пища для микробов (пектин, лактусан, прелакс, лактофильтрум и др.). Последние 2 года предпочтение отдавали синбиотику (содержащему одновременно полезные кишечные микроорганизмы и пищевые ингридиенты) – **Максилаку**.

13. Больные с уже имеющимся СКН дополнительно получали метаболит с антибактериальной активностью - **бактистатин** по 8 капсул в сутки. Лечебное действие споровых препаратов (род *Bacillus*) обусловлено их выраженными антагонистическими свойствами против широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, в том числе протеев, стафилококков и плесневых грибов рода *Candida*. Бактистатин содержит сорбент, комплекс ферментов, стимулирующих пищеварение и способствующих лучшему усвоению и всасыванию нутриентов.

После перевода из реанимации пациенты получали стандартную 3-х или 4-х компонентную противоязвенную терапию (антибиотики для эрадикации *Helicobacter pylori*, де-нол, ингибиторы протонной помпы).

Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий, который наиболее существенно влиял на функциональное состояние кишечника, приведен в таблице 4.

Таблица 4

Схема лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями

Больные с тяжелыми ГДК	Методы профилактики и лечения СКН	
	При поступлении	После восстановления витальных функций организма
без НР_r	1. Антиоксиданты (цитофлавин) 2. Коррекция воспалительной реакции в стенке кишки (преднизолон).	1. Лаваж кишечника с энтеросорбентами (энтеросгель, смекта, полисорб и др.). 2. Раннее питание (per os или по зонду) питательными смесями (Берламин модуляр, Vivonex TEN®, Пептамен и др.). 3. Коррекция метаболических нарушений и восстановление барьерной функцию слизистой оболочки тонкой кишки (глутамин, аргинина, омега-3, омега-6).
с НР_r (дополнительно)	1. Антигипоксанты (мексидол). 2. Синтетический соматостатин (октреотид). 3. Ингибирование ферментов поджелудочной железы непосредственно в просвете ЖКТ (транексамовая кислота).	4. Стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд). 4. Раннее кормление, стол 1, с пищевыми волокнами и лечебными дрожжами (эубикор, мукофальк и др.). 6. Синбиотики (максилак). 7. Бактистатин.

Исследование динамики эндотоксикоза показало, что в основной группе у 35 (35/74 - 47,3%) больных осложненных СКН, в 1-2 сут с момента поступления уровень эндотоксикоза по всем изучаемым показателям был достоверно выше, чем у 39 (39/74 - 52,7%) пациентов без СКН ($p<0,05$) (рис. 5).

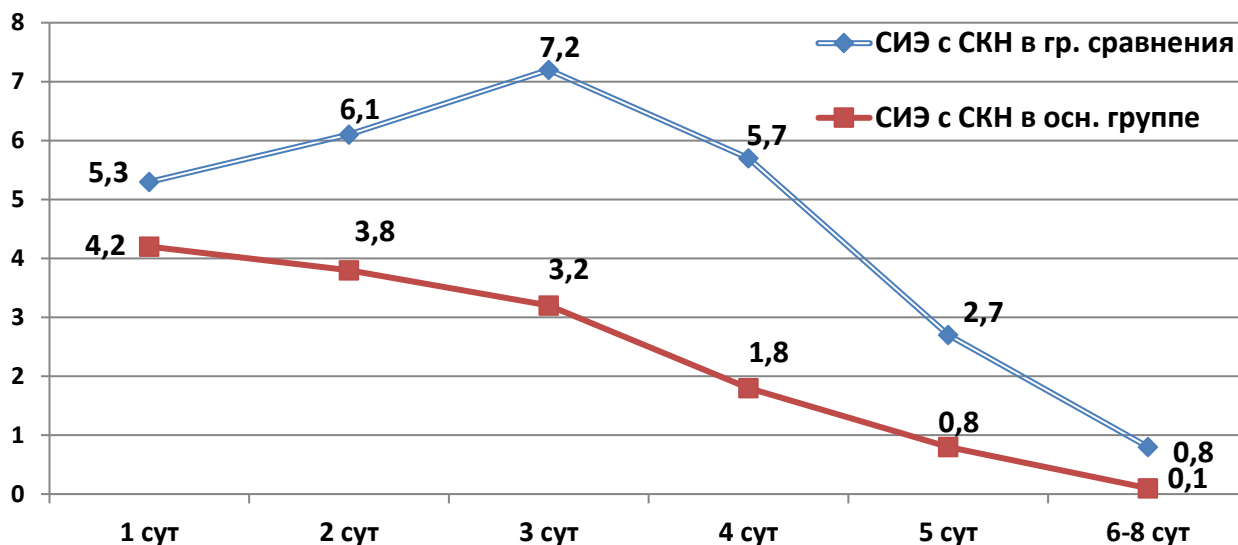


Рисунок 5. Динамика суммарного индекса эндотоксикоза у больных основной группы и группы сравнения с ГДК осложненных СКН (баллы)

Отмечалась достоверно более высокая концентрации СМП ($p<0,05$) и ППОЛ ($p<0,05$), более глубокие патологические изменения мембранных характеристик эритроцитов ($p<0,05$), более выраженное нарушение баланса регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты ($p<0,05$), за счет истощения супероксиддисмутазы ($p<0,05$), вследствие большой наработки ППОЛ ($p<0,05$). Однако на фоне проводимой терапии у пациентов без СКН в основной группе, в 1-4 сут, отмечается более низкий уровень эндотоксемии ($p<0,05$), чем у больных без СКН в группе сравнения (рис. 6).

В основной группе в процессе лечения, уже на 5 сут, перестала отмечаться статистически достоверная разница в показателях выраженности эндотоксикоза у пациентов с СКН и без СКН ($p>0,05$), вследствие снижения у больных с СКН концентрации СМП и ППОЛ, повышение уровня супероксиддисмутазы и уменьшение дисбаланса оксидантно-антиоксидантного отношения. Показатели проницаемости эритроцитарных мембран также достоверно улучшались. СИЭ у пациентов без СКН и с СКН, стали практически равны и составляли $1,0\pm0,2$ баллов и $1,7\pm0,3$ баллов соответственно ($p>0,05$). У больных из группы сравнения подобные соотношения наблюдались лишь к 8 суткам.

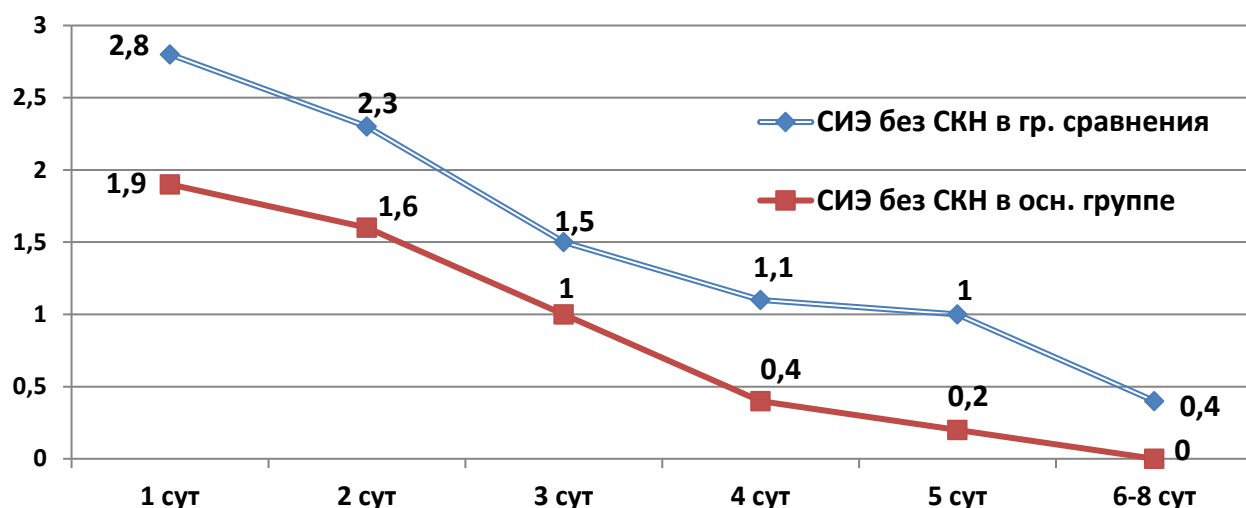


Рисунок 6. Динамика суммарного индекса эндотоксикоза у больных основной группы и группы сравнения с ГДК без СКН (баллы)

Полученные новые сведения о роли СКН в патогенезе эндотоксикоза при тяжелых ГДК, дали возможность разработать алгоритм прогнозирования, профилактики, ранней диагностики и лечения СКН. Целенаправленная профилактика СКН обусловила снижение количества случаев его формирования на 11% (табл. 5).

Таблица 5

Результаты профилактики и лечения СКН у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями (n=146)

Больные с тяжелыми ГДК	Количество больных	Развитие печечно-почечной недостаточности	Средний к/день в х/о	Общая летальность	Летальность связанная с СКН
Основная группа					
без СКН	39(52,8%)	-	9,5±1,4	5(12,8%)	-
с СКН	35(47,3%)	24(69%)	12,3±1,8	7(20%)	5(71%)
Всего	74	24(32%)	11,4±1,6	12(16,2%)	5(7%)
Группа сравнения					
без СКН	30(41,7%)	4(13%)	11,6±2,1	4(13%)	-
с СКН	42(58,3%)	36(86%)	14,3±2	11(26%)	9(82%)
Всего	72	40(55,5%)	13,6±2,2	15(20,8%)	9(12,5%)

Примечание: процент летальности связанной с СКН, вычисляется из общей летальности.

Разнонаправленная коррекция СКН, позволила у больных из основной группы, на 2-3 сут раньше купировать проявления СКН, чем у аналогичных больных из группы сравнения, уменьшить развитие печечно-почечной

дисфункции на 17%, снизить летальность связанную с СКН на 11%, а общую летальность на 4,6%.

Средний койко/день в хирургическом отделении достоверно не отличался в обеих исследуемых группах, однако у пациентов из группы сравнения, наблюдался более длительный период нахождения в реанимации (на 2-4 суток).

Проведенные исследования установили важную роль синдрома кишечной недостаточности в потенцировании системного эндотоксикоза, его связи с развитием полиорганной недостаточности и влияния на исход заболевания в целом, что позволило полученные результаты успешно использовать в клинической практике.

Выводы

1. У экспериментальных животных ишемически-реперфузионные процессы в стенке тонкой кишки приводят к выраженной воспалительной реакции и глубоким морфоструктурным изменениям в ней, свидетельствующими о нарушении «барьерной» функции кишки. В крови, оттекающей от кишечника, начинает отмечаться более высокий уровень эндотоксикоза, по сравнению с периферической кровью, что значительно потенцирует эндотоксикоз.

2. У больных с тяжелыми ГДК мониторинг общеклинической картины, структурно-функционального состояния тонкой кишки, микроскопии кала, микрофлоры кишечника, выраженности эндотоксикоза, функциональных проб печени и почек полностью подтверждает экспериментальные данные, свидетельствующие о значительной роли СКН в углублении эндотоксикоза.

3. При ГДК синдром кишечной недостаточности развивается в 58,3% случаев, причем у больных только с тяжелыми степенями кровопотери, при III ст. тяжести в 62,5%, при IV ст. – в 100%. СКН формируется через 12-24 часа с момента начала реанимационных мероприятий, наиболее ярко проявляется в течение последующих 1-4 сут, а положительная тенденция начинает отмечаться лишь на 5 сут. СКН в 86% случаев сопровождается ППД, причем его формирование на 12-24 часа опережает развитие дисфункций печени и почек.

4. В плане ранней диагностики СКН наиболее высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью обладают (по убывающей): а) микроскопия кала; б) электрогастроэнтерография; в) УЗИ тонкой кишки; г) клиническая картина. Развитию СКН в 90% случаев предшествует геморрагическая гипотензия ниже 70 мм рт. ст. и длительностью более 80 минут, что можно использовать в качестве НРг (высокого прогностического риска), для

прогнозирования развития СКН и выделения групп пациентов с повышенным риском его формирования.

5. У больных с тяжелыми ГДК профилактика и лечение СКН в первую очередь должны быть направлены на: коррекцию окислительного стресса и воспалительной реакции в стенке кишки, метаболических нарушений и процессов регенерации в ней; внутрикишечную детоксикацию; восстановление моторики ЖКТ; нормализацию микрофлоры кишечника.

6. Профилактика и лечение СКН у больных с тяжелыми ГДК, дали возможность уменьшить развитие СКН на 11% (с 58,3% до 47,3%) и формирование печечно-почечной дисфункции на 17% (с 86% до 69%), снизить общую летальность на 4,6% (с 20,8% до 16,2%), а летальность связанную с СКН на 11% (с 82% до 71%).

Практические рекомендации

1. Для ранней диагностики СКН, наряду с интерпретацией клинической картины (резкое ослабление перистальтических кишечных шумов, вздутие живота, умеренный болевой синдром с чувством распирания в животе, снижение пассажа флатуленции, отсутствие самостоятельного стула), необходимо выполнять в динамике: а) микроскопическое исследование кала (большое количество десквамированных клеток цилиндрического эпителия слизистой); б) электрогастроэнтерографию (угнетение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ с разбалансировкой ритма импульсаций всех его отделов); в) УЗИ тонкой кишки (увеличение диаметра кишки, пневматоз с депонированной жидкостью, утолщение стенки кишки, угнетение перистальтики).

2. Для своевременного проведения адекватных профилактических мероприятий использовать в качестве прогнозирования риска развития СКН, предложенный – НРг (высокий прогностический риск), разработанный на основе динамики предшествующей гипотонии.

3. Всем больным сразу при поступлении проводить коррекцию окислительного стресса в стенке кишки непрямыми антиоксидантами (цитофлафин) и воспалительной реакции синтетическими глюкокортикоидами (преднизолон). У больных с высоким НРг развития СКН параллельно применять антигипоксанты (мексидол) и дополнительно энтеропротекторы (сандостатин, октреотид).

4. Для защиты слизистой тонкой кишки от губительного воздействия ферментов поджелудочной железы вводить транексамовую кислоту непосредственно в просвет ЖКТ.

5. После восстановления витальных функций организма, на фоне стандартной терапии, следует выполнять: внутрикишечную детоксикацию (ла-

важ кишечника с применением кристаллоидов с энтеросорбентами, ежедневные очистительные клизмы); восстановление моторики ЖКТ (цизаприд); на 2-сутки питание по желудочному зонду или per os (сбалансированными питательными смесями), на 4 сутки кормление per os (диета стол 1 с пищевыми волокнами – эубикор, мукофальк и др.).

6. Для быстрого восстановления «барьерной» функции кишечной стенки, проводить коррекцию метаболических нарушений и регенерационных процессов в ней, включением в комплекс раннего питания аминокислот (глутамин, аргинин) и полиненасыщенных жирных кислот (омега₃ и омега₆).

7. С началом питания осуществлять нормализацию микрофлоры кишечника приемом бактистатина, пробиотиков (линекс, хилак-форте и др.) с пребиотиками (прелакс, лактофильтрум и др.) или синбиотиков (максилак и др.).

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Абрамов П.В. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при язвенных кровотечениях из гастродуоденальной зоны (экспериментально-клиническое исследование). VI Международный интеллектуальный конкурс аспирантов. Издательский Центр Русальянс Сова. 2017.

2. Климович И.Н., Маскин С.С., Абрамов П.В. Патогенез синдрома кишечной недостаточности при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Журнал «Новости хирургии». – Т. 25, №1. - 2017. - С.71-77. (ВАК, Scopus)

3. Климович И.Н., Маскин С.С., Абрамов П.В. Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности при тяжелых кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Журнал «Новости хирургии». – Т. 25, №5. - 2017. - С.518-524. (ВАК, Scopus)

4. Абрамов П.В., Ованенко В.С. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при гастродуоденальных кровотечениях. 75-я открытая научн.-практ. конф. молодых ученых и студентов ВолгГМУ с межд. участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2017. – С.151-152.

5. Климович И.Н., Маскин С.С., Абрамов П.В., Ованенко В.С. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при язвенных кровотечениях из гастродуоденальной зоны. V съезд хирургов Юга России. - Ростов-на-Дону. 2017. – С.156-157.

6. Климович И.Н., Маскин С.С., Снигур Г.Л., Абрамов П.В., Ованенко В.С. Кишечная недостаточность в патогенезе эндотоксикоза при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование). V съезд хирургов

Юга России. - Ростов-на-Дону. 2017. - С.155-156.

7. Климович И.Н., Маскин С.С., Абрамов П.В. Способ прогнозирования развития синдрома кишечной недостаточности у больных с желудочно-кишечным кровотечением. Патент Рос. Федерации № 2618925. 11.05.2017.

8. Коровин А.Я., Маскин С.С., Туркин Д.В., Павлов А.В., Климович И.Н., Абрамов П.В. Гастродуоденальные язвенные кровотечения: оценка выбора методов гемостаза и прогнозирование риска рецидива кровотечения. Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. - №1. – С.41-45.

9. Климович И.Н., Маскин С.С., Снигур Г.Л., Абрамов П.В., Ованенко В.С. Ишемическое поражение кишечника при тяжелых язвенных кровотечениях из гастродуоденальной зоны и его роль в патогенезе системного эндотоксикоза (экспериментально-клиническое исследование). Всеросс. конф. «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном этапе. Достижения и перспективы» - Казань. - 2017. - С.68-70.

10. Климович И.Н., Маскин С.С., Абрамов П.В. Патогенез, диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности при тяжелых желудочно-кишечных кровотечениях. Обзор литературы. Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. №3 . С. 13-20.

11. Климович И.Н., Маскин С.С., Снигур Г.Л., Абрамов П.В., Ованенко В.С. Ишемически-реперфузионное поражение кишечника при тяжелых кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и его роль в потенцировании эндотоксемии (экспериментальное исследование). Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. №1. С. 20.

12. Климович И.Н., Маскин С.С., Абрамов П.В. Кишечная недостаточность в потенцировании мультиорганной дисфункции у больных с тяжелыми кровотечениями из язв гастродуоденальной зоны. Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. - №1. С. 21.

13. Климович И.Н., Маскин С.С., Снигур Г.Л., Абрамов П.В., Павлов А.В. Кишечная недостаточность в патогенезе эндотоксикоза при геморрагической гипотензии. Новости в хирургии. - Т26. №3. - 2018. - С.276-283. (ВАК, Scopus)

14. Климович И.Н., Маскин С.С., Абрамов П.В., Павлов А.В. Клиническое значение синдрома кишечной недостаточности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. Новости в хирургии. - Т27. №2. - 2019. - С.161-167. (ВАК, Scopus)

Список сокращений

АД	Артериальное давление
АлАт	Аланинаминотрансфераза
АсАт	Аспартатаминотрансфераза
ГДК	Гастродуоденальное кровотечение
ГДЯ	Гастродуоденальные язвы
ДК	Диеновые конъюгаты
ЖКК	Желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИР	Ишемия-реперфузия
КОЕ	Колониеобразующие единицы
КР	Коэффициент ритмичности
КС	Коэффициент сравнения
МДА	Малоновый диальдегид
О/Аотн.	Оксидантно-антиоксидантное отношение
ППОЛ	Продукты перекисного окисления липидов
ППД	Печеночно-почечная дисфункция
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЭМ	Проницаемость эритроцитарных мембран
СД	Системные дисфункции
СИЭ	Суммарный индекс эндотоксикоза
СКН	Синдром кишечной недостаточности
СМП	Среднемолекулярные пептиды
СМЭС	Суммарная мощность электрического сигнала
СФ	Суммарная функция
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭАО	Электрическая активность отдела ЖКТ
ЭГЭГ	Электрогастроэнтерография
ЭИ	Эндогенная интоксикация
ЯБ	Язвенная болезнь
НР _r	Высокий прогностический риск
SAPS	Simplified Acute Physiological Score